

Zoel Hormigón Ausejo

Modelización de reacciones de  
valorización de compuestos  
orgánicos para la implantación de  
la Economía Circular

Departamento  
Química Orgánica

Director/es  
Mayoral Murillo, José Antonio  
Salvatella Ibañez, Luis

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



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

MODELIZACIÓN DE REACCIONES DE  
VALORIZACIÓN DE COMPUESTOS ORGÁNICOS  
PARA LA IMPLANTACIÓN DE LA ECONOMÍA  
CIRCULAR

Autor

Zoel Hormigón Ausejo

Director/es

Mayoral Murillo, José Antonio  
Salvatella Ibañez, Luis

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Química Orgánica

2020



Modelización de reacciones de valorización de  
compuestos orgánicos para la implantación de la  
Economía Circular

Zoel Hormigón Ausejo

Tesis Doctoral

Directores

Dr. José Antonio Mayoral Murillo

Dr. Luis Salvatella Ibáñez

Departamento de Química Orgánica

Facultad de Ciencias

Universidad de Zaragoza

2019









## Abreviaturas

AM1	Austin Model 1
B3LYP	Becke's 3-parameter hybrid functional with Lee, Yang y Parr non-local correlation
CCSD(T)	Coupled Cluster calculations with Single and Double substitutions and with noniterative Triple excitations
COC	Carbonatos orgánicos cíclicos
C-PCM	Conductor-like Polarizable Continuum Model
DFT	Density Functional Theory (Teoría del funcional de la densidad)
EC	Economía Circular
FAME	Fatty Acid Methyl Esters (Ésteres metílicos de ácidos grasos)
GGA	Generalized Gradient Approximation
HF	Hartree-Fock
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate
m-GGA	meta-Generalized Gradient Approximation
MD	Molecular Dynamics (Dinámica molecular)
MM	Molecular-Mechanics (Mecánica molecular)
NVT	Colectivo canónico
OLYP	Handy's hybrid functional with OPTX exchange functional and Lee, Yang y Parr non-local correlation
O3LYP	Handy's 3-parameter hybrid functional with Lee, Yang y Parr non-local correlation

PES	Potential Energy Surface (Superficie de energía potencial)
PPNCl	Cloruro de iminio de bis(trifenilfosfina)
QM	Quantum-Mechanics (Mecánica cuántica)
TFE	Trifluoroetanol
THF	Tetrahidrofurano
TS	Transition State (Estado de transición)

## *ÍNDICE*



---

Capítulo 1. Introducción	1
1.1. Desarrollo Sostenible	5
1.2. Química Computacional	11
1.3. Objetivos	13
1.4. Metodología general	14
Capítulo 2. Mecanismos de transformación de los dobles enlaces C=C de cadenas de ésteres grasos	21
2.1. Antecedentes	25
2.2. Mecanismo de la reacción de ciclopropanación de modelos de ácidos grasos catalizada por derivados de Cu	30
2.3. Mecanismo de la reacción de adición de ácidos carboxílicos a modelos de ácidos grasos insaturados en medio ácido	42
2.4. Mecanismos de inserción de CO <sub>2</sub> en epóxidos como modelos de derivados de ácidos grasos	54
Capítulo 3. Mecanismos de las reacciones de formación de éteres de glicerol a partir de epiclohidrina	65
3.1. Antecedentes	69
3.2. Metodología	75
3.3. Resultados y discusión	77
3.4. Conformational analysis of several lithium 1,3-dialkoxypropan-2-olates by QM/MM methods in some explicit solvents	84
3.5. Conclusiones	89

Capítulo 4. Efecto de los sustituyentes en la acidólisis de modelos de lignina	91
4.1. Antecedentes	95
4.2. Metodología	107
4.3. Resultados y discusión	110
4.4. Conclusiones	119
Capítulo 5. Conclusions	121
Anexos	i

## ***1. INTRODUCCIÓN***





## Índice

<b>1.1. Desarrollo Sostenible.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1.1. Economía Circular .....</b>	<b>6</b>
<b>1.1.2. Química Sostenible.....</b>	<b>7</b>
<b>1.2. Química Computacional.....</b>	<b>11</b>
<b>1.3. Objetivos .....</b>	<b>13</b>
<b>1.4. Metodología general.....</b>	<b>14</b>
<b>1.4.1. Métodos de cálculo .....</b>	<b>14</b>
<b>1.4.2. Procedimiento general .....</b>	<b>18</b>



Hoy en día, cuando se ha normalizado levantarse por las mañanas con la última ocurrencia del político sin formación de turno, afirmando que la Luna es un satélite de Marte, o negando el cambio climático porque se lo ha dicho un primo suyo; y mientras se quema el Pulmón del Planeta por la irresponsabilidad de algunos seres humanos, o surgen islas de plástico en medio de mares y océanos; se hace más imprescindible que nunca para la comunidad científica poner el foco en la urgencia y necesidad de cambiar el modelo productivo actual para el desarrollo humano, por otro que garantice el desarrollo económico, sin causar desequilibrios sociales ni afectar al medioambiente. En definitiva, Desarrollo Sostenible.

## 1.1. Desarrollo Sostenible

Aunque parezca extraño, esta idea no es nueva, y ya surgió en los años 90 del siglo pasado. Sus raíces se remontan al final de la década de 1960 y principios de los 70, en las que la opinión pública mundial comienza a ser consciente del problema del deterioro del medioambiente. Tras un siglo de desarrollo industrial descontrolado, empiezan a surgir estudios que demuestran la disminución de la capa de ozono, o la posibilidad de agotar los recursos del planeta, así como sus sumideros naturales (atmósfera, mares y suelos). Se suele considerar que el comienzo del debate sobre la vinculación antagónica del crecimiento económico y el uso de los recursos naturales tuvo lugar en la Conferencia de Naciones Unidas sobre el Medio Humano (UNEP) celebrada en Estocolmo en 1972.<sup>1</sup> En 1970 ya se había fundado, por ejemplo, la Agencia de Protección Ambiental en Estados Unidos, para reparar el daño ya realizado al medioambiente y establecer nuevas guías para un mundo más limpio. Sin embargo, aunque la normativa creada ha supuesto un enorme avance en cuanto al cuidado del medioambiente, protegiendo ríos y acuíferos, limitando emisiones a la atmósfera, estableciendo controles para las sustancias químicas tóxicas o peligrosas o la necesidad de realizar estudios de impacto ambiental previos a grandes proyectos; esta en general no tiene en cuenta el impacto económico que supone para las empresas, lo que a la larga genera rechazo y dificulta su cumplimiento.

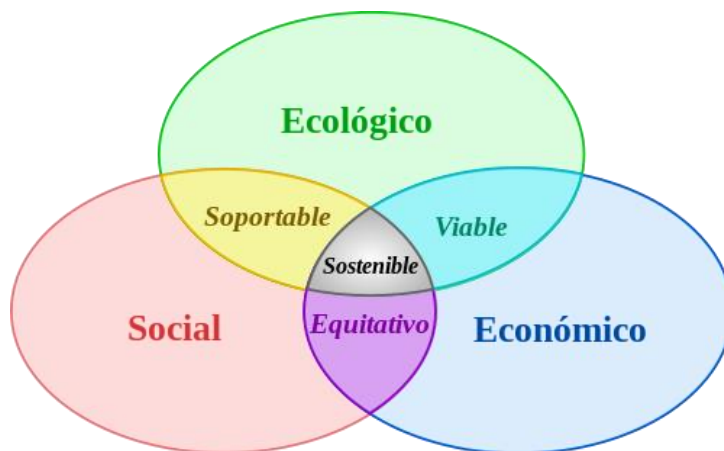
El Desarrollo Sostenible se define por primera vez en el Informe Brundtland (Nuestro Futuro Común), en la Comisión Mundial sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo celebrada en 1987, como *“aquel desarrollo que es capaz de satisfacer las necesidades actuales sin comprometer los recursos y posibilidades de las futuras generaciones”*.<sup>2</sup> Este se basa en tres pilares: ecológico, económico y social. A través de la mejora en tecnología y organización social, se deben satisfacer las necesidades sociales de la población (alimentación, vestido, vivienda y

---

[1] Naciones Unidas, 1973. Informe de la Conferencia de las Naciones Unidas sobre el Medio Humano. A/CONF.48/14/Rev.1. Estocolmo, 5 a 16 de junio de 1972.

[2] Naciones Unidas, 1987. Informe de la Comisión Mundial sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo. Asamblea General de las Naciones Unidas, A/42/427. 4 de agosto de 1987.

trabajo), sin poner en peligro la capacidad de absorber por parte del medioambiente los efectos de la actividad humana.



### 1.1.1. Economía Circular

Ante todo esto, es obvio que el modelo lineal que predomina en la actualidad, basado en “coger, hacer y tirar” (make-use-dispose), no solo es insostenible e inviable a largo plazo, sino que simplemente no se ajusta a las necesidades de la sociedad actual. El concepto de Economía Circular surge en 1989 de la mano de Pearce y Turner, en su libro titulado “Economía de los recursos naturales y el medioambiente”, y la plantea como un “*ciclo de desarrollo continuo positivo que preserva y aumenta el capital natural, optimiza los rendimientos de los recursos y minimiza los riesgos del sistema, gestionando stocks finitos y flujos renovables*”.<sup>3</sup> Por tanto, una economía circular es reconstituyente y regenerativa por diseño, y se propone mantener siempre los productos, componentes y materiales en sus niveles de uso más altos, durante el mayor tiempo posible, además de aprovechar los residuos generados al final de su vida útil.<sup>4,5</sup>

En diciembre de 2015, la Unión Europea lanza el Plan de Acción para la Economía Circular, incluyendo medidas legislativas y propuestas para considerar todas las fases del ciclo de vida de un producto.<sup>6</sup> En este modelo, los recursos se mueven de forma circular dentro de un sistema de producción y consumo, cerrando bucles en ecosistemas industriales y minimizando la generación de residuos (**Figura 1.1**). Además, se genera beneficio económico al actuar en todos los eslabones de la cadena: materias primas, procesos de conversión, productos tanto finales como intermedios, así como posibles residuos. Entre los ejemplos, se pueden citar: sustitución de materias primas caducas por otras recicladas o de origen renovable, diseño de productos sin

[3] Pearce, D. W.; Turner, K. R. *Economía de los recursos naturales y el medioambiente*; Celeste, 1995.

[4] Cerdá, E.; Khalilova, A. Economía Circular. *Economía Industrial* **2016**, *401*, 11.

[5] Stahel, W. R. The Circular Economy. *Nature* **2016**, *531*, 435.

[6] Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones. *Cerrar el círculo: un plan de acción de la UE para la economía circular*. COM(2015) 614 final. 2 de diciembre de 2015.

obsolescencia programada, la captura del CO<sub>2</sub> y su uso como materia prima, la creación de bioproductos o la utilización de energías renovables.<sup>7</sup>



Figura 1.1. Modelo esquemático del funcionamiento de una economía circular.<sup>8</sup>

### 1.1.2. Química Sostenible

Obviamente, la Química tiene un papel crucial ante todo lo expuesto. La Química Sostenible<sup>9</sup> nace en este contexto, remontándose a 1991 y con la “misión” de reconciliar Industria y Medioambiente. Se define como el diseño, desarrollo e implementación de productos o procesos químicos que reduzcan o eliminen el uso y generación de sustancias peligrosas, sin mermar las ventajas sociales que aporta la actividad química.<sup>10</sup> La Química Sostenible fue madurando a lo largo de la década hasta cristalizar en los 12 principios redactados por Paul Anastas y John Warner en 1998.<sup>11</sup> Estos pueden resumirse, de modo libre, en el uso de la catálisis para la valorización de materias primas renovables con la mínima generación de residuos y el mínimo coste energético, evitando el uso de materiales peligrosos o tóxicos.<sup>12</sup>

Una de las principales dificultades a la que se enfrenta la Química Sostenible es la dependencia actual de la Industria Química por materias primas de origen fósil, principalmente

[7] Informe de RSE del sector químico español. FEIQUE (Federación Empresarial de la Industria Química Española), 2018. <https://www.feique.org>

[8] Hidalgo, M. M. Un nuevo impulso hacia la economía circular. Documento de Análisis 39/2017; Instituto Español de Estudios Estratégicos. 1 de agosto de 2017.

[9] También conocida como “Química Verde”, de la traducción del inglés *Green Chemistry*. Algunos autores la diferencian, otros engloban a la Verde dentro de la Sostenible: Kümmerer, K.; Clark, J. *Green and Sustainable Chemistry*. In: *Sustainability Science*; Heinrichs, H.; Martens, P.; Michelsen, G.; Wiek, A., Eds.; Springer, 2016.

[10] Mestres, R. Química Sostenible: Naturaleza, fines y ámbito. *Educ. quím.* **2013**, *24*, 103.

[11] Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University: New York, 1998.

[12] Anastas, P. T.; Zimmerman, J. B. Design Through the 12 Principles of Green Engineering. *Environ. Sci. Technol.* **2003**, *37*, 94.

hidrocarburos. De toda la materia prima consumida por esta industria, la renovable representa solo el 13 %.<sup>13</sup> Esto es debido a que aunque finitos, tanto el gas natural como el petróleo proporcionan mucha energía, además de generar compuestos orgánicos derivados transformables en distintas moléculas plataforma,<sup>14</sup> mediante procesos muy eficientes y optimizados (a menudo continuos), y rentables económicamente. El reto tecnológico consiste pues en alcanzar los mismos niveles de eficiencia y productividad que los procesos clásicos usando materias primas de origen renovable. Esto implica un cambio de concepto, ya que la proporción C:H:O:N es significativamente distinta entre la biomasa y el petróleo, los procesos actuales están diseñados para materias primas con alto contenido en carbono e hidrógeno. La biomasa, en cambio, suele presentar compuestos altamente funcionalizados, sobre todo oxigenados, por lo que se hace necesario diseñar nuevos procesos y aplicaciones.<sup>15,16</sup>

En este contexto, el uso racional de materias primas de origen renovable a través de procesos químicos de biorrefinería ayudaría al desarrollo de una economía más sostenible y menos dependiente de fuentes fósiles, rebajando por tanto las emisiones de CO<sub>2</sub> y otros gases de efecto invernadero.<sup>13</sup> No solo eso, la utilización de materias primas renovables suele generar compuestos en principio menos tóxicos y con mayor potencial de degradación que aquellos derivados de fuentes de origen fósil, de acuerdo con los principios de la Química Sostenible.<sup>12</sup> Por otro lado, la posible generación de subproductos o residuos en una industria susceptibles de ser usados como materia prima de otra, es lo que ya se conoce como Simbiosis Industrial, concepto muy presente en todo proceso de biorrefinería.

Es posible extraer una amplia variedad de compuestos químicos directamente de la biomasa, entre otros: azúcares, ácidos grasos, aminoácidos y proteínas, o terpenos. Desde el punto de vista químico, el 75 % de la biomasa son carbohidratos, el 20 % lignina, y el 5 % restante grasas y otros compuestos.<sup>17</sup> Esta Tesis Doctoral se va a centrar en el estudio de reacciones de valorización de lignina, así como de derivados del glicerol y de ácidos grasos (**Figura 1.2**). La investigación relacionada con la valorización de la lignina, a menudo simultáneamente con los otros dos componentes de la biomasa lignocelulósica (celulosa y hemicelulosa), ha experimentado un crecimiento exponencial en los últimos 20 años, como refleja el aumento en el número de

---

[13] Dodds, D. R.; Gross, R. A. *Science* **2007**, *318*, 1250.

[12] Anastas, P. T.; Zimmerman, J. B. Design Through the 12 Principles of Green Engineering. *Environ. Sci. Technol.* **2003**, *37*, 94.

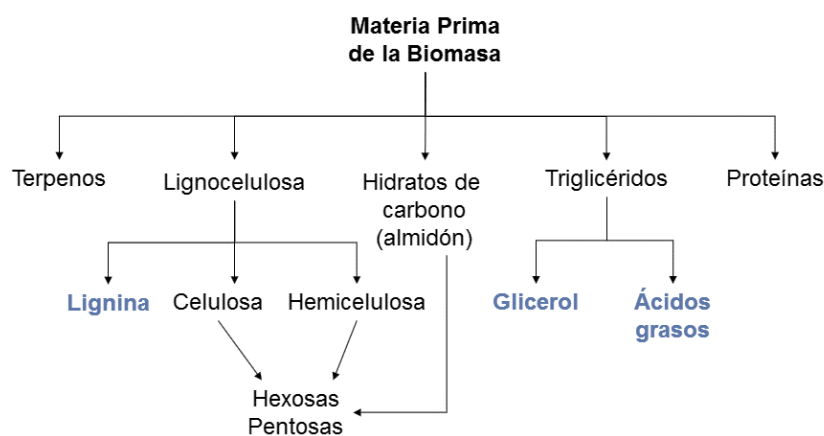
[14] Del inglés *building block*, que se definen como moléculas con múltiples grupos funcionales que poseen el potencial de ser transformadas en nuevas familias de moléculas con aplicaciones útiles. Bozell, J. J.; Petersen, G. R. Technology Development for the Production of Biobased Products from Biorefinery Carbohydrates – the US Department of Energy's "Top 10" Revisited. *Green Chem.* **2010**, *12*, 539.

[15] Cherubini, F. The Biorefinery Concept: Using Biomass instead of Oil for Producing Energy and Chemicals. *Energ. Convers. Manage.* **2010**, *51*, 1412.

[16] Kamm, B.; Kamm, M.; Gruber, P. R.; Kromus, S. Biorefinery Systems – an Overview. In: *Biorefineries – Industrial Processes and Products (Status Quo and Future Directions)*, Vol. 1; Kamm, B.; Gruber, P. R.; Kamm, M., Eds.; Wiley-VCH, 2006.

[17] Metzger, J. O. Fats and Oils as Renewable Feedstock for Chemistry. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2009**, *111*, 865.

publicaciones sobre el tema.<sup>18</sup> Históricamente, los aceites y grasas han sido la fuente renovable más importante de la Industria Química, y actualmente representan una importante fuente de *building blocks* y compuestos funcionales.<sup>19</sup>



**Figura 1.2.** Materia prima de la biomasa estudiada en este trabajo.

La sinergia entre Economía Circular y Química Sostenible es una de las estrategias para alcanzar la sostenibilidad. Para ello, es necesaria una amplia investigación en catálisis, debido a la gran diversidad química de la biomasa en comparación con el petróleo. La catálisis se define como el proceso por el cual una reacción química es acelerada debido a la participación de una sustancia llamada catalizador y que no aparece en el producto final. Se suele clasificar en homogénea, donde catalizador y reactivos permanecen en la misma fase (generalmente en disolución), y heterogénea, en la que se encuentran dos o más fases diferentes (gas, sólido, líquidos inmiscibles...). La catálisis enzimática tiene puntos en común con ambas, por lo que se suele considerar como una categoría independiente.<sup>20</sup> Ambas presentan tanto ventajas como desventajas, ya que la homogénea en general ofrece mejores resultados de actividad y selectividad (lo que implica condiciones de reacción más suaves), aunque se resiente a la hora de la separación y el reciclado del catalizador. Además, en catálisis homogénea el centro activo catalítico (generalmente iones o átomos metálicos) suele ser bien conocido, lo que permite modular sus propiedades.

Las dos propiedades principales de un catalizador dado son la actividad y la selectividad. La actividad refleja el aumento en la velocidad de reacción debido al catalizador. En cuanto a la selectividad, lógicamente el objetivo principal de la química sintética es conseguir un producto frente a otros (que se considerarán subproductos si no residuos). La catálisis permite modular la

[18] Abejón, R.; Pérez-Acebo, H.; Clavijo, L. Alternatives for Chemical and Biochemical Lignin Valorization: Hot Topics from a Bibliometric Analysis of the Research Published During the 2000–2016 Period. *Processes* **2018**, *6*, 98.

[19] Biermann, U.; Bornscheuer, U.; Meier, M. A. R.; Metzger, J. O.; Schäfer, H. J. Oils and Fats as Renewable Raw Materials in Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3854.

[20] Rothenberg, G. *Catalysis: Concepts and Green Applications*; Second Edition; Wiley-VCH, 2017.

reactividad química, lo que resulta fundamental para la Química Sostenible, ya que cuanto más selectivo sea un proceso, menos costes asociados a la separación y gestión de residuos tendrá.



## 1.2. Química Computacional

Obviamente, la investigación química actual ya no se rige exclusivamente por la intuición o el ensayo-error para el diseño y síntesis de nuevas moléculas o materiales. De hecho, uno de los objetivos de la Química Sostenible es el diseño racional de nuevos procesos químicos tanto eficientes como sostenibles. Para lograrlo, la Química Teórica es imprescindible, ya que es capaz de proporcionar modelos rigurosos o conceptos que ayuden a entender dichos procesos y, por tanto, a mejorarlos y optimizarlos.<sup>21</sup>

La Química Teórica utiliza los postulados de la Mecánica Cuántica para explicar o predecir fenómenos químicos. Nace entre 1925 y 1927 de la mano de Schrödinger, Heisenberg y Dirac (por separado), que construyen una nueva teoría para el estudio del comportamiento de sistemas microscópicos. No obstante, dada la enorme complejidad de las ecuaciones tratadas, solo se podían resolver para el átomo de hidrógeno, lo que hizo necesario el desarrollo de métodos aproximados, siendo el más conocido el de Hartree-Fock.

Por otro lado, el desarrollo de la tecnología informática a partir de los años 50 permite la aparición de ordenadores cada vez más potentes, y de software especializado en la resolución de las ecuaciones mencionadas con una alta fiabilidad. Aparece así la Química Computacional, que utiliza la informática para calcular las propiedades de los sistemas químicos mediante la Química Teórica. Las siguientes décadas verán un continuo crecimiento de las mismas, permitiendo el estudio de sistemas químicos cada vez más complejos.

Se suele considerar como un punto de inflexión la aparición de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) en la década de 1960.<sup>22,23</sup> Hohenberg, Kohn y Sham demuestran que el potencial externo y, por tanto, la energía total de un sistema no degenerado dado, es un funcional de la densidad electrónica,  $\rho(\mathbf{r})$ . Por tanto, las propiedades de dicho sistema se pueden derivar directamente de dicha densidad. Esto permitió pasar de estudiar mediante métodos mecanocuánticos sistemas compuestos por unas decenas de átomos o sistemas mucho mayores.

Desde la Química Teórica y Computacional se pueden estudiar distintos aspectos de una reacción química o un compuesto orgánico a un nivel atómico. Esta información, que en muchos casos no puede ser obtenida desde el punto de vista experimental, permite la determinación de estructuras, la predicción de espectros, la caracterización de interacciones moleculares no covalentes, el cálculo de algunas propiedades físicas o de energías de activación y reacción, así

---

[21] Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*; Second Edition; Wiley-VCH, 2004.

[22] Hohenberg, P.; Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864.

[23] Kohn, W.; Sham, L. J. Self-consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133.

como el desarrollo de perfiles de reacción o la predicción de la selectividad de un proceso químico, entre otros.<sup>24</sup>

Sin llegar a ser sustituta de la Química Experimental, la Química Computacional es un excelente complemento a esta, ya que permite el estudio de reacciones químicas, lo que redundará positivamente en el desarrollo experimental de las mismas, con el consiguiente ahorro de tiempo y reactivos. En esta Tesis Doctoral se ha realizado el estudio teórico de las reacciones de valorización ya mencionadas, las cuales se describen a continuación.

---

[24] Houk, K. N.; Liu, F. Holy Grails for Computational Organic Chemistry and Biochemistry. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 1.

### **1.3. Objetivos**

Así pues, el objetivo de esta Tesis Doctoral, realizada en paralelo y de forma sinérgica con el trabajo experimental del grupo en el que se ha desarrollado, es el estudio teórico de los siguientes procesos, para redundar en la mejora de los mismos:

- 1) **MECANISMOS DE TRANSFORMACIÓN DE LOS DOBLES ENLACES C=C DE CADENAS DE ÉSTERES GRASOS:**
  - A. **MECANISMO DE LA REACCIÓN DE CICLOPROPANACIÓN DE MODELOS DE ÁCIDOS GRASOS INSATURADOS CATALIZADA POR DERIVADOS DE CU.**
  - B. **MECANISMO DE LA REACCIÓN DE ADICIÓN DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS A MODELOS DE ÁCIDOS GRASOS INSATURADOS EN MEDIO ÁCIDO.**
  - C. **MECANISMOS DE INSERCIÓN DE CO<sub>2</sub> EN EPÓXIDOS COMO MODELOS DE DERIVADOS DE ÁCIDOS GRASOS.**
  
- 2) **MECANISMOS DE LAS REACCIONES DE FORMACIÓN DE ÉTERES DE GLICEROL A PARTIR DE EPICLORHIDRINA.**
  
- 3) **EFEECTO DE LOS SUSTITUYENTES EN LA ACIDÓLISIS DE MODELOS DE LIGNINA.**

## 1.4. Metodología general

### 1.4.1. Métodos de cálculo

En general, los cálculos teóricos se realizaron utilizando el funcional M06-2X,<sup>25</sup> perteneciente a la familia de los conocidos como “funcionales de Minnesota”, funcionales híbridos desarrollados en la Universidad de Minnesota por Truhlar y colaboradores a partir de 2005 denotados con la forma Myz o Myz-sufijo, donde yz expresa el año 20yz y la M meta o Minnesota. Su elección responde al deseo de dotar la presente Tesis Doctoral de una metodología homogénea y común para todos los capítulos, ya que este método se recomienda por su robustez para sistemas del grupo principal en los que la termoquímica, la cinética y las interacciones covalentes tengan la misma importancia (o quiera tenerse en cuenta su posible correlación para el estudio de las mismas).<sup>26</sup> De hecho, esta característica ha supuesto un aumento de la popularidad de este funcional en cuanto a su uso, llegando a competir en la actualidad con el estándar B3LYP.<sup>27</sup>

La familia de funcionales M06 está compuesta por cuatro funcionales que tienen formas funcionales similares para la parte DFT, pero con un porcentaje distinto de la energía de intercambio Hartree-Fock (HF) según el método. Los 4 funcionales son: M06-L,<sup>28</sup> un funcional meta-GGA sin intercambio HF; M06,<sup>25</sup> un meta-GGA global híbrido con 27 % de intercambio HF, que da lugar a un funcional bien equilibrado con aplicabilidad satisfactoria en todo tipo de problemas; M06-2X,<sup>25</sup> un meta-GGA global híbrido con 54 % de intercambio HF (el doble que en el funcional M06, de ahí el sufijo 2X), que arroja resultados excelentes en todas las áreas de la química, incluyendo termoquímica y cinéticas de reacción, aunque inadecuado para sistemas multirreferenciales; y por último, M06-HF,<sup>29</sup> un meta-GGA global híbrido con 100 % de intercambio HF, apropiado para el cálculo de propiedades espectroscópicas de transiciones de transferencia de carga. Recientemente, se han desarrollado los funcionales M08-HX,<sup>30</sup> M08-SO,<sup>30</sup>

---

[25] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06-Class Functionals and 12 Other Functionals. *Theor. Chem. Acc.* **2007**, *120*, 215.

[26] Peverati, R.; Truhlar, D. G. Quest for a Universal Density Functional: The Accuracy of Density Functionals across a Broad Spectrum of Databases in Chemistry and Physics. *Philos. Trans. R. Soc. A* **2014**, *372*, 20120476.

[27] Becke, A. D. A New Mixing of Hartree-Fock and Local Density-Functional Theories. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372.

[28] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. A New Local Density Functional for Main-Group Thermochemistry, Transition Metal Bonding, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 194101.

[29] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. Density Functional for Spectroscopy: No Long-Range Self-Interaction Error, Good Performance for Rydberg and Charge-Transfer States, and Better Performance on Average than B3LYP for Ground States. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 13126.

[30] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. Exploring the Limit of Accuracy of the Global Hybrid Meta Density Functional for Main-Group Thermochemistry, Kinetics, and Noncovalent Interactions. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 1849.

M11-L,<sup>31</sup> M11,<sup>32</sup> MN12-L,<sup>33</sup> MN12-SX,<sup>34</sup> MN15<sup>35</sup> y MN15-L;<sup>36</sup> aunque por el momento no han sido capaces de desbancar a sus predecesores.

Se ha elegido el funcional M06-2X debido a su robustez y popularidad, demostrada en numerosos estudios teóricos a través de predicciones energéticas precisas,<sup>37-44</sup> tanto diferencias energéticas conformacionales,<sup>45-47</sup> como energías de enlace de interacciones no covalentes.<sup>48-51</sup>

- 
- [31] Peverati, R.; Truhlar, D. G. M11-L: A Local Density Functional That Provides Improved Accuracy for Electronic Structure Calculations in Chemistry and Physics. *J. Phys. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 117.
- [32] Peverati, R.; Truhlar, D. G. Improving the Accuracy of Hybrid Meta-GGA Density Functionals by Range Separation. *J. Phys. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 2810.
- [33] Peverati, R.; Truhlar, D. G. An Improved and Broadly Accurate Local Approximation to the Exchange–Correlation Density Functional: the MN12-L Functional for Electronic Structure Calculations in Chemistry and Physics. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 13171.
- [34] Peverati, R.; Truhlar, D. G. Screened-Exchange Density Functionals with Broad Accuracy for Chemistry and Solid-State Physics. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 16187.
- [35] Yu, H. S.; Li, S. L.; Truhlar, D. G. A Kohn-Sham Global-Hybrid Exchange-Correlation Density Functional with Broad Accuracy for Multi-Reference and Single-Reference Systems and Noncovalent Interactions. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 5032.
- [36] Yu, H. S.; He, X.; Truhlar, D. G. MN15-L: A New Local Exchange–Correlation Functional for Kohn–Sham Density Functional Theory with Broad Accuracy for Atoms, Molecules, and Solids. *J. Chem. Theory Comput.* **2016**, *12*, 1280.
- [37] Li, X.; Xu, X.; You, X.; Truhlar, D. G. Benchmark Calculations for Bond Dissociation Enthalpies of Unsaturated Methyl Esters and the Bond Dissociation Enthalpies of Methyl Linolenate. *J. Phys. Chem. A* **2016**, *120*, 4025.
- [38] Zaccaria, F.; Ehm, C.; Budzelaar, P. H. M.; Busico, V. Accurate Prediction of Copolymerization Statistics in Molecular Olefin Polymerization Catalysis: The Role of Entropic, Electronic, and Steric Effects in Catalyst Comonomer Affinity. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1512.
- [39] Banerjee, S.; Bhanja, S. K.; Kanti Chattopadhyay, P. Quantum Chemical Predictions of Aqueous pK<sub>a</sub> Values for OH Groups of Some  $\alpha$ -Hydroxycarboxylic Acids Based on *Ab Initio* and DFT Calculations. *Comput. Theor. Chem.* **2018**, *1125*, 29.
- [40] Lian, P.; Johnston, R. C.; Parks, J. M.; Smith, J. C. Quantum Chemical Calculation of pK<sub>a</sub>s of Environmentally Relevant Functional Groups: Carboxylic Acids, Amines, and Thiols in Aqueous Solution. *J. Phys. Chem. A* **2018**, *122*, 4366.
- [41] Cui, C.-X.; Xu, D.; Ding, B.-W.; Qu, L.-B.; Zhang, Y.-P.; Lan, Y. Benchmark Study of Popular Density Functionals for Calculating Binding Energies of Three-Center Two-Electron Bonds. *J. Comput. Chem.* **2019**, *40*, 657.
- [42] Dash, B. Carbon Dioxide Capture by Nitrogen Containing Organic Materials – A Density Functional Theory Investigation. *Comput. Theor. Chem.* **2018**, *1128*, 1.
- [43] Mardirossian, N.; Head-Gordon, M. How Accurate Are the Minnesota Density Functionals for Noncovalent Interactions, Isomerization Energies, Thermochemistry, and Barrier Heights Involving Molecules Composed of Main-Group Elements? *J. Chem. Theory Comput.* **2016**, *12*, 4303.
- [44] Li, L.; Fan, H.; Hu, H. Assessment of Contemporary Theoretical Methods for Bond Dissociation Enthalpies. *Chin. J. Chem. Phys.* **2016**, *29*, 453.
- [45] Walker, M.; Harvey, A. J. A.; Sen, A.; Dessent, C. E. H. Performance of M06, M06-2X, and M06-HF Density Functionals for Conformationally Flexible Anionic Clusters: M06 Functionals Perform Better than B3LYP for a Model System with Dispersion and Ionic Hydrogen-Bonding Interactions. *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 12590.
- [46] Sancho-García, J. C. Assessing a New Nonempirical Density Functional: Difficulties in Treating  $\pi$ -Conjugation Effects. *J. Chem. Phys.* **2006**, *124*, 124112.
- [47] Karpfen, A.; Parasuk, V. Accurate Torsional Potentials in Conjugated Systems: *Ab Initio* and Density Functional Calculations on 1,3-Butadiene and Monohalogenated Butadienes. *Mol. Phys.* **2004**, *102*, 819.
- [48] Jurečka, P.; Šponer, J.; Černý, J.; Hobza, P. Benchmark Database of Accurate (MP2 and CCSD(T) Complete Basis Set Limit) Interaction Energies of Small Model Complexes, DNA Base Pairs, and Amino Acid Pairs. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 1985.
- [49] Brauer, B.; K. Kesharwani, M.; Kozuch, S.; L. Martin, J. M. The S66x8 Benchmark for Noncovalent Interactions Revisited: Explicitly Correlated *Ab Initio* Methods and Density Functional Theory. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 20905.
- [50] Siiskonen, A.; Priimagi, A. Benchmarking DFT Methods with Small Basis Sets for the Calculation of Halogen-Bond Strengths. *J. Mol. Model.* **2017**, *23*, 50.
- [51] Zhao, Q. Substituent Effect of the Stacking Interaction between Carbon Monoxide and Benzene. *J. Mol. Model.* **2018**, *24*, 136.

Además, destaca en la predicción precisa de barreras de activación,<sup>25,52,53</sup> lo que en conjunto lo postula como un excelente candidato para todo tipo de estudios mecanísticos.<sup>54-56</sup>

M06-2X está específicamente recomendado para el tipo de átomos presente en los sustratos estudiados en los capítulos 2.3., 2.4., 3 y 4, todos ellos conformados por elementos del grupo principal (H, Li, C, O, F, Al y Cl), por lo que no debería de presentarse ningún error asociado al método de cálculo al elegir este funcional. En concreto, M06-2X ha sido utilizado con éxito en estudios de reacciones de transformación de diversos modelos de lignina<sup>57-60</sup> similares a los tratados en el Capítulo 4, además de aplicarse satisfactoriamente en la predicción de las energías de disociación de los distintos tipos de enlace existentes en estos modelos. En particular, la energía de disociación para el enlace éter del anisol calculada mediante M06-2X/6-311++G(d,p) es de 276.3 kJ mol<sup>-1</sup> (con corrección del punto cero),<sup>61</sup> con una concordancia excelente con el valor experimental: 273.2 kJ mol<sup>-1</sup>.<sup>62</sup> Por otro lado, también arroja resultados energéticos precisos para el cálculo de propiedades termodinámicas de clústeres de CO<sub>2</sub> (con valores cercanos a los calculados mediante CCSD(T)).<sup>63</sup> También se ha usado con éxito para el cálculo de potenciales de Lennard-Jones a partir de las energías de interacción entre CO<sub>2</sub> y distintos heterociclos aromáticos,<sup>64,65</sup> así como en el estudio de captura y liberación del primero por distintos aniones.<sup>66</sup> Por último, también se ha estudiado satisfactoriamente mediante este

- 
- [25] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06-Class Functionals and 12 Other Functionals. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215.
- [52] Fell, J. S.; Martin, B. N.; Houk, K. N. Origins of the Unfavorable Activation and Reaction Energies of 1-Azadiene Heterocycles Compared to 2-Azadiene Heterocycles in Diels–Alder Reactions. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1912.
- [53] Zhang, X.; Jiang, L.; Li, S.; Wang, K. A Theoretical Study on Platinum-Catalyzed Cycloisomerization of 2-Ethynyl-1-Ferrocenylbenzene. *Comp. Theor. Chem.* **2017**, *1115*, 56.
- [54] Zhang, X. Mechanistic Study on the Intramolecular Oxa-[4 + 2] Cycloaddition of Substituted *o*-Divinylbenzenes. *J. Mol. Model.* **2019**, *25*, 14.
- [55] Fang, R.; Yang, L.; Wang, Q. Mechanism and Regioselectivity of C–N Bond Cleavage and Ring Expansion of N-Heterocyclic Carbenes. *Organometallics* **2014**, *33*, 53.
- [56] Zhang, X.; Geng, Z. Mechanism of the Gold(I)-Catalyzed Synthesis of Imidazo-Pyrimidines and Imidazo-Pyrazines via [3 + 2] Dipolar Cycloaddition: A DFT Study. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 62099.
- [57] Sturgeon, M. R.; Kim, S.; Lawrence, K.; Paton, R. S.; Chmely, S. C.; Nimlos, M.; Foust, T. D.; Beckham, G. T. A Mechanistic Investigation of Acid-Catalyzed Cleavage of Aryl-Ether Linkages: Implications for Lignin Depolymerization in Acidic Environments. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2014**, *2*, 472.
- [58] Beste, A.; Buchanan, A. C. Computational Study of Bond Dissociation Enthalpies for Lignin Model Compounds. Substituent Effects in Phenethyl Phenyl Ethers. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2837.
- [59] Elder, T. A Computational Study of Pyrolysis Reactions of Lignin Model Compounds. *Holzforschung* **2010**, *64*, 435.
- [60] Elder, T.; Beste, A. Density Functional Theory Study of the Concerted Pyrolysis Mechanism for Lignin Models. *Energy Fuels* **2014**, *28*, 5229.
- [61] Parthasarathi, R.; Romero, R. A.; Redondo, A.; Gnanakaran, S. Theoretical Study of the Remarkably Diverse Linkages in Lignin. *J. Phys. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 2660.
- [62] Peterson, K. A.; Feller, D.; Dixon, D. A. Chemical Accuracy in Ab Initio Thermochemistry and Spectroscopy: Current Strategies and Future Challenges. *Theor. Chem. Acc.* **2012**, *131*, 1079.
- [63] Lemke, K. H.; Seward, T. M. Thermodynamic Properties of Carbon Dioxide Clusters by M06-2X and Dispersion-Corrected B2PLYP-D Theory. *Chem. Phys. Lett.* **2013**, *573*, 19.
- [64] Vidal-Vidal, Á.; Silva López, C.; Faza, O. N. Lennard-Jones Potentials for the Interaction of CO<sub>2</sub> with Five-Membered Aromatic Heterocycles. *J. Phys. Chem. A* **2017**, *121*, 9518.
- [65] Vidal-Vidal, Á.; Silva López, C.; Faza, O. N. Lennard-Jones Intermolecular Potentials for the Description of 6-Membered Aromatic Heterocycles Interacting with the Isoelectronic CO<sub>2</sub> and CS<sub>2</sub>. *J. Phys. Chem. A* **2019**, *123*, 4475.
- [66] Torrent-Sucarrat, M.; Varandas, A. J. C. Carbon Dioxide Capture and Release by Anions with Solvent-Dependent Behaviour: A Theoretical Study. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 14056.

método la cinética de la reacción de descomposición unimolecular de distintos ácidos carboxílicos.<sup>67,68</sup>

En relación al Capítulo 2.2., además de los elementos ya mencionados (más N), el sistema catalítico presenta un átomo de Cu en su centro activo. Aunque M06-2X no está especialmente recomendado para metales de transición debido a su incapacidad para describir adecuadamente sistemas multirreferenciales, los estados de oxidación por los que pasa el Cu a lo largo del ciclo catalítico se describen mediante estructuras electrónicas de capa cerrada (Cu(I) o Cu(III)); evitando así la multirreferencia, puesto que todas las especies involucradas tienen todos sus electrones emparejados. Sin embargo, ante la imposibilidad de encontrar los estados de transición determinantes de la selectividad *cis/trans* de la reacción, fue necesario el uso de funcionales derivados del funcional de intercambio de Handy OPTX.<sup>69,70</sup> En concreto, se utilizó el funcional O3LYP,<sup>70</sup> funcional híbrido que combina dicho funcional de intercambio (OPTX) con el de correlación de Lee, Yang y Parr.<sup>71</sup>

En cuanto a la base,<sup>72,73</sup> por los mismos criterios antes descritos, se decidió usar a lo largo de toda la Tesis la base 6-311++G(d,p)<sup>74,75</sup> para todos los átomos objeto de estudio, ya que la actual capacidad de cálculo de los ordenadores permite el uso de este tipo de bases de calidad triple- $\zeta$ , recomendadas y necesarias para la recolección de datos fiable al estudiar átomos metálicos como Cu<sup>76,77</sup> o Al.<sup>78,79</sup> Además, el uso de funciones difusas asegura una mejor descripción de la nube electrónica, especialmente para el Capítulo 3, que incluye mecanismos aniónicos con especies cargadas negativamente. Por último, al ser lo suficientemente grande, no

[67] Clark, J. M.; Nimlos, M. R.; Robichaud, D. J. Comparison of Unimolecular Decomposition Pathways for Carboxylic Acids of Relevance to Biofuels. *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 260.

[68] Cavallotti, C.; Pelucchi, M.; Frassoldati, A. Analysis of Acetic Acid Gas Phase Reactivity: Rate Constant Estimation and Kinetic Simulations. *Proc. Combust. Inst.* **2019**, *37*, 539.

[69] Handy, N. C.; Cohen, A. J. Left-Right Correlation Energy. *Mol. Phys.* **2001**, *99*, 403.

[70] Cohen, A. J.; Handy, N. C. Dynamic Correlation. *Mol. Phys.* **2001**, *99*, 607.

[71] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.

[72] Feller, D. The Role of Databases in Support of Computational Chemistry Calculations. *J. Comp. Chem.* **1996**, *17*, 1571.

[73] Schuchardt, K. L.; Didier, B. T.; Elsethagen, T.; Sun, L.; Gurumoorthi, V.; Chase, J.; Li, J.; Windus, T. L. Basis Set Exchange: A Community Database for Computational Sciences. *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, *47*, 1045.

[74] Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. Self-consistent Molecular Orbital Methods. XX. A Basis Set for Correlated Wave Functions. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650.

[75] Clark, T.; Chandrasekhar, J.; Spitznagel, G. W.; Schleyer, P. V. R. Efficient Diffuse Function-Augmented Basis Sets for Anion Calculations. III. The 3-21+G Basis Set for First-Row Elements, Li-F. *J. Comp. Chem.* **1983**, *4*, 294.

[76] Bozic-Weber, B.; Chaurin, V.; Constable, E. C.; Housecroft, C. E.; Meuwly, M.; Neuburger, M.; Rudd, J. A.; Schönhofer, E.; Siegfried, L. Exploring Copper(I)-Based Dye-Sensitized Solar Cells: A Complementary Experimental and TD-DFT Investigation. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 14157.

[77] Tamasi, G.; Bonechi, C.; Rossi, C.; Cini, R.; Magnani, A. Simulating the Active Sites of Copper-Trafficking Proteins. Density Functional Structural and Spectroscopy Studies on Copper(I) Complexes with Thiols, Carboxylate, Amide and Phenol Ligands. *J. Coord. Chem.* **2016**, *69*, 404.

[78] Ehm, C.; Antinucci, G.; Budzelaar, P. H. M.; Busico, V. Catalyst Activation and the Dimerization Energy of Alkylaluminum Compounds. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *772-773*, 161.

[79] Nako, A. E.; Gates, S. J.; White, A. J. P.; Crimmin, M. R. Preparation and Properties of a Series of Structurally Diverse Aluminium Hydrides Supported by  $\beta$ -Diketiminato and Bis(Amide) Ligands. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 15199.

deberían presentarse posibles errores de superposición de base, que no se han tenido en cuenta a lo largo de este trabajo.

En general, si experimentalmente el disolvente de la reacción no constituye una variable y su polaridad no es excesivamente grande, los cálculos en fase gas son suficientemente representativos del sistema. Este no es el caso de los Capítulos 2 y 3, donde el disolvente actúa como reactivo (Capítulos 2.3. y 3), o influye notablemente en la estructura de la especie catalítica (Capítulo 2.2), pudiendo afectar por tanto significativamente tanto a la velocidad como a la selectividad de la reacción.<sup>80</sup> Entre los numerosos métodos propuestos en la literatura, se ha utilizado por homogeneidad el *Conductor-like Polarizable Continuum Model (C-PCM)*,<sup>81,82</sup> modelo de solvatación implícito que actúa eficientemente en medios de polaridad media a alta con todo tipo de solutos, tanto neutros como iónicos.<sup>83</sup> Por último, dada las características de los problemas estudiados en el Capítulo 3, se decidió abordar una modelización explícita del disolvente mediante métodos híbridos que combinan el uso de métodos mecanocuánticos con mecánica molecular (QM/MM), junto con la producción y análisis de trayectorias de dinámica molecular (MD). Dichos cálculos fueron realizados gracias a la biblioteca de programas fDynamo,<sup>84</sup> donde la parte QM hacía uso del método semiempírico AM1,<sup>85</sup> mientras que la parte MM se describió mediante el campo de fuerza OPLS-AA.<sup>86</sup>

## 1.4.2. Procedimiento general

El procedimiento general para localizar las estructuras implicadas en los distintos procesos estudiados en esta Tesis Doctoral comienza con la construcción de dichas geometrías mediante el programa GaussView. Posteriormente, se usó el paquete de programas Gaussian09<sup>87</sup>

---

[80] Dyson, P. J.; Jessop, P. G. Solvent Effects in Catalysis: Rational Improvements of Catalysts via Manipulation of Solvent Interactions. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 3302.

[81] Barone, V.; Cossi, M. Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1995.

[82] Cossi, M.; Rega, N.; Scalmani, G.; Barone, V. Energies, Structures, and Electronic Properties of Molecules in Solution with the C-PCM Solvation Model. *J. Comp. Chem.* **2003**, *24*, 669.

[83] Takano, Y.; Houk, K. N. Benchmarking the Conductor-like polarizable Continuum Model (CPCM) for Aqueous Solvation Free Energies of Neutrl and Ionic Organic Molecules. *J. Chem. Theory Comput.* **2005**, *1*, 70.

[84] Field, M. J.; Albe, M.; Bret, C.; Proust-De Martin, F.; Thomas, A. The Dynamo Library for Molecular Simulations Using Hybrid Quantum Mechanical and Molecular Mechanical Potentials. *J. Comput. Chem.* **2000**, *21*, 1088.

[85] Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. Development and Use of Quantum Mechanical Molecular Models. 76. AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.

[86] Kaminski, G. A.; Friesner, R. A.; Tirado-Rives, J.; Jorgensen, W. L. Evaluation and Reparametrization of the OPLS-AA Force Field for Proteins via Comparison with Accurate Quantum Chemical Calculations on Peptides. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 6474.

[87] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.;



para la optimización de las estructuras propuestas; los mínimos de energía y estados de transición localizados se caracterizaron por el número correcto de valores propios negativos de la Hessiana exacta (0 en el caso de los mínimos de energía y 1 para los estados de transición).

Para la interpretación y visualización de los ficheros generados por Gaussian09 se utilizó también GaussView, que permite la visualización de las geometrías, parámetros geométricos (longitudes de enlace, ángulos,...) o modos normales de vibración, entre otros.

En general, todas las especies calculadas han sido de capa cerrada (todos los electrones emparejados), por lo que se utilizó el método RM06-2X. Cuando ha sido necesario, se han realizado cálculos IRC (*Intrinsic Reaction Coordinate*)<sup>88,89</sup> en los estados de transición, además de asegurar la estabilidad de la función de onda mediante la *keyword* STABLE; en conjunción con la malla de integración *ultrafine*.

A lo largo de la memoria se muestran dos tipos de energías relativas: energía electrónica (energía interna sin correcciones térmicas o de punto cero) y energía libre de Gibbs (es decir, energía interna más correcciones de punto cero, térmicas y entrópicas). Los valores de energía de Gibbs han sido calculados a 25 °C usando frecuencias no escaladas (a 1 atm). Generalmente, las energías interna y libre muestran un comportamiento paralelo, por lo que solo se discuten las variaciones en energía libre. Para el cálculo de las energías relativas de los procesos catalíticos ácidos o de acidólisis se ha modelizado el protón mediante la especie  $\text{H}_3\text{O}_2^+$ , que constituye la forma límite fluxional más sencilla sin interacciones entre moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$  adyacentes.<sup>90</sup>

Según el estudio, para analizar el efecto del disolvente se utilizó como modelo C-PCM con los parámetros por defecto de Gaussian09 del disolvente en cuestión: diclorometano y acetonitrilo mediante cálculos *single point* (Capítulo 2.2); u optimizaciones completas con los ácidos fórmico y acético (Capítulo 2.3), y los alcoholes metanol, etanol, butanol, isopropanol, butanol, trifluoroetanol y anisol (Capítulo 3).

A lo largo de la memoria se recogen los resultados de las energías de reacción y barreras de activación en  $\text{kJ mol}^{-1}$ . En los Anexos se incluyen tablas con las energías de todas las especies estudiadas, cuyas energías aparecen expresadas en Hartrees ( $1 \text{ Hartree} = 2625.49962 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).

---

Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*, Revision A.02; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2009.

[88] Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. An Improved Algorithm for Reaction Path Following. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 2154.

[89] Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. Reaction Path Following in Mass-Weighted Internal Coordinates. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523.

[90] Mejías, J. A.; Lago, S. Calculation of the Absolute Hydration Enthalpy and Free Energy of  $\text{H}^+$  and  $\text{OH}^-$ . *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 7306.

Generalmente, las representaciones de las estructuras en 3D mostradas a lo largo de la memoria se han realizado mediante el programa CYLview.<sup>91</sup>

Por último, se incluyen las matrices de coordenadas cartesianas de la conformación más estable de cada estructura implicada en todas las reacciones discutidas en un soporte digital anexo, así como el hipervínculo para descargar el programa VMD<sup>92</sup> con los archivos necesarios para poder reproducir las trayectorias de dinámica molecular discutidas en el Capítulo 3.

---

[91] Legault, C. Y. *CYLview, 1.0b*; Université de Sherbrooke, 2009. <http://www.cylview.org>

[92] Humphrey, W.; Dalke, A.; Schulten, K. VMD - Visual Molecular Dynamics. *J. Molec. Graphics* **1996**, *14*, 33. <http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>

***2. MECANISMOS DE TRANSFORMACIÓN DE LOS  
DOBLES ENLACES C=C DE CADENAS DE ÉSTERES***

***GRASOS***



## Índice

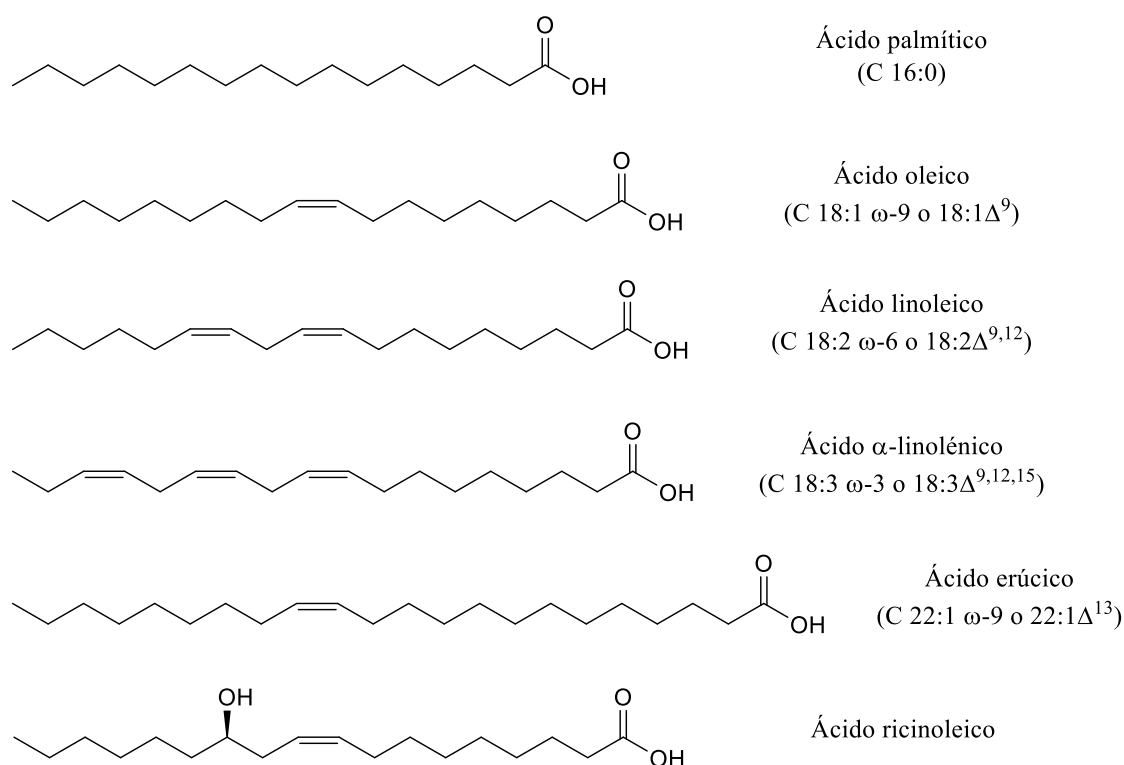
<b>2.1. Antecedentes</b> .....	25
<b>2.2. Mecanismo de la reacción de ciclopropanación de modelos de ácidos grasos catalizada por derivados de Cu</b> .....	30
<b>2.2.1. Antecedentes</b> .....	30
<b>2.2.2. Metodología</b> .....	32
<b>2.2.3. Resultados y discusión</b> .....	36
<b>2.2.3.1. Formación del complejo cobre-carbeno</b> .....	36
<b>2.2.3.2. Formación de los ciclopropanos: selectividad <i>cis/trans</i></b> .....	37
<b>2.2.4. Conclusiones</b> .....	40
<b>2.3. Mecanismo de la reacción de adición de ácidos carboxílicos a modelos de ácidos grasos insaturados en medio ácido</b> .....	42
<b>2.3.1. Antecedentes</b> .....	42
<b>2.3.2. Metodología</b> .....	43
<b>2.3.3. Resultados y discusión</b> .....	43
<b>2.3.4. Conclusiones</b> .....	52
<b>2.4. Mecanismos de inserción de CO<sub>2</sub> en epóxidos como modelos de derivados de ácidos grasos</b> .....	54
<b>2.4.1. Antecedentes</b> .....	54
<b>2.4.2. Metodología</b> .....	59
<b>2.4.3. Resultados y discusión</b> .....	60
<b>2.4.4. Conclusiones</b> .....	63



## 2.1. Antecedentes

Los aceites y las grasas tanto de origen animal como vegetal son, histórica y actualmente, la fuente renovable más importante de la Industria Química. Aproximadamente, el 20 % de la producción global de aceites y grasas es de origen animal, con tendencia menguante; mientras que el 80 % restante lo es de origen vegetal; de este subtotal, un 25 % es aceite de soja, seguido por el de palma, el de colza y el de girasol.<sup>1,2</sup>

Los ácidos grasos son ácidos carboxílicos de cadena lineal, en general de un número relativamente elevado de átomos de carbono (**Figura 2.1**). En la nomenclatura tradicional, las posiciones de carbonos a partir del grupo carboxilo, se denominan  $\alpha$ ,  $\beta$ , etc.; hasta el carbono en posición terminal, llamado  $\omega$ .<sup>3</sup> La posición de las insaturaciones se refiere al grupo carboxilo cuando se usa la letra  $\Delta$ , o respecto al carbono terminal al usar  $\omega$ . Aun así, los ácidos grasos suelen tener nombres comunes. Los ácidos grasos insaturados naturales pertenecen a las familias  $\omega$ -3,  $\omega$ -6 o bien  $\omega$ -9. En el caso de tener varios dobles enlaces C-C, estos están dispuestos como polienos homoconjugados.



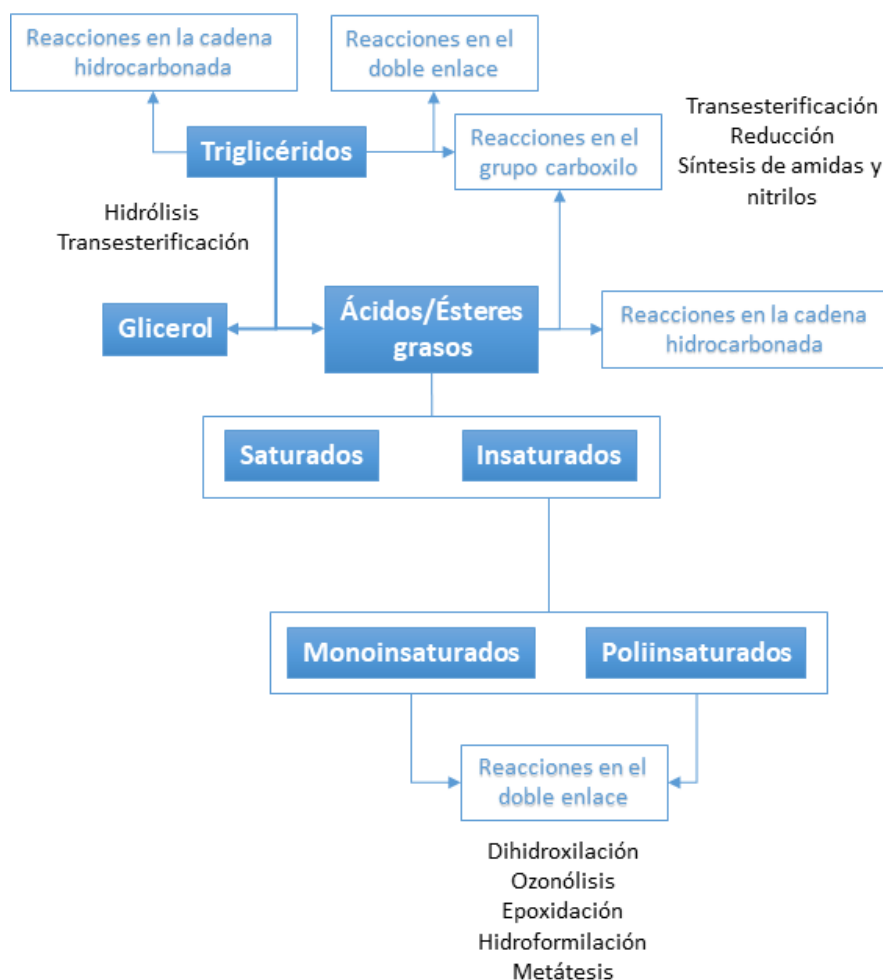
**Figura 2.1.** Nomenclatura de algunos ácidos grasos comunes.

[1] Metzger, J. O.; Bornscheuer, U. Lipids as Renewable Resources: Current State of Chemical and Biotechnological Conversion and Diversification. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, *71*, 13.

[2] 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.

[3] Rustan, A. C.; Drevon, C. A. *Encyclopedia of Life Sciences*; Wiley, 2005.

Las transformaciones oleoquímicas clásicas y bien establecidas se producen preferentemente en la funcionalidad éster de los triglicéridos nativos,<sup>4</sup> como la hidrólisis a ácidos grasos y glicerol<sup>5</sup> y/o la transesterificación para generar ésteres metílicos de ácidos grasos (FAME). Los ácidos y ésteres grasos, así como el glicerol, se consideran actualmente moléculas plataforma.<sup>6,7</sup> En el caso de los ácidos y ésteres, la funcionalización del grupo carboxilo<sup>8</sup> así como la de los posibles dobles enlaces,<sup>9</sup> da lugar a disolventes, materiales y precursores de polímeros; la rotura oxidativa del doble enlace también es una alternativa posible para generar moléculas de menor tamaño (**Figura 2.2**).



**Figura 2.2.** Transformaciones de los ácidos y ésteres grasos.

[4] Baumann, H.; Bühler, M.; Fochem, H.; Hirsinger, F.; Zobelein, H.; Falbe, J. Natural Fats and Oils—Renewable Raw Materials for the Chemical Industry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 41.

[5] Anneken, D. J.; Both, S.; Christoph, R.; Fieg, G.; Steinberner, U.; Westfechtel, A. Fatty Acids. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; American Cancer Society, 2006.

[6] Metzger, J. O. Fats and Oils as Renewable Feedstock for Chemistry. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2009**, *111*, 865.

[7] Biermann, U.; Bornscheuer, U.; Meier, M. A. R.; Metzger, J. O.; Schäfer, H. J. Oils and Fats as Renewable Raw Materials in Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3854.

[8] Gunstone, F. D. Chemical Reactions of Fatty Acids with Special Reference to the Carboxyl Group. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2001**, *103*, 307.

[9] Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. Chemical Routes for the Transformation of Biomass into Chemicals. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2411.



Industrialmente, los ácidos grasos se obtienen por reacción de hidrólisis de los triglicéridos en agua y en continuo a 250 °C y 20-60 bar, generándose como subproducto glicerol, lógicamente. Los ésteres grasos se generan mediante reacción de transesterificación de los triglicéridos con el alcohol correspondiente (generalmente metanol), usando una base como catalizador. Una de las aplicaciones más importantes de los FAME es su uso como biocombustible.<sup>1</sup> El biodiésel se produce típicamente por la reacción de transesterificación de distintos triglicéridos, usando como alcoholes metanol o etanol, generalmente. El proceso consta de tres reacciones consecutivas de transesterificación, con la consiguiente formación de mono- y diglicéridos como intermedios. La transesterificación de triglicéridos en FAME es una reacción catalizada en la que tres moles de metanol reaccionan con uno de triglicérido, aunque se realiza en exceso de alcohol para la obtención de altos rendimientos. Los catalizadores básicos más utilizados son hidróxidos de alcalinotérreos o hidróxidos de sodio o de potasio, aunque también es posible llevar a cabo la reacción con catalizadores ácidos o metálicos.

Los alcoholes grasos de cadena larga se obtienen industrialmente mediante la hidrogenación catalítica de ésteres grasos metílicos a 200 °C y 250-300 bar.<sup>1</sup> Por otro lado, las aminas grasas se producen a partir de los ácidos grasos en un proceso de varias etapas. En primer lugar, se forman nitrilos por la reacción de los ácidos grasos con amoníaco y la subsecuente deshidratación de la correspondiente amida primaria. La hidrogenación de estos nitrilos genera mayoritariamente aminas primarias que son susceptibles de convertirse en aminas terciarias y sales de amonio cuaternario, que tienen aplicaciones como surfactantes catiónicos.<sup>1,8,10</sup>

Además de las reacciones ya mencionadas de hidrólisis y/o transesterificación, es posible obtener nuevas moléculas por reacción en el grupo acilo.<sup>8</sup> Por ejemplo, se puede llevar a cabo la síntesis de lactonas ( $\gamma$  y  $\delta$ ) a partir de ácidos grasos insaturados en medio ácido (usando generalmente HClO<sub>4</sub>). La reacción transcurre a través de una protonación del doble enlace, de forma que el carbocatión obtenido se traspone hasta una posición adecuada para la reacción con el grupo carboxilo y la generación de la correspondiente lactona, estando favorecida la  $\delta$  en condiciones de control cinético (aunque la  $\gamma$  es más estable termodinámicamente).<sup>11,12</sup> Por otro lado, una porción sustancial de los alcoholes grasos de cadena media y larga solo se usan tras su conversión a etoxilatos o propoxilatos, a partir de los respectivos óxidos de etileno o

---

[1] Metzger, J. O.; Bornscheuer, U. Lipids as Renewable Resources: Current State of Chemical and Biotechnological Conversion and Diversification. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, *71*, 13.

[8] Gunstone, F. D. Chemical Reactions of Fatty Acids with Special Reference to the Carboxyl Group. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2001**, *103*, 307.

[10] Franklin, R.; Hoey, M.; Zachwieja, J. Cationic and Aminebased Surfactants. In *Oleochemicals*; Sheffield Academic Press, 2001.

[11] Gunstone, F. D. Novel Long-Chain Compounds Produced through Neighbouring Group Participation. In *Recent Developments in the Synthesis of Fatty Acid Derivatives*; The American Oil Chemists Society, 1999.

[12] Isbell, T. A. Novel Chemistry of Delta 5 Acids. In *Lipid Synthesis and Manufacture*; Sheffield Academic Press, 1999.

propileno.<sup>13,14,15</sup> A partir de dichos alcoholes y sus derivados etoxilados, se suelen obtener sulfatos orgánicos mediante reacción con SO<sub>3</sub> o ácido clorosulfónico para usarse como sales de sodio, amonio o etanolamina. Por último, también se pueden producir a partir de ellos fosfatos y moléculas menos comunes como sulfosuccinatos, etoxicarboxilatos o carbonatos.

Como ya se ha dicho, el otro gran grupo de reacciones que pueden tener lugar lo hacen sobre los posibles dobles enlaces de la cadena insaturada. Así, se pueden producir dihidroxilaciones con agua oxigenada con la consiguiente generación de dioles; los cuales también pueden ser generados a través de la reacción de epoxidación y posterior apertura en medio ácido.<sup>16</sup> Industrialmente, la reacción de epoxidación se lleva a cabo con ácido per fórmico; los epóxidos formados son susceptibles de reaccionar con alcoholes, ácidos carboxílicos, HCl, H<sub>2</sub>S, HCN, etc.; generando los correspondientes productos de apertura.<sup>17</sup>

Las roturas oxidativas de ácidos grasos insaturados con ácido peracético o con ozono dan lugar a un diácido y un ácido. Concretamente, en la industria se hace reaccionar el ácido oleico junto con ozono para obtener el ácido azelaico (nonanodioico) y el pelargónico (nonanoico).<sup>6</sup>

La introducción de grupos carbonilo en el doble enlace se puede llevar a cabo de varias formas, siendo entre las más interesantes: la reacción de hidroformilación para obtener aldehídos; y la reacción de hidrocarboxilación para producir ácidos y ésteres.<sup>9</sup>

Uno de los métodos más versátiles para la funcionalización de ésteres grasos, y que permite además modificar la longitud de la cadena hidrocarbonada, consiste en la reacción de metátesis de olefinas. La reacción de autometátesis, o metátesis interna, da lugar a una mezcla de diésteres y alquenos de cadena larga sin grupos funcionales adicionales. En cambio, la reacción de metátesis cruzada entre un éster graso y un alqueno conduce a ésteres grasos con una funcionalización diferente; por ejemplo, la reacción con etileno genera el correspondiente ácido graso con una insaturación en posición terminal.<sup>9</sup>

Las aplicaciones de los productos de las reacciones descritas hasta ahora son diversas. De forma resumida, los diácidos pueden usarse como monómeros para la fabricación de poliésteres

---

[13] Knothe, G.; Dunn, R. O. Biofuels derived from vegetable oils and fats. In *Oleochemicals*; Sheffield Academic Press, 2001.

[14] *Anon*: France. Oils and Fats International **2001**, *1*, 10.

[15] Loreau, O.; Maret, A.; Poullain, D.; Chardigny, J. M.; Sébédo, J. L.; Beaufrère, B.; Noël, J. P. Large scale preparation of (9Z,12E)- [1-<sup>13</sup>C]-octadeca-9,12-dienoic acid, (9Z,12Z,15E)- [1-<sup>13</sup>C]-octadeca-9,12,15-trienoic acid and their [1-<sup>13</sup>C] all-*cis* isomers. *Chem. Phys. Lipids* **2000**, *106*, 65.

[16] Behr, A.; Westfechtel, A.; Pérez Gomes, J. Catalytic Processes for the Technical Use of Natural Fats and Oils. *Chem. Eng. Technol.* **2008**, *31*, 700.

[17] Danov, S. M.; Kazantsev, O. A.; Esipovich, A. L.; Belousov, A. S.; Rogozhin, A. E.; Kanakov, E. A. Recent Advances in the Field of Selective Epoxidation of Vegetable Oils and Their Derivatives: A Review and Perspective. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 3659.

[6] Metzger, J. O. Fats and Oils as Renewable Feedstock for Chemistry. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2009**, *111*, 865.

[9] Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. Chemical Routes for the Transformation of Biomass into Chemicals. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2411.

o poliamidas, además de ser usados como disolventes, lubricantes, adhesivos, inhibidores de la corrosión, perfumería, farmacología, etc.; aplicaciones muy parecidas a las de los diésteres y los ésteres grasos con insaturación terminal. Los polioles se utilizan como emulgentes y para la producción de poliuretano. Los epóxidos son estabilizantes del PVC y se usan como recubrimientos de la madera o para la producción de azirinas e hidroxiazirinas. Por último, los aldehídos tienen uso como plastificantes, copolímeros, lubricantes y/o recubrimientos.

## 2.2. Mecanismo de la reacción de ciclopropanación de modelos de ácidos grasos catalizada por derivados de Cu

### 2.2.1. Antecedentes

Los derivados de ciclopropano constituyen una importante familia de compuestos químicos con interesantes propiedades tanto desde el punto de vista biológico como sintético.<sup>18,19</sup> Existen ácidos grasos derivados del ciclopropano en la naturaleza,<sup>20</sup> y su síntesis se ha encarado generalmente mediante la construcción de las cadenas alquílicas a partir del anillo de ciclopropano preformado.<sup>21,22</sup> La reacción de Simmons-Smith se ha llevado a cabo con este propósito,<sup>23</sup> pero curiosa y sorprendentemente, la ciclopropanación catalítica de dobles enlaces carbono-carbono apenas ha sido explorada. Solo se describe un caso de ésteres grasos insaturados hechos reaccionar con diazometano en una reacción catalizada por Pd,<sup>24</sup> así como un solo ejemplo de ciclopropanación catalizada por Cu usando diazoacetato de etilo<sup>25</sup> y otro en el que se usaban diazocetonas.<sup>26</sup> De hecho, los compuestos difuncionales resultantes de las últimas reacciones pueden ser propensos a modificaciones posteriores para distintos usos; aunque el hecho de que no se les haya prestado atención puede deberse a la antigüedad de los estudios, realizados hace 50 años,<sup>25,26</sup> cuando la caracterización de los productos era limitada o muy deficiente. La escasamente estudiada reacción de ciclopropanación de ésteres grasos insaturados con diazoésteres permitiría la síntesis directa de di- o poliésteres con geometrías bien definidas y cadenas laterales “colgantes”, debido a la posición interna de las funcionalidades; lo que los hace particularmente atractivos en la industria polimérica debido a sus propiedades como plastificantes internos. Además, la transformación selectiva de las funcionalidades éster abre la puerta lógicamente a toda una pléthora de nuevos compuestos con distintas geometrías y funcionalidades.

[18] Salaün, J. Cyclopropane Derivatives and their Diverse Biological Activities. *Top. Curr. Chem.* **2000**, 207, 1.

[19] Kulinkovich, O. G. Cyclopropanes in Organic Synthesis. Wiley, 2015.

[20] Knothe, G. NMR Characterization of Dihydrosterculic Acid and Its Methyl Ester. *Lipids* **2006**, 41, 393.

[21] Hartmann, S.; Minnikin, D. E.; Römming, H.-J.; Baird, M. S.; Ratledge, C.; Wheeler, P. R. Synthesis of Methyl 3-(2-Octadecylcyclopropen-1-yl)propanoate and Methyl 3-(2-Octadecylcyclopropen-1-yl)pentanoate and Cyclopropane Fatty Acids as Possible Inhibitors of Mycolic Acid Biosynthesis. *Chem. Phys. Lipids* **1994**, 71, 99.

[22] Shah, S.; White, J. M.; Williams, S. J. Total Syntheses of *cis*-Cyclopropane Fatty Acids: Dihydromalvalic Acid, Dihydrosterculic Acid, Lactobacillic Acid, and 9,10-Methylenehexadecanoic Acid. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 9427.

[23] Gunstone, F. D.; Perera, B. S. Fatty Acids, Part 40 the Synthesis and Chromatographic and Spectroscopic Properties of the Disubstituted Cyclopropanes Derived from All the Methyl *trans*-Octadecenoates. *Chem. Phys. Lipids* **1973**, 10, 303.

[24] Gangadhar, A.; Subbarao, R.; Lakshminarayana, G. Cyclopropanation of Unsaturated Fatty Acid Methyl Esters Using Diazomethane and Palladium (II) Acetate. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1988**, 65, 601.

[25] Prasad, K. U. M.; Balasubrahmanyam, S. N.; Iyer, B. H. Addition of Ethoxycarbonylcarbene to Unsaturated Fatty Acid Derivatives. *Indian J. Chem.* **1969**, 7, 460.

[26] Lefort, D.; Sorba, J.; Pourchez, A. Condensation de diazocétones sur l'undécyléate et l'oléate de méthyle. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 2223.

Por todo ello, esta ha sido una de las líneas de investigación del grupo en el que se ha realizado la presente Tesis Doctoral.<sup>27,28</sup>

Sin embargo, aunque como ya se ha dicho no aplicada a ácidos u ésteres grasos insaturados, la síntesis de ciclopropanos sí se ha estudiado para desarrollar métodos eficientes altamente diestereo y enantioselectivos; entre los cuales uno de los más comunes y versátiles es, efectivamente, la descomposición de diazocompuestos en presencia de olefinas catalizada por metales.<sup>29</sup>

Entre los catalizadores desarrollados, son particularmente atractivos los basados en Cu, debido tanto a su alta eficiencia en reacciones catalíticas de ciclopropanación, como a su precio relativamente bajo comparado con otros catalizadores metálicos. Para el correcto desarrollo y mejora de sistemas catalíticos más eficientes, el estudio de los factores determinantes de la estereoselectividad resulta imprescindible, por lo que el mecanismo de la reacción de ciclopropanación de olefinas con diazocompuestos catalizada por Cu se ha estudiado tanto experimental<sup>29</sup> como teóricamente<sup>30</sup> en los últimos años, lo que ha resultado en un consenso generalizado en cuanto a los distintos pasos que conforman el ciclo catalítico global. Por ejemplo, independientemente del estado de oxidación del Cu en el complejo precatalítico, la especie catalíticamente activa está formada por Cu en estado de oxidación +1 ya que, en la condiciones de reacción, los complejos de Cu(II) son reducidos por los diazocompuestos a Cu(I).<sup>31</sup>

Asimismo, también parece claro que el paso limitante de la velocidad de esta reacción es la formación de un intermedio cobre-carbeno, formado por la asociación del diazocompuesto con la salida concomitante de una molécula de dinitrógeno.<sup>31,32</sup> Obviamente, la inserción del carbeno solo puede ocurrir tras este paso, por lo que la estereoquímica de la reacción debe estar gobernada por la etapa de formación del anillo de ciclopropano. Se considera que dicha etapa transcurre a través de una inserción directa del carbeno, de acuerdo con diversos estudios teóricos realizados con el propósito de racionalizar la estereoquímica de la reacción de ciclopropanación catalizada por cobre.<sup>30</sup>

[27] Fraile, J. M.; García, J. I.; Herrerías, C. I.; Pires, E. Synthetic Transformations for the Valorization of Fatty Acid Derivatives. *Synthesis* **2017**, *49*, 1444.

[28] Angulo, B.; Fraile, J. M.; Herrerías, C. I.; Mayoral, J. A. Challenging Cyclopropanation Reactions on Non-Activated Double Bonds of Fatty Esters. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 19417.

[29] García, J. I.; Salvatella, L.; Pires, E.; Fraile, J. M.; Mayoral, J. A. Addition of Ketocarbenes to Alkenes, Alkynes, and Aromatic Systems A2. In *Comprehensive Organic Synthesis II*; Elsevier, 2014.

[30] Besora, M.; Braga, A. A. C.; Sameera, W. M. C.; Urbano, J.; Frutos, M. R.; Pérez, P. J.; Maseras, F. A Computational View on the Reactions of Hydrocarbons with Coinage Metal Complexes. *J. Organomet. Chem.* **2015**, *784*, 2.

[31] Salomon, R. G.; Kochi, J. K. Copper(I) Catalysis in Cyclopropanations with Diazo Compounds. Role of Olefin Coordination. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3300.

[32] Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Prieto, F.; Pérez, P. J. Kinetics of the BpCu-Catalyzed Carbene Transfer Reaction (Bp = Dihydrdobis(1-Pyrazolyl)Borate). Is a 14-Electron Species the Real Catalyst for the General Copper-Mediated Olefin Cyclopropanation? *Organometallics* **1999**, *18*, 2601.

La mayoría de los estudios teóricos previos de ciclopropanaciones catalizadas por complejos de cobre(I) se han realizado con etileno<sup>33-36</sup> o propeno<sup>33</sup> como modelos más simples de olefinas. El uso de modelos con mayor reactividad, como el estireno (comúnmente utilizado en estudios experimentales) o especies relacionadas, imposibilita la localización de los estados de transición en la superficie de energía potencial (PES), presumiblemente debido a esta mayor reactividad.<sup>36-38</sup> De hecho, la PES de ciclopropanaciones catalizadas por complejos de cobre-carbeno catiónicos es efectivamente muy plana, como ha sido confirmado tanto por Norrby et ál.<sup>39</sup> como por el grupo de investigación en el que se realizó esta tesis.<sup>40</sup> Como consecuencia, la detección de las barreras de activación de la PES de esta reacción solo es posible con métodos computacionales derivados del funcional de intercambio OPTX de Handy.<sup>41,42</sup> La alternativa, es decir, su localización en la superficie (estimada) de energía libre de Gibbs (GFES), es extremadamente difícil en sistemas complejos como los que se discuten. Sorprendentemente, los alquenos 1,2-disustituídos han sido poco estudiados, por lo que sería interesante estudiar como modelos los isómeros *Z* y *E* de los mismos, por su mayor similitud a las moléculas de ésteres grasos insaturadas.

## 2.2.2. Metodología

Así pues, para poder estudiar teóricamente y de manera rigurosa la diastereoselectividad *cis/trans* del proceso por primera vez, se eligió como modelo más simple de ácido/éster graso insaturado el 2-buteno.<sup>36,38</sup> Se consideraron ambos isómeros *E* y *Z* para la reacción de ciclopropanación catalizada por cobre con diazoacetato de metilo. Como modelo realista de la especie catalíticamente activa y reactiva, se consideró el catión bis(acetonitrilo) cobre(I), lo cual es consistente con la estabilización de este complejo en disolventes de baja permitividad.<sup>43</sup> Sin

---

[33] Fraile, J. M.; García, J. I.; Martínez-Merino, V.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. Theoretical (DFT) Insights into the Mechanism of Copper-Catalyzed Cyclopropanation Reactions. Implications for Enantioselective Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7616.

[34] Fraile, J. M.; García, J. I.; Gissibl, A.; Mayoral, J. A.; Pires, E.; Reiser, O.; Roldán, M.; Villalba, I. *C*<sub>1</sub>-Symmetric Versus *C*<sub>2</sub>-Symmetric Ligands in Enantioselective Copper-Bis(Oxazoline)-Catalyzed Cyclopropanation Reactions. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8830.

[35] Straub, B. F.; Gruber, I.; Rominger, F.; Hofmann, P. Mechanism of Copper(I)-Catalyzed Cyclopropanation: A DFT Study Calibrated with Copper(I) Alkene Complexes. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *684*, 124.

[36] Özen, C.; Tüzün, N. Ş. A DFT Study on the Mechanism of Cyclopropanation via Cu(acac)<sub>2</sub>-Catalyzed Diazo Ester Decomposition. *Organometallics* **2008**, *27*, 4600.

[37] Meng, Q.; Li, M.; Tang, D.; Shen, W.; Zhang, J. Density Functional Studies on Copper-Catalyzed Asymmetric Cyclopropanation of Diazoacetate with Alkene. *J. Mol. Struct.-(Theochem)* **2004**, *711*, 193.

[38] Drudis-Solé, G.; Maseras, F.; Lledós, A.; Vallribera, A.; Moreno-Mañas, M. DFT/MM Study on Copper-Catalyzed Cyclopropanation – Enantioselectivity with No Enthalpy Barrier. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 5614.

[39] Rasmussen, T.; Jensen, J. F.; Østergaard, N.; Tanner, D.; Ziegler, T.; Norrby, P.-O. On the Mechanism of the Copper-Catalyzed Cyclopropanation Reaction. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 177.

[40] García, J. I.; Jiménez-Osés, G.; Mayoral, J. A. Can Enantioselectivity Be Computed in Enthalpic Barrierless Reactions? The Case of CuI-Catalyzed Cyclopropanation of Alkenes. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 529.

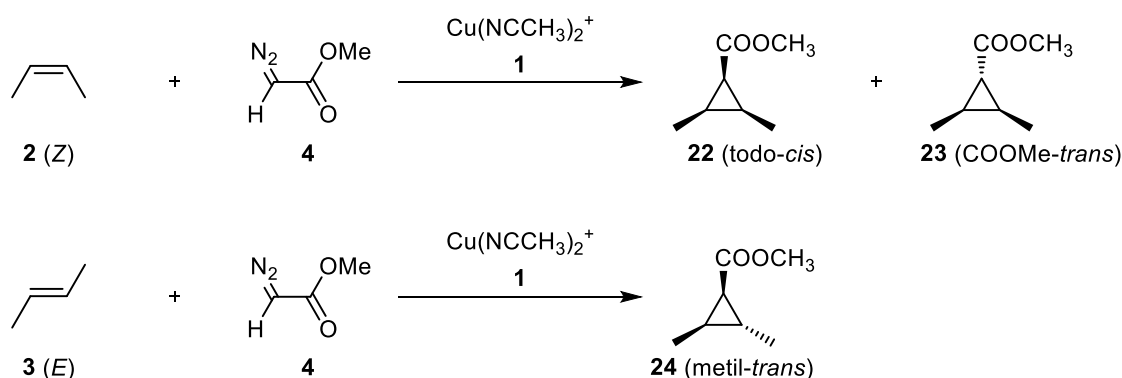
[41] Cohen, A. J.; Handy, N. C. Dynamic Correlation. *Mol. Phys.* **2001**, *99*, 607.

[42] Handy, N. C.; Cohen, A. J. Left-Right Correlation Energy. *Mol. Phys.* **2001**, *99*, 403.

[43] Liang, H.-C.; Kim, E.; Incarvito, C. D.; Rheingold, A. L.; Karlin, K. D. A Bis-Acetonitrile Two-Coordinate Copper(I) Complex: Synthesis and Characterization of Highly Soluble B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>4</sub><sup>-</sup> Salts of [Cu(MeCN)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> and [Cu(MeCN)<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2209.

embargo, también se estudió un catión de cobre(I) coordinado a una molécula de diclorometano para los cálculos de la estereoselectividad. Además, este estudio no solo permite discutir la naturaleza de los diferentes intermedios de reacción y estados de transición, sino que también permite analizar la selectividad *cis/trans* del proceso para el (*Z*)-2-buteno, lo que hasta la fecha no había podido realizarse por métodos mecanocuánticos (QM).

Por tanto, la **Figura 2.3** resume los reactivos considerados teóricamente en este trabajo, a saber: el catión bis(acetonitrilo) cobre(I) como catalizador (denotado como **1**), 2-buteno (**2** para el isómero *Z*, **3** para el *E*) como la olefina, y diazoacetato de metilo (**4**) como el diazocompuesto. Como ya se ha mencionado, el intermedio clave del ciclo catalítico es el complejo cobre-carbeno. La formación del anillo subsecuente transcurre a través de un mecanismo concertado denominado como inserción directa del carbeno, ya que no se han encontrado estados de transición (TSs) para un mecanismo alternativo, como el que considera la formación de un intermedio metalaciclobutano.<sup>33</sup> La selectividad *cis/trans* del proceso se ha discutido mediante la comparación de las energías relativas de los estados de transición para el (*Z*)-2-buteno. La discusión de resultados se centra en la conformación más estable de cada mínimo de energía o TS.



**Figura 2.3.** Esquema general de la reacción de ciclopropanación catalizada por cobre modelizada en este trabajo.

Se abordaron todos los mínimos de energía y estados de transición con los funcionales M06-2X y O3LYP y la base mediante 6-311++G(d,p). El uso de esta base arroja resultados excelentes para el cómputo de las propiedades de algunos derivados de cobre.<sup>44,45</sup> Además, en algunos pasos determinados, se consideraron los efectos del disolvente a través de cálculos *single*

[33] Fraile, J. M.; García, J. I.; Martínez-Merino, V.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. Theoretical (DFT) Insights into the Mechanism of Copper-Catalyzed Cyclopropanation Reactions. Implications for Enantioselective Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7616.

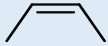
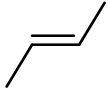
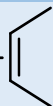
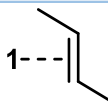
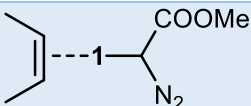
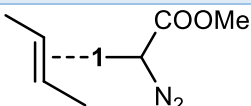
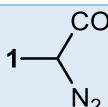
[44] Bozic-Weber, B.; Chaurin, V.; Constable, E. C.; Housecroft, C. E.; Meuwly, M.; Neuburger, M.; Rudd, J. A.; Schönhofer, E.; Siegfried, L. Exploring Copper(I)-Based Dye-Sensitized Solar Cells: A Complementary Experimental and TD-DFT Investigation. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 14157.

[45] Tamasi, G.; Bonechi, C.; Rossi, C.; Cini, R.; Magnani, A. Simulating the Active Sites of Copper-Trafficking Proteins. Density Functional Structural and Spectroscopy Studies on Copper(I) Complexes with Thiols, Carboxylate, Amide and Phenol Ligands. *J. Coord. Chem.* **2016**, *69*, 404.

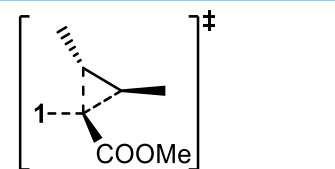
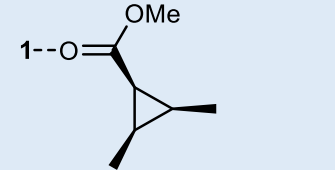
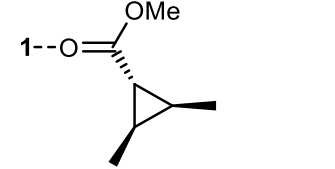
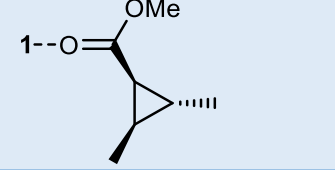
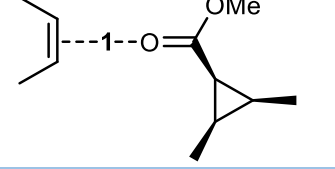
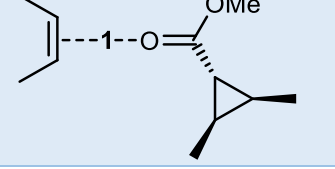
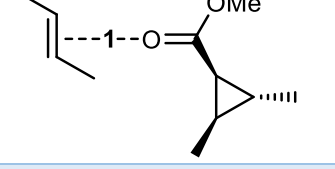
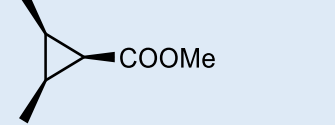

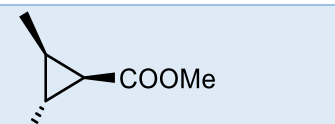
point con el modelo C-PCM, considerando como disolventes acetonitrilo o diclorometano. Las diferencias energéticas tan pequeñas encontradas (de 12 kJ mol<sup>-1</sup> máximo), permiten inferir que las diferencias experimentales entre diferentes medios de reacción son atribuibles a la distinta capacidad coordinante de los disolventes.

Por último, la numeración así como las energías relativas libres de Gibbs de las correspondientes estructuras consideradas se recogen en la **Tabla 2.1**.

**Tabla 2.1.** Numeración y energías relativas libres de Gibbs en kJ mol<sup>-1</sup> de las diferentes estructuras consideradas en este estudio.

Representación esquemática	Número	Energía relativa (M06-2X)	Energía relativa (O3LYP)
$\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_2^+$	1	0	0
	2	0	0
	3	0	0
$\text{N}_2\text{CHCOOMe}$	4	0	0
$\text{N}_2$	5	0	0
1--- 	6	-30.4	8.9
1--- 	7	-29.6	11.0
	8	-32.3	No encontrado
	9	-34.2	No encontrado
1--- 	10	-11.5	30.9
$\left[ \begin{array}{c} \text{COOMe} \\   \\ 1 \text{---} \text{N}_2 \end{array} \right]^\ddagger$	11	71.7	101.6
$1=\text{CHCOOMe}$	12	42.0	25.5
$\left[ \begin{array}{c} \text{COOMe} \\   \\ 1 \text{---} \text{N}_2 \end{array} \right]^\ddagger$	13	No encontrado	57.4
$\left[ \begin{array}{c} \text{COOMe} \\   \\ 1 \text{---} \text{N}_2 \end{array} \right]^\ddagger$	14	No encontrado	58.1

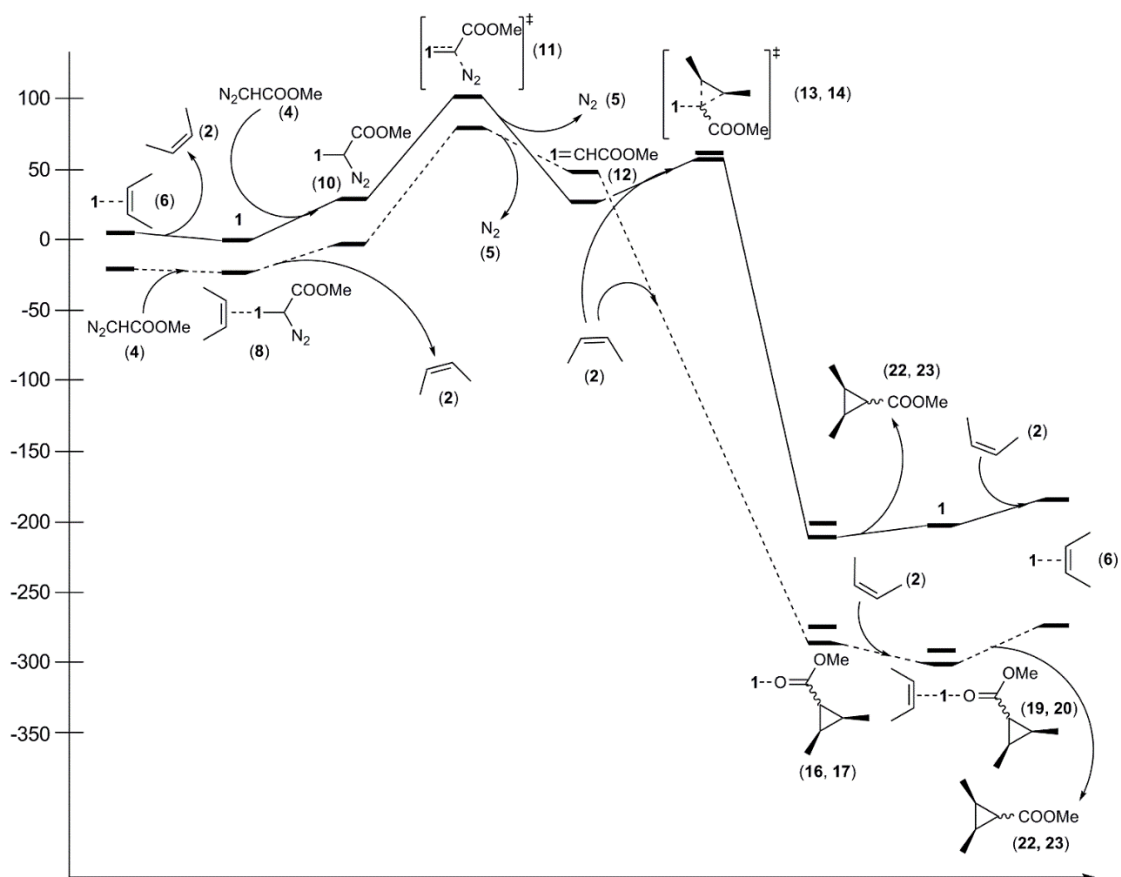


	<b>15</b>	No encontrado	60.1
	<b>16</b>	-278.4	-184.4
	<b>17</b>	-288.5	-209.0
	<b>18</b>	-293.8	-200.1
	<b>19</b>	-291.5	No encontrado
	<b>20</b>	-303.8	No encontrado
	<b>21</b>	-302.0	No encontrado
	<b>22</b>	-230.5	-169.0
	<b>23</b>	-247.7	-189.0
	<b>24</b>	-244.3	-180.7

## 2.2.3. Resultados y discusión

### 2.2.3.1. Formación del complejo cobre-carbeno

En la **Figura 2.4** se muestra el perfil de energía del ciclo catalítico de la reacción de ciclopropanación catalizada por Cu estudiada, formalmente análogo al de la reacción con etileno como sustrato. Aunque solo aparecen los perfiles energéticos para el (*Z*)-2-buteno con M06-2X y O3LYP, los perfiles para el (*E*)-2-buteno son completamente similares.



**Figura 2.4.** Diagrama de energía del ciclo catalítico para el (*E*)-2-buteno en  $\text{kJ mol}^{-1}$  con M06-2X (línea discontinua) y O3LYP (línea continua).

Las energías relativas las estructuras tienen en cuenta la evolución de las distintas especies entrantes y salientes. Como se ve en la **Tabla 2.1**, el catalizador (1), el (*Z*)-buteno (2), el diazoacetato de metilo (4) y la molécula de dinitrógeno (5) han sido arbitrariamente escogidos como puntos de referencia para el cálculo de dichas energías. Se ha considerado el complejo catalizador-buteno (6) como la especie inicial y final del ciclo catalítico, la diferencia energética entre dichas especies corresponde a la variación en energía libre de un ciclo catalítico. Esta es de  $-188.9 \text{ kJ mol}^{-1}$  para M06-2X y de  $-217.3 \text{ kJ mol}^{-1}$  para O3LYP, lo que concuerda con el carácter irreversible de las reacciones de ciclopropanación.

Sin embargo, probablemente es más reseñable el hecho de que el mecanismo de reacción para la transformación del complejo catalizador-buteno (**6**) en la especie catalizador-diazocompuesto (**10**) cambie dependiendo del método de cálculo usado. Para M06-2X el mecanismo favorecido se trata de un desplazamiento asociativo, donde el intercambio entre la molécula de buteno y el diazoéster tiene lugar a través de un complejo buteno-catalizador-diazoacetato de metilo (**8**), estabilizado por  $1.9 \text{ kJ mol}^{-1}$  respecto al intermedio anterior **6**, y que posteriormente requiere de un aumento de energía de  $19.9 \text{ kJ mol}^{-1}$  para la salida del buteno y la consiguiente formación de **10**.

Todos los intentos por localizar mínimos de energía para los complejos entre el catión cobre-carbeno y el alqueno **8** y **9** con O3LYP resultaron infructuosos, por lo que solo un mecanismo de disociación es consistente a este nivel teórico para la transformación de **6** en **10**. Esto implica la formación del catalizador desnudo, que posteriormente se coordina con el diazocompuesto. La regeneración del catalizador está favorecida por  $8.9 \text{ kJ mol}^{-1}$  y la adición posterior del diazoéster desfavorecida por  $30.9 \text{ kJ mol}^{-1}$ . No obstante, en este caso la tendencia se invierte al considerar energías electrónicas: la regeneración del catalizador desnudo cuesta  $33.3 \text{ kJ mol}^{-1}$ , estando la coordinación del diazoacetato de metilo ligeramente favorecida por  $1.2 \text{ kJ mol}^{-1}$ .

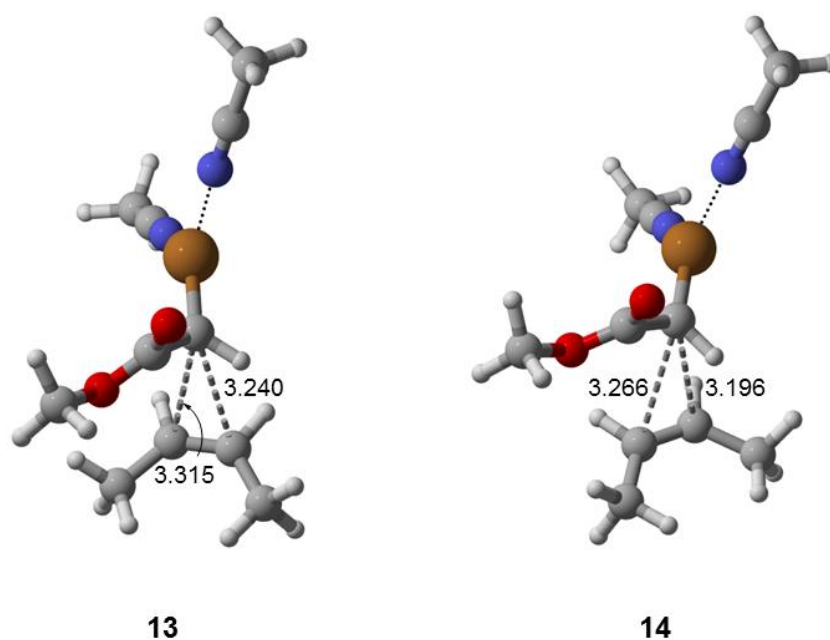
La formación del intermedio cobre-carbeno (**12**) transcurre a través del TS **11** en el cual se produce la extrusión de nitrógeno molecular (**5**). La barrera de activación para el proceso global (es decir, desde el mínimo global: **8** (**9**) para M06-2X; **1** para O3LYP) respalda los resultados obtenidos en estudios previos, y confirma que efectivamente el paso limitante de la velocidad de reacción es la formación del complejo cobre-carbeno (**12**) ( $\Delta G^\ddagger = 104.0 \text{ kJ mol}^{-1}$  para M06-2X;  $\Delta G^\ddagger = 92.7 \text{ kJ mol}^{-1}$  con O3LYP), para el (*E*)-2-buteno (**3**) ( $\Delta G^\ddagger = 105.9 \text{ kJ mol}^{-1}$  con M06-2X;  $\Delta G^\ddagger = 90.6 \text{ kJ mol}^{-1}$  para O3LYP).

### 2.2.3.2. Formación de los ciclopropanos: selectividad *cis/trans*

Como se puede observar en la **Figura 2.4**, no se pudo localizar el TS correspondiente a la inserción directa del carbeno en la PES de este sistema con M06-2X. Como ya se ha mencionado varias veces, la localización de este TS en esta superficie de potencial extremadamente plana solo es posible mediante la utilización de métodos de cálculo con muy poca correlación electrónica. Por tanto, los TSs **13** y **14**, correspondientes a la formación de los complejos catalizador-producto (**16** y **17**, respectivamente) desde el complejo cobre-carbeno (**12**), fueron localizados con el funcional O3LYP. Las barreras de activación son de  $31.9 \text{ kJ mol}^{-1}$  para la formación de **13** y de  $32.7 \text{ kJ mol}^{-1}$  para la de **14** (la barrera para la formación de **18** a partir del (*E*)-2-buteno es ligeramente mayor, de  $34.6 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). Conviene destacar la extrema planicidad

de esta superficie, ya que el cálculo de las barreras en energía electrónica arroja resultados negativos (-9.1 y -8.8 kJ mol<sup>-1</sup>; -7.1 para el (*E*)-2-buteno), lo que obviamente no tendría significado químico. Este hecho hace aún más meritorio el hecho de encontrar estos TSs en un sistema tan reactivo, es decir, con un complejo ligando-Cu-carbeno catiónico y altamente electrófilo reaccionante con un alqueno nucleófilo como el 2-buteno. La comparación de las barreras de activación entre el (*Z*)- y el (*E*)-2-buteno, muestra una mayor reactividad para el primero, presumiblemente debido a la mayor pérdida de tensión estérica.

La elección del método O3LYP responde al deseo de querer reproducir los resultados experimentales, que muestran inequívocamente la necesaria existencia de un intermedio de reacción que da lugar a diferentes estereoselectividades en función de las condiciones de reacción. Como consecuencia, se estudió teóricamente la estereoselectividad del proceso mediante el funcional O3LYP. Para la reacción entre el (*Z*)-buteno y el complejo bis(acetonitrilo)-Cu-carbeno, se obtienen prácticamente idénticas energías relativas tanto electrónicas (diferencias de 0.2 kJ mol<sup>-1</sup>) como libres (de 0.7 kJ mol<sup>-1</sup>) para los TSs **13** y **14**, en aproximaciones *cis* y *trans*, respectivamente (**Figura 2.5**).

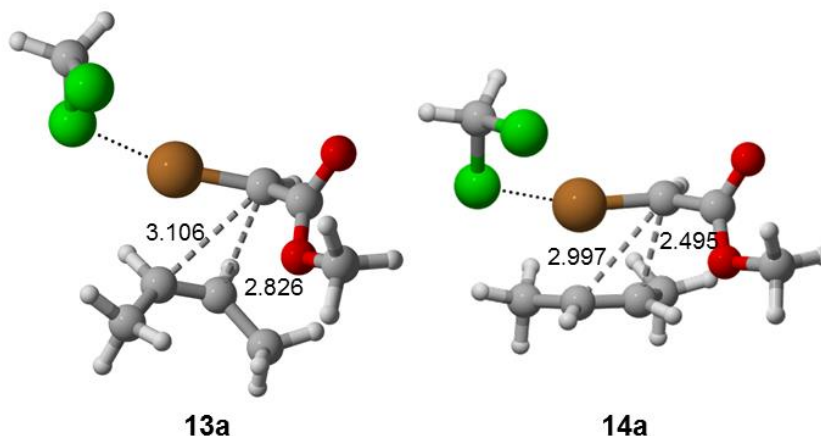


**Figura 2.5.** Estados de transición para la inserción directa del complejo bis(acetonitrilo)-Cu-carbeno al (*Z*)-2-buteno en aproximaciones *cis* (**13**) y *trans* (**14**). Distancias en Å.

La falta de estereoselectividad calculada es consistente con los resultados experimentales (49:51), y puede atribuirse a las insignificantes interacciones estéricas entre el grupo éster y cada uno de los grupos metilo del buteno. La distancia más corta para el par carbono(metílico)-oxígeno(del grupo éster) se encuentra en el TS **13** y es de 3.613 Å, en buena concordancia con la

distancia de van der Waals esperada (3.68 Å).<sup>46</sup> En todo caso, como las interacciones estéricas se reflejan en cambios en la geometría,<sup>47</sup> también se pueden encontrar pequeñas diferencias entre las longitudes de los enlaces en formación: 3.315 y 3.240 Å para **13**, 3.266 y 3.196 Å para **14**.

Ante las ínfimas diferencias encontradas entre disolventes al estudiar su efecto implícitamente y ante las evidentes diferencias experimentales, se estudió el papel del disolvente mediante la modelización de los anteriores TSs cambiando ambas moléculas de acetonitrilo por una de diclorometano (TSs **13a** y **14a**, **Figura 2.6**).



**Figura 2.6.** Estados de transición para la inserción directa del complejo bis(acetonitrilo)-Cu-carbeno al (Z)-2-buteno en aproximaciones *cis* (**13**) y *trans* (**14**). Distancias en Å.

En primer lugar, se puede observar que el número de coordinación en torno al átomo de Cu cambia de 3 a 2. Así mismo, los resultados también muestran una preferencia significativa *trans* en términos de energía electrónica (de 3.4 kJ mol<sup>-1</sup>), concordante con la selectividad experimental *trans/cis* (67/33). Esta preferencia *trans* es achacable a la mayor cercanía entre el grupo éster y ambos grupos metilo de la olefina, como indican las distancias más cortas de los enlaces en formación para el TS **14a** (3.106 y 2.826 Å para **13a**; 2.977 y 2.495 Å para **14a**). No obstante, esta preferencia disminuye al trabajar con energías libres de Gibbs (0.7 kJ mol<sup>-1</sup>), aunque probablemente se deba a la sobrestimación de los efectos entrópicos por realizar los cálculos en fase gas.<sup>48</sup>

Por último, la situación de las etapas finales del ciclo es similar a la de las iniciales. De nuevo, fue imposible la localización de los mínimos tetraédricos **19** y **20** con O3LYP, lo que implica mecanismos distintos para la regeneración del complejo inicial **6** desde **16** o **17**

[46] Hu, S.-Z.; Zhou, Z.-H.; Xie, Z.-X.; Robertson, B. E. A Comparative Study of Crystallographic van der Waals Radii. *Z. Kristallogr. Cryst. Mater.* **2014**, *229*, 517.

[47] Stojanović, M.; Aleksić, J.; Baranac-Stojanović, M. The Effect of Steric Repulsion on the Torsional Potential of *n*-Butane: A Theoretical Study. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5119.

[48] Leung, B. O.; Reid, D. L.; Armstrong, D. A.; Rauk, A. Entropies in Solution from Entropies in the Gas Phase. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 2720.

dependiendo del funcional. Con M06-2X el mecanismo de desplazamiento asociativo sigue siendo el preferido, en el que **22** (**23**) se forma a través de la coordinación de una molécula de buteno a **16** (**17**) para dar **19** (**20**), con una estabilización energética de 15.3 kJ mol<sup>-1</sup>; posteriormente se disocia una molécula de producto con una subida en energía de 25.7 kJ mol<sup>-1</sup>. Por otro lado, al usar O3LYP solo un mecanismo disociativo es compatible con los cálculos. Aquí, vuelve a regenerarse el catalizador desnudo tras la descoordinación del producto de reacción **22** (**23**) para después coordinarse con la correspondiente molécula de buteno. Este proceso requiere de un aumento de energía de 29.0 kJ mol<sup>-1</sup>. Los productos de reacción son el (1*s*,2*R*,3*S*)-2,3-dimetilciclopropanocarboxilato de metilo (**22**, todo-*cis*) y el (1*r*,2*R*,3*S*)-2,3-dimetilciclopropanocarboxilato de metilo (**23**, COOMe-*trans*). Para el (*E*)-2-buteno, como productos de reacción se obtienen ambos enantiómeros (2*R*,3*R*) y (2*S*,3*S*) del 2,3-dimetilciclopropanocarboxilato de metilo (**24**, metilo-*trans*).

#### **2.2.4. Conclusiones**

Los cálculos DFT realizados en el presente estudio respaldan el mecanismo conocido de reacción para la ciclopropanación de olefinas con diazocompuestos catalizada por cobre.

Partiendo inicialmente del complejo catalizador-buteno, hay dos mecanismos posibles para el reemplazo de la molécula de buteno por el diazoéster. Al usar M06-2X, el mecanismo asociativo está favorecido, mientras que el preferido para O3LYP es uno disociativo. Aunque ambos métodos coinciden en la identificación del paso limitante de la reacción, la formación del complejo cobre-carbeno a partir de la salida de una molécula de dinitrógeno del complejo catalizador-diazocompuesto, las diferencias entre las barreras de activación calculadas para cada método son significativas.

La localización del TS determinante de la estereoselectividad del proceso, es decir, el mecanismo concertado en el que se produce la formación del anillo de ciclopropano a través de una inserción directa del carbeno, solo ha sido posible mediante el funcional O3LYP debido a la extrema planicidad de la superficie de energía potencial para este tipo de sistemas. El aumento de la selectividad *cis/trans* cuando los dos ligandos de acetonitrilo son reemplazados por una molécula de diclorometano se puede atribuir a la menor distancia de los enlaces en formación, lo que permite la discriminación estereoquímica.

La formación del complejo catalizador-producto está enormemente favorecida desde el punto de vista termodinámico. La regeneración del complejo inicial transcurre de nuevo a través de un mecanismo asociativo para M06-2X y de uno disociativo para O3LYP.

En conclusión, el estudio riguroso y exhaustivo de la PES del modelo de reacción estudiado con dos funcionales distintos prueba que, aunque pueden diferir ligeramente en la

descripción de algunos pasos del proceso, ambos describen cualitativa y razonablemente bien los pasos clave de este. Además, el uso del funcional O3LYP ha permitido estudiar teóricamente por primera vez y de forma rigurosa la selectividad *cis/trans* del proceso para un modelo representativo por métodos mecanocuánticos, y los resultados obtenidos están en concordancia cualitativa con los datos experimentales.

Este estudio ha sido publicado en la revista *Journal of Molecular Modeling*.<sup>49</sup>

---

[49] Angulo, B.; Herrerías, C. I.; Hormigón, Z.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. Copper-Catalyzed Cyclopropanation Reaction of But-2-ene. *J. Mol. Model.* **2018**, *24*, 195.

## **2.3. Mecanismo de la reacción de adición de ácidos carboxílicos a modelos de ácidos grasos insaturados en medio ácido**

### **2.3.1. Antecedentes**

La adición de ácido fórmico (o acético) al doble enlace de la cadena alquílica de un compuesto olefínico ha sido un procedimiento común para la adición de una molécula de agua a dicho doble enlace, ya que la reacción de hidratación directa en agua es extremadamente difícil<sup>50,51</sup> y solo se han descrito en la literatura algunos casos exitosos que implican el uso de enzimas.<sup>52</sup> Los (formiloxi)ácidos (o acetoxiácidos) generados, además de generar hidroxiácidos por hidrólisis, pueden servir como potenciales monómeros o plastificantes, como los ésteres esteáricos acetoxilados.<sup>53</sup>

Se ha descrito la adición de ácido fórmico anhidro a ácido oleico con diversos catalizadores como HClO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o BF<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>COOH (1:2). Lógicamente, el tiempo de reacción variaba en función del catalizador usado: mientras que con HClO<sub>4</sub> solo se necesitaban 5 minutos, la reacción era más lenta para los otros dos (15 minutos para H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y BF<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>COOH), mientras que la reacción sin catalizar requería de 24 horas; todas ellas realizadas a la temperatura de reflujo del ácido fórmico.<sup>54</sup> Por otro lado, la misma reacción con un ácido oleico de menor pureza (87 %) catalizada por ácido preclórico, tuvo un tiempo de reacción de 15 minutos.<sup>55</sup> Además, este procedimiento también se ha seguido para la adición de ácido fórmico a ácido petroselénico, del que se obtuvo una mezcla de (formiloxi)ácidos.<sup>56</sup>

En cuanto al ácido acético, ha sido adicionado con éxito a aceite rojo comercial (ácido oleico comercial) en presencia de ácido sulfúrico al 1 % en peso, con una relación molar entre ácidos acético/oleico de 3:1, a 70 °C. Sin embargo, la reacción fue notablemente más lenta, ya que tras 70 horas de reacción el rendimiento no superaba el 60 %. Asimismo, la reacción de oleato de metilo con ácido acético (1:50) usando una resina de intercambio catiónico (Amberlyst 15, 70 % molar) a la temperatura de reflujo, permitió obtener tras 8 horas el acetoxiestearato con un

---

[50] Davey, P. N.; Earle, M. J.; Hamill, J. T.; Katdare, S. P.; Rooney, D. W.; Seddon, K. R. Selective Hydration of Dihydromyrcene in Ionic Liquids. *Green Chem.* **2010**, *12*, 628.

[51] Resch, V.; Seidler, C.; Chen, B.-S.; Degeling, I.; Hanefeld, U. On the Michael Addition of Water to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones Using Amino Acids. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 7697.

[52] Resch, V.; Hanefeld, U. The Selective Addition of Water. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 1385.

[53] Knight, H. B.; Witnauer, L. P.; Palm, W. E.; Koos, R. E.; Swern, D. Esters of Hydroxystearic Acids as Primary Low-Temperature Plasticizers for a Vinyl Chloride—Vinyl Acetate Copolymer. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1959**, *36*, 382.

[54] Knight, H. B.; Koos, R. E.; Swern, D. New Method for Hydroxylating Long-Chain Unsaturated Fatty Acids, Esters, Alcohols, and Hydrocarbons. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1954**, *31*, 1.

[55] Rockett, J. The Position Isomerism of the Oleic Acid Formoxylation Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3191.

[56] Placek, L. L.; Bickford, W. G. Positional Isomerism in the Formoxylation of Petroselinic Acid. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 864.

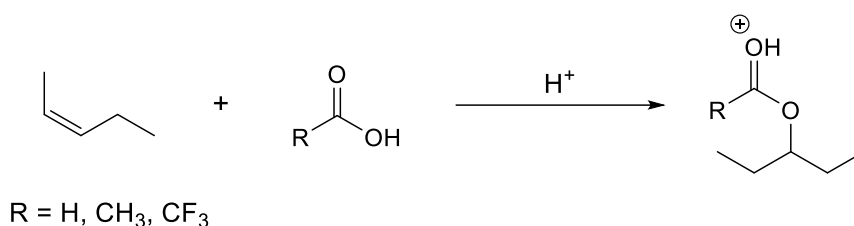


rendimiento del 45 %. En cambio, los autores concluyeron sorprendentemente que dicha resina no era capaz de catalizar la reacción del oleato con el ácido fórmico.<sup>57</sup>

En resumen, aunque los estudios no son muy numerosos y sean un poco antiguos, además de haberse concebido como parte de procesos de hidratación; estos demuestran que la adición de ácidos carboxílicos a un doble enlace es posible en presencia de un catalizador ácido, ya sea este un ácido mineral o un sólido ácido del tipo resina arilsulfónica.

### 2.3.2. Metodología

Para racionalizar la distribución de productos observada experimentalmente, la cual varía en función de la naturaleza y la carga catalítica del catalizador ácido utilizado, se planteó el estudio teórico representado en la **Figura 2.7**. Aparentemente hay dos mecanismos mayoritarios: el primero sería la adición del ácido carboxílico mientras que en el segundo se produce la generación de lactonas, lo que supone, como ya se ha mencionado, la generación anterior de un carbocatión capaz de transponerse reversiblemente a lo largo de la cadena alquílica hasta alcanzar una posición adecuada. Por tanto, se eligió como modelo realista de un ácido/éster graso al 2-penteno. Se ha modelizado la adición de los ácidos fórmico, acético y trifluoroacético con M06-2X/6-311++G(d,p) en fase gas. El último se eligió ya que experimentalmente es el único capaz de reaccionar, en 1 hora, con un 100 % de selectividad y conversión sin necesidad de catalizador ácido. Posteriormente, se decidió modelizar la adición de los dos primeros ácidos en C-PCM de ácido fórmico o ácido acético, respectivamente. Ya que el ácido trifluoroacético no se encuentra en la lista de disolventes parametrizados en C-PCM, y al no encontrar un disolvente fluorado alternativo con un constante dieléctrica similar, se decidió excluirlo de este estudio.



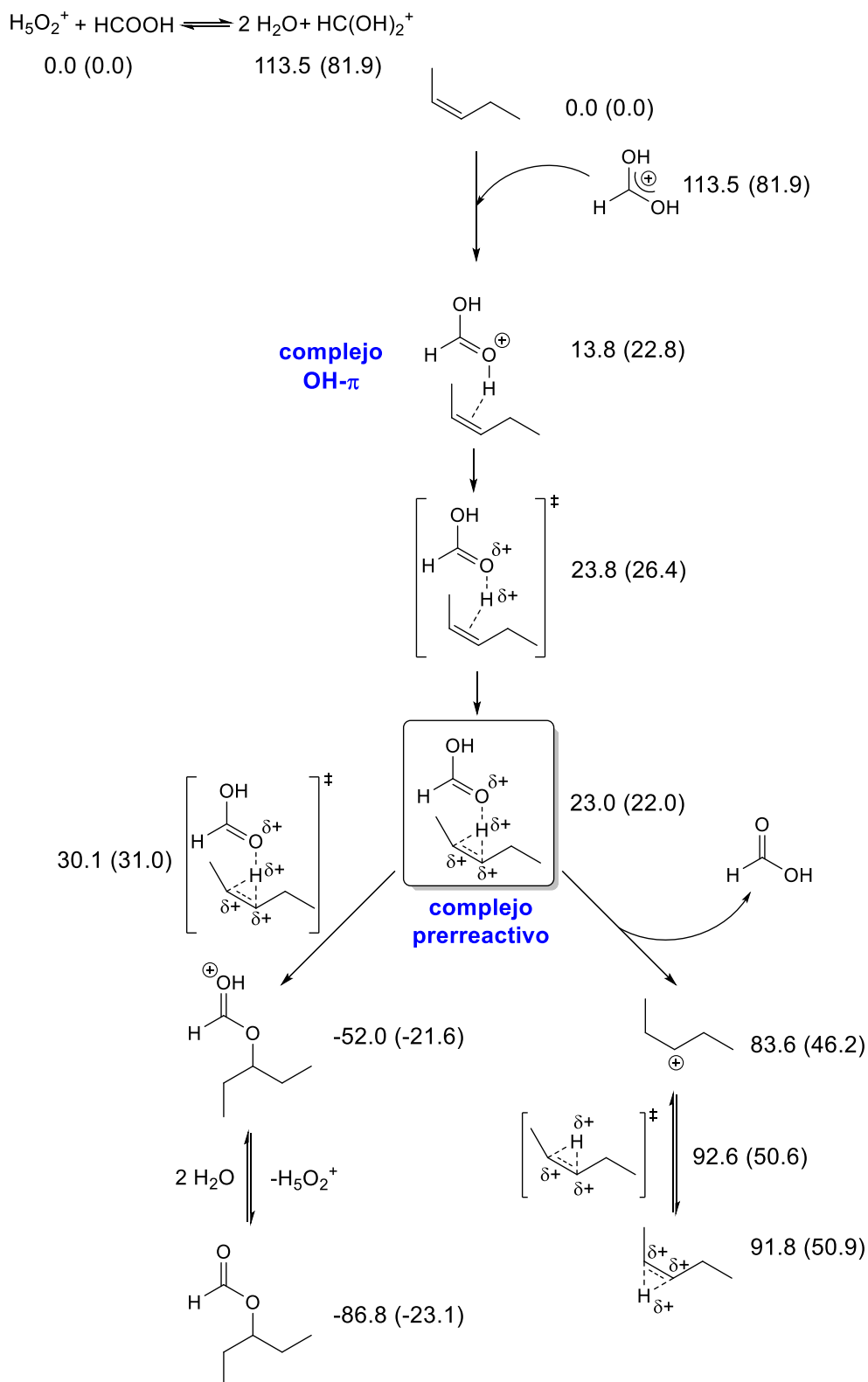
**Figura 2.7.** Representación esquemática de la adición de los ácidos fórmico, acético y trifluoroacético al *cis*-2-penteno estudiada en este trabajo.

### 2.3.3. Resultados y discusión

El mecanismo calculado para la reacción de ácido fórmico a 2-penteno en fase gas se muestra en la **Figura 2.8**. En primer lugar, conviene reseñar que la discusión termodinámica se

[57] Black, L. T.; Beal, R. E. Acetoxylation of Methyl Oleate with a Resin Catalyst. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1967**, *44*, 310.

ha hecho con energías electrónicas en vez de energías libres de Gibbs, ya que las correcciones térmicas conducían a resultados absurdos sin sentido químico, como se comentará más adelante.

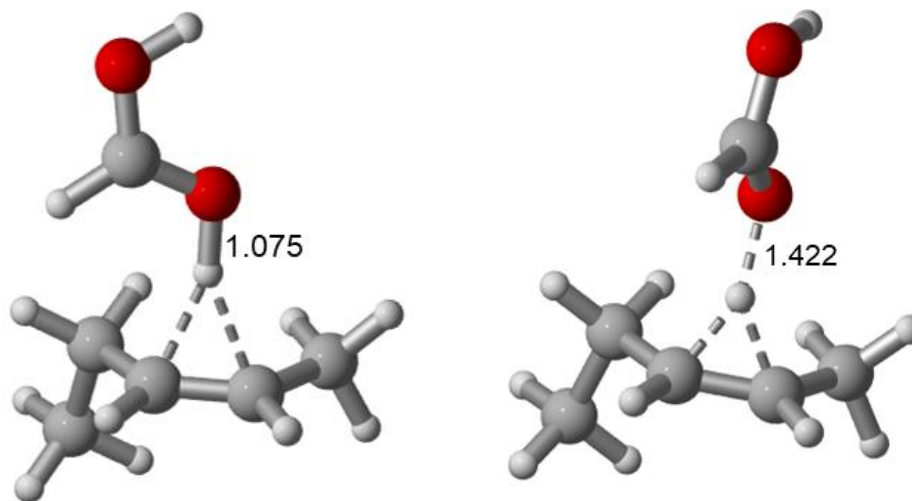


**Figura 2.8.** Mecanismo calculado para la adición de ácido fórmico protonado al *cis*-2-penteno en fase gas. Energías electrónicas relativas y energías libres de Gibbs (entre paréntesis) relativas en  $\text{kJ mol}^{-1}$ .

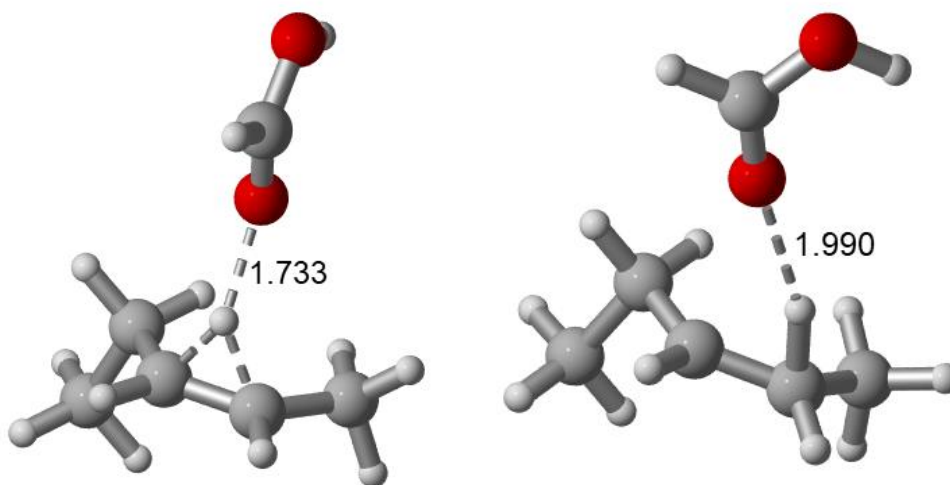
Como se puede observar, al desarrollarse en medio ácido, la molécula atacante al 2-penteno se trata de la forma protonada del ácido fórmico (habiéndose estudiado y descartado el ataque de la forma neutra debido a su alta barrera de activación,  $\Delta E^\ddagger = 185.1 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). La generación de la forma catiónica a partir de la neutra se encuentra lógicamente en equilibrio y dicha generación está desfavorecida por  $113.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Sin embargo, cuando esta forma catiónica reacciona con la correspondiente molécula de penteno, el **complejo OH- $\pi$**  resultante se estabiliza en  $99.7 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Por otro lado, la característica más destacable de este mecanismo es la existencia de un **complejo prerreactivo** muy próximo tanto en forma como en energía al TS de la adición, generado a partir del **complejo OH- $\pi$**  a través de una reacción de transferencia de protón con una barrera de activación de  $10 \text{ kJ mol}^{-1}$ , que constituye el paso limitante de la velocidad para la reacción de adición (**Figura 2.9** y **Figura 2.10**). Globalmente, la energía requerida para generar el formiato de pentan-3-ilo a partir del **complejo OH- $\pi$** , es decir, la energía de activación para alcanzar el TS de la adición a partir del último, es de  $16.3 \text{ kJ mol}^{-1}$ , ya que la barrera de activación para la adición propiamente dicha es de solo  $7.1 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Dado el parecido entre el **complejo prerreactivo** y el TS de la adición, así como el carácter temprano de este, hace que esta barrera sea bastante menor que la del mecanismo de transposición, ( $\Delta E^\ddagger_{\text{adición}} = 7.1 \text{ kJ mol}^{-1} < \Delta E^\ddagger_{\text{transposición}} = 69.6 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), de acuerdo al postulado de Hammond. No obstante, esto podría deberse a la imposibilidad de encontrar un estado de transición para la transposición de un carbocatión coordinado a una molécula de ácido fórmico. Por otro lado, el TS de la adición tiene dos características reseñables: no solo se trata de un mecanismo concertado, en el que no se llega a formar un carbocatión ya que el oxígeno del grupo carbonilo ataca inmediatamente después de que se haya transferido el protón, sino que además la adición es *syn*. La reacción de adición está muy favorecida termodinámicamente, donde la energía relativa del formiato de pentan-3-ilo protonado es de  $-75.0 \text{ kJ mol}^{-1}$ , seguido por el correspondiente equilibrio de desprotonación, en este caso favorecido por  $34.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ . La energía de la reacción global es de  $-86.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ .

En cuanto al mecanismo de transposición, aunque desfavorecido en fase gas debido al intermedio de reacción precedente (el **complejo prerreactivo**), se puede observar que, una vez se ha formado el carbocatión en posición 3, lo que implica un aumento en energía de  $60.6 \text{ kJ mol}^{-1}$  y que no se ha producido ataque alguno por parte de los posibles nucleófilos presentes en el medio, este puede transponerse fácil y reversiblemente a lo largo de la cadena alquílica, ya que la barrera que une los dos carbocationes calculados es de  $9 \text{ kJ mol}^{-1}$  máximo en energía electrónica; si se tienen en cuenta las energías libres de Gibbs, se puede ver que uno de ellos se encuentra más alto en energía que el correspondiente TS, lo que no tendría significado químico, como ya se ha dicho. Este último es  $8.2 \text{ kJ mol}^{-1}$  menos estable que el primero. Cabe destacar que la representación clásica y esquemática de este carbocatión, que formalmente tendría su carga en la posición 2, no es la estructura real encontrada ya que el mínimo localizado tiene un puente de

hidrógeno entre las posiciones 2 y 3 (**Figura 2.11**).<sup>58</sup> No se ha estudiado la formación de lactonas dado que es conocido y ya se ha mencionado que dicha formación es muy exotérmica y por tanto se encuentra muy favorecida, actuando de hecho como sumideros de reacción.

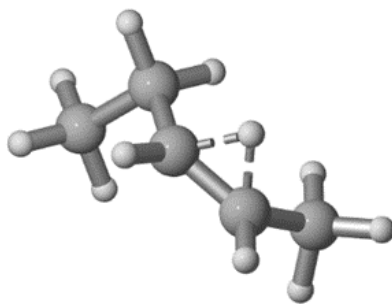


**Figura 2.9.** Estructuras calculadas para el **complejo OH- $\pi$**  (izquierda) y el estado de transición de la transferencia de protón (derecha) para la reacción de adición del ácido fórmico protonado al *cis*-2-penteno. Distancias en Å.

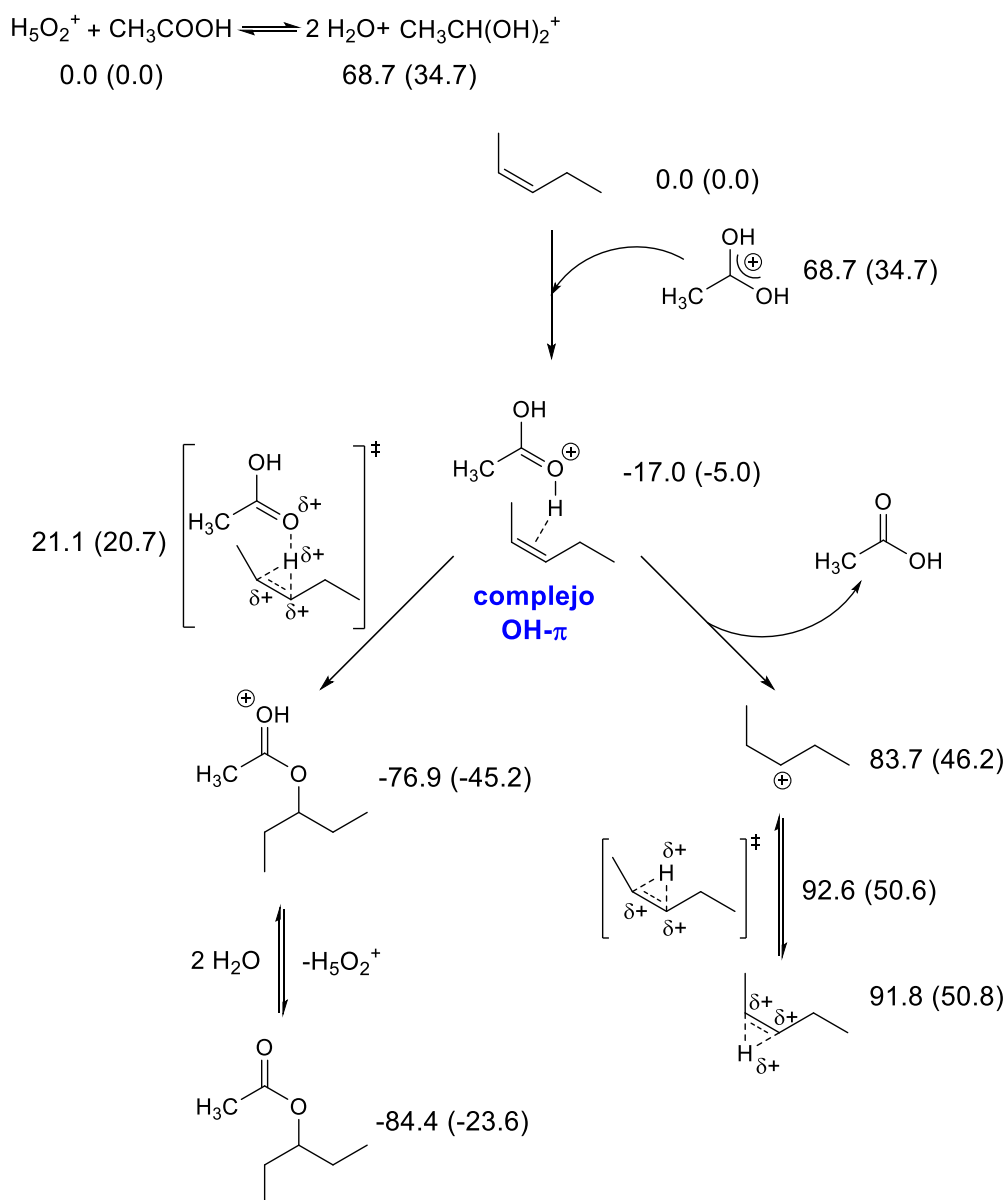


**Figura 2.10.** Estructuras calculadas para el **complejo prerreactivo** (izquierda) y el estado de transición de la adición (derecha) del ácido fórmico protonado al *cis*-2-penteno en fase gas. Distancias en Å.

[58] Buzek, P.; Schleyer, P. v. R.; Sieber, S.; Koch, W.; Carneiro, J. W. d. M.; Vančik, H.; Sunko, D. E. Confirmation of the H-Bridged Structure of the 2-Butyl Cation by Comparison of Experimental and *Ab Initio* IR Frequencies. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 671.



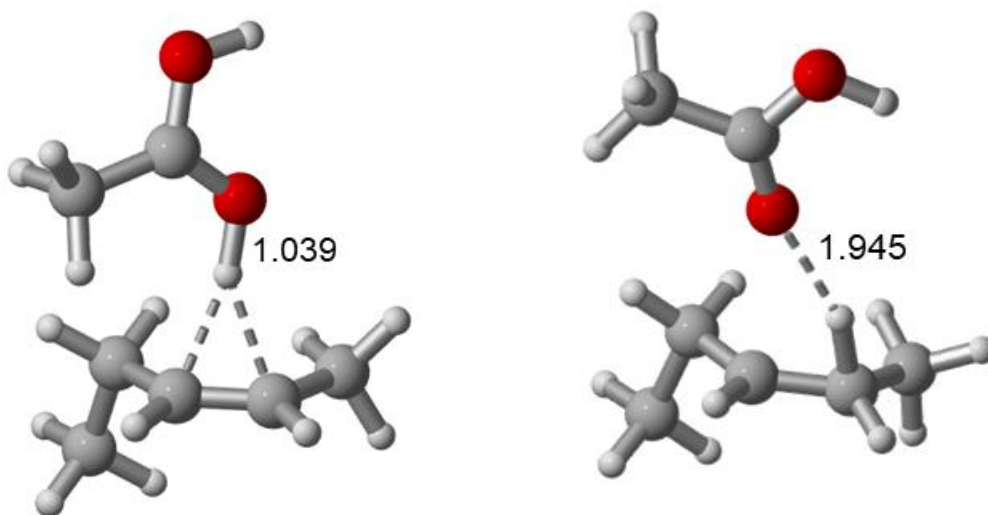
**Figura 2.11.** Estructura calculada para el carbocatión formal en posición 2, mostrando en cambio un puente de hidrógeno entre las posiciones 2 y 3.



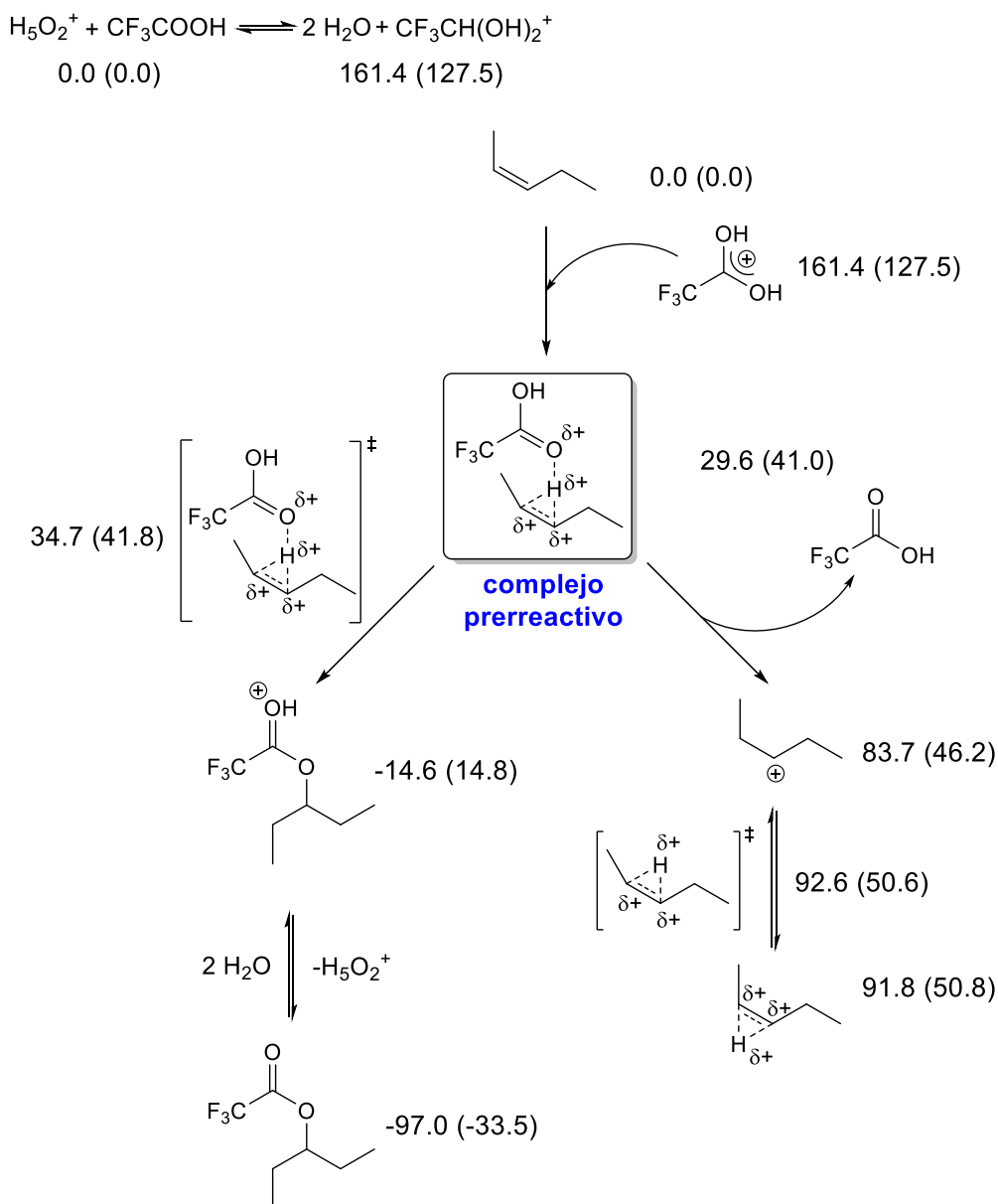
**Figura 2.12.** Mecanismo calculado para la adición de ácido acético protonado al *cis*-2-penteno en fase gas. Energías electrónicas relativas y energías libres de Gibbs (entre paréntesis) relativas en kJ mol<sup>-1</sup>.

Respecto al ácido acético, el mecanismo de reacción se muestra en la **Figura 2.12**. Como se puede observar, en este caso el equilibrio de formación de la especie protonada se encuentra

menos desfavorecido que en el caso del ácido fórmico ( $\Delta E = 68.7 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). Esto es debido al carácter catiónico de dicha especie, en la que el metilo tiene un efecto estabilizante. Sin embargo, no ha sido posible localizar el **complejo prerreactivo** análogo al encontrado para el ácido fórmico mostrado en las **Figura 2.8** y **2.10**, ni lógicamente el estado de transición previo. Como consecuencia, y dado que el **complejo OH- $\pi$**  se encuentra estabilizado respecto al encontrado para la reacción en ácido fórmico (con una energía electrónica relativa de  $-17.0 \text{ kJ mol}^{-1}$  frente a los  $13.8 \text{ kJ mol}^{-1}$  para la reacción con fórmico), se produce un aumento en la barrera de activación para el mecanismo de adición ( $\Delta E^{\ddagger}_{\text{acético}} = 38.1 \text{ kJ mol}^{-1} > \Delta E^{\ddagger}_{\text{fórmico}} = 7.1 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), lo que es consistente con la menor reactividad experimental hallada para el ácido acético (**Figura 2.13**). Además, el hecho de no encontrar dicho **complejo prerreactivo** y el TS para la transferencia del protón, puede racionalizarse en base a la acidez de los correspondientes ácidos: como el ácido acético es menos ácido que el ácido fórmico ( $pK_{a,\text{acético}} = 4.76 > pK_{a,\text{fórmico}} = 3.74$ ), el primero tendrá menos tendencia a ceder su protón al doble enlace. Esto permite explicar por qué experimentalmente el ácido fórmico es capaz de reaccionar en ausencia de catalizador ácido, mientras que el ácido acético no (es decir, solo reacciona cuando se añade a la mezcla de reacción un catalizador ácido). Aunque termodinámicamente el paso de adición para generar el acetato de pentan-3-ilo protonado es menos exotérmico con acético que con fórmico ( $\Delta E = -59.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), la energía de reacción es prácticamente la misma ( $\Delta E_{\text{acético}} = -84.4 \text{ kJ mol}^{-1}$ ;  $\Delta E_{\text{fórmico}} = -86.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).



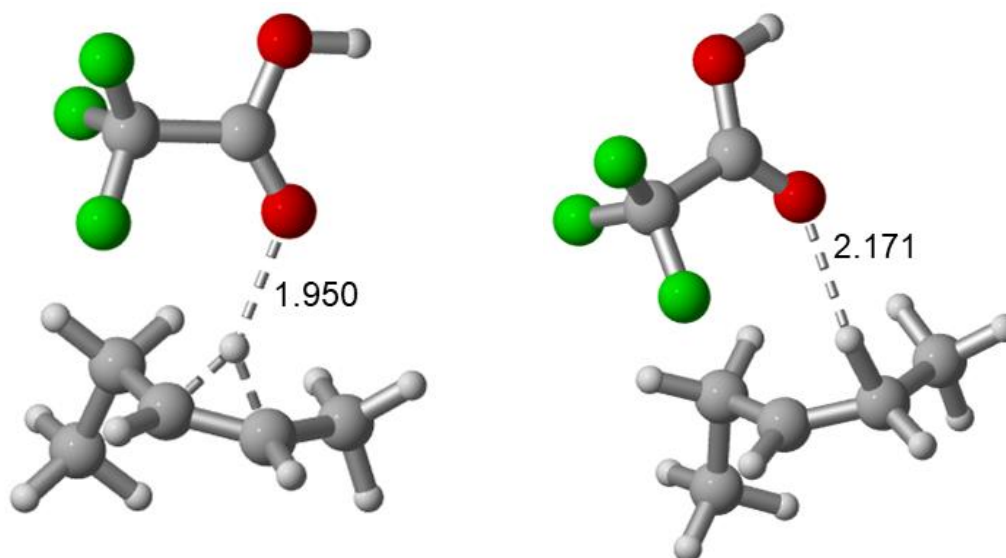
**Figura 2.13.** Estructuras calculadas para el **complejo OH- $\pi$**  (izquierda) y el estado de transición de la adición (derecha) del ácido acético protonado al *cis*-2-penteno en fase gas. Distancias en Å.



**Figura 2.14.** Mecanismo calculado para la adición de ácido trifluoroacético protonado a *cis*-2-penteno en fase gas. Energías electrónicas relativas y energías libres de Gibbs (entre paréntesis) relativas en kJ mol<sup>-1</sup>.

En cuanto al ácido trifluoroacético, el mecanismo encontrado se muestra en la **Figura 2.14**. Aunque a primera vista parece similar al encontrado para el ácido acético, la reactividad es mucho más parecida a la del ácido fórmico. En primer lugar, el equilibrio de protonación inicial es el más desfavorecido de los tres estudiados:  $\Delta E = 161.4 \text{ kJ mol}^{-1}$ ; esto es debido al carácter desestabilizante del grupo trifluorometilo en esta estructura. Aunque tampoco ha sido posible localizar el estado de transición para la reacción de transferencia del protón, aquí la explicación es diametralmente opuesta, ya que el ácido trifluoroacético es mucho más ácido que el acético y el fórmico ( $\text{p}K_{\text{a,acético}} = 4.76 > \text{p}K_{\text{a,trifluoroacético}} = 0.23$ ). Mientras que en este mecanismo desaparece el **complejo OH- $\pi$**  existente en los dos anteriores mecanismos, la existencia del **complejo prerreactivo** (Figura 2.15) demuestra que la transferencia efectiva del protón vuelve a ser el

paso inicial de la reacción. Dado que esto ya era cinéticamente muy favorable en el caso del ácido fórmico, no es extraño que en el caso del ácido trifluoroacético la superficie de energía potencial en torno a este punto sea muy plana. A partir de aquí el mecanismo ya es similar el encontrado para el ácido fórmico, donde se forma el correspondiente trifluoroacetato de pentan-3-ilo protonado a través del estado de transición de la adición (**Figura 2.15**), solo que más reactivo. La barrera de activación calculada baja 2 kJ mol<sup>-1</sup> respecto a la calculada para el ácido fórmico ( $\Delta E_{\text{trifluoroacético}}^{\ddagger} = 5.1 \text{ kJ mol}^{-1} < \Delta E_{\text{fórmico}}^{\ddagger} = 7.1 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), lo que es consistente con la mayor reactividad experimental del ácido trifluoroacético. Conviene recordar que aquí este es el paso limitante de la reacción, cuando en el caso del fórmico lo era la transferencia del protón. Además, si se considera la energía requerida para el paso del intermedio más estable al estado de transición de la adición para el ácido fórmico, esta aumentaba hasta los 16.3 kJ mol<sup>-1</sup>. A la vista de estos resultados, es posible entender porque el ácido trifluoroacético es capaz de reaccionar completamente en 1 hora sin formación de lactonas y en ausencia de catalizador ácido.



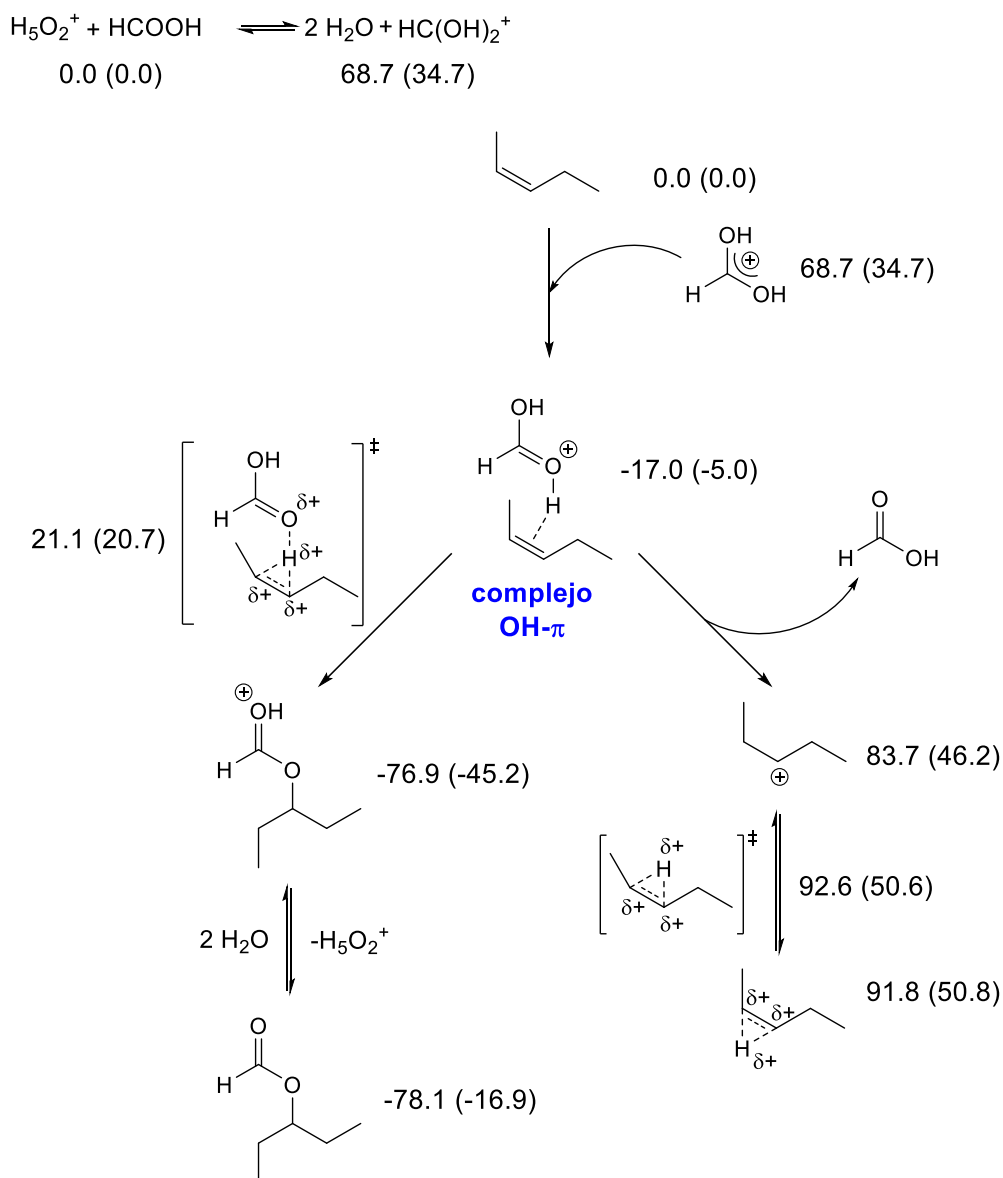
**Figura 2.15.** Estructuras calculadas para el **complejo prerreactivo** (izquierda) y el estado de transición de la adición (derecha) del ácido trifluoroacético protonado al *cis*-2-penteno en fase gas. Distancias en Å.

Por último, se observa que el paso de la adición está menos favorecido para el ácido trifluoroacético que para los otros ácidos ( $\Delta E_{\text{trifluoroacético}} = -44.2 \text{ kJ mol}^{-1}$ ;  $\Delta E_{\text{acético}} = -59.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ ;  $\Delta E_{\text{fórmico}} = -75.0 \text{ kJ mol}^{-1}$ , aunque al estar favorecido por 82.4 kJ mol<sup>-1</sup> el equilibrio de desprotonación posterior, la energía de reacción resultante es de -97.0 kJ mol<sup>-1</sup>, es decir, la reacción es la más exotérmica de las tres estudiadas ( $\Delta E_{\text{acético}} = -84.4 \text{ kJ mol}^{-1}$ ;  $\Delta E_{\text{fórmico}} = -86.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).

Por otro lado, la **Figura 2.16** muestra el mecanismo encontrado para la reacción del ácido fórmico con penteno en C-PCM de ácido fórmico, que en este caso sí que es formalmente común con el encontrado para el ácido acético, y análogo al calculado para el mismo. Como se puede



observar, la introducción de los efectos del disolvente provoca algunos cambios respecto al mecanismo calculado en fase gas, especialmente para el ácido fórmico, que merecen la pena destacar.



**Figura 2.16.** Mecanismo calculado para la adición de ácido fórmico protonado al *cis*-2-penteno en C-PCM de ácido fórmico.  
Energías electrónicas relativas y energías libres relativas en kJ mol<sup>-1</sup>.

En primer lugar, el equilibrio de protonación inicial se encuentra favorecido respecto al calculado en fase gas. Sin embargo, el estado de transición para la transferencia del protón y el **complejo prerreactivo** resultante desaparecen, ya que no ha sido posible localizarlos para ninguno de los dos ácidos estudiados; lo que es debido a la polaridad del disolvente, que favorece la separación de cargas. Globalmente, se produce una desestabilización de todas las estructuras calculadas; sin embargo, ya que el mecanismo de transposición se desestabiliza mucho menos que el de adición, ahora la salida de una molécula de ácido es mucho más fácil, lo que se traduce

en una disminución de la diferencia entre las barreras de activación calculadas desde el **complejo OH- $\pi$**  (por ejemplo, en el caso del ácido fórmico:  $\Delta E^{\ddagger}_{\text{adición}} = 35.6 \text{ kJ mol}^{-1} < \Delta E^{\ddagger}_{\text{transposición}} = 55.6 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). De nuevo, el mecanismo de transposición entre carbocationes tiene una barrera insignificante, incluso negativa si se consideran energías libres de Gibbs ( $\Delta E^{\ddagger} = 8.9 \text{ kJ mol}^{-1}$ ; como máximo). Asimismo, el cálculo de las barreras de activación del mecanismo de adición a partir del **complejo OH- $\pi$**  entre los distintos ácidos sigue prediciendo correctamente la reactividad experimental observada, aunque con diferencias menos acusadas entre ellas que las calculadas en fase gas ( $\Delta E^{\ddagger}_{\text{acético}} = 50.4 \text{ kJ mol}^{-1} > \Delta E^{\ddagger}_{\text{fórmico}} = 35.6 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).

Ante todo lo expuesto, parece claro que el principal factor determinante de la selectividad debe ser la acidez del correspondiente ácido carboxílico a adicionar al doble enlace. Si este es lo suficientemente ácido, como el trifluoroacético o el fórmico, tendrá más tendencia a ceder su protón, de forma similar al estado de transición hallado para la transferencia del protón al doble enlace, que en el caso de ácidos moderados como el fórmico resulta el paso limitante de la reacción. Debido a las características del estado de transición para la adición, cuando esto suceda no se producirá la formación de un carbocatión que pueda conducir a la generación de lactonas; lo cual es cierto para el ácido trifluoroacético, capaz de adicionarse completamente en 1 hora y con un 100 % de selectividad (el ácido fórmico, en cambio, aunque es capaz de reaccionar por sí solo, para hacerlo completamente precisa del catalizador ácido adicional). En el caso contrario, es decir, cuando el ácido no es capaz de ceder su protón al doble enlace, como sucede para el ácido acético, la formación de carbocationes es mucho más probable debido al aporte externo de protones, y depende fundamentalmente de la naturaleza y carga del catalizador, como se ha demostrado experimentalmente.

### 2.3.4. Conclusiones

El mecanismo de reacción de los ácidos fórmico, acético y trifluoroacético a 2-penteno ha sido estudiado en fase gas y teniendo en cuenta los efectos del disolvente a través del modelo C-PCM, respectivamente.

Primero, el paso limitante para la reacción de ácido fórmico es la reacción de transferencia del protón a partir del ácido protonado, generando un **complejo prerreactivo** muy próximo tanto en forma como en energía al estado de transición de la adición, y por tanto, la barrera de activación para este paso es baja (menor que la anterior), de acuerdo al postulado de Hammond, ergo este mecanismo está favorecido respecto al de transposición. En el caso del ácido trifluoroacético la reacción de transferencia está tan favorecida que es imposible localizar el estado de transición asociado. Dicho **complejo prerreactivo** no existe en el caso del ácido acético, así como el estado de transición para la transferencia del protón, pero aquí debido a su menor acidez, lo que se

traduce en una disminución de la reactividad ya que el paso limitante es la propia reacción de adición a partir de un **complejo OH- $\pi$** . Esto también sucede en el caso del ácido fórmico cuando se modelizan los efectos del disolvente.

En cuanto al mecanismo de transposición, aunque desfavorecido muestra una barrera insignificante entre los carbocationes calculados, por tanto, si se produce la formación de un carbocatión y este no es rápidamente atacado, la generación de lactonas es prácticamente inevitable ya que dicho carbocatión se transpondrá muy fácilmente a lo largo de la cadena alquílica.

Los efectos del disolvente provocan una desestabilización global de todos los mínimos de energía y los estados de transición, haciendo que el mecanismo de transposición esté más favorecido que en fase gas.

En conclusión, cuánto más ácido sea el ácido carboxílico a adicionar, más rápida y selectivamente reaccionará, pudiendo incluso prescindirse de la adición de un catalizador ácido.

## **2.4. Mecanismos de inserción de CO<sub>2</sub> en epóxidos como modelos de derivados de ácidos grasos**

### **2.4.1. Antecedentes**

El dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), que desempeña un papel fundamental tanto en el ciclo del carbono como en el ciclo vital de animales y plantas, se genera en la combustión de la mayoría de las sustancias que contienen carbono. La oxidación total de cualquier materia orgánica basada en carbono también lo produce, aunque no ha sido hasta hace poco cuando se ha empezado a tener en cuenta su potencial peligrosidad.

Las fuentes de emisión de CO<sub>2</sub> comprenden las naturales, las estacionarias y las fuentes móviles. Debido a las emisiones antropogénicas, su concentración se incrementó dramáticamente a lo largo del siglo XX (295 ppmv en 1900, basado en datos del núcleo de hielo antártico) hasta alcanzar las 414 ppmv a fecha de junio de 2019.<sup>59,60</sup> Conviene volver a destacar que la presencia de CO<sub>2</sub> atmosférico tiene funciones importantes y positivas en el sistema ecológico, ya que la fotosíntesis o la producción de comida dependen de él como fuente de carbono. De hecho, los combustibles fósiles usados hoy en día fueron generados a partir de CO<sub>2</sub> atmosférico hace millones de años. Es debido a los estudios de las pasadas cinco décadas, en las que se ha puesto el foco en las emisiones antropogénicas de CO<sub>2</sub> como parte del cambio climático global, las cuales no hacen sino aumentar a un mayor ritmo.<sup>61</sup>

Lógicamente, el control de las emisiones de CO<sub>2</sub> constituye una de las áreas más importantes dentro del control de gases de efecto invernadero, su regulación de forma global ha sido uno de los objetivos a perseguir (desafortunadamente sin éxito por el momento) por el Protocolo de Kyoto.<sup>62</sup> Actualmente se cuentan cinco amplias opciones técnicas para el control de estas emisiones: opciones energéticas, eficiencia energética, captura de CO<sub>2</sub>, secuestro de CO<sub>2</sub>, y utilización de este; de las cuales este capítulo solo se centra en esta última.

Además de ser un gas de efecto invernadero, el CO<sub>2</sub> es una fuente importante de carbono para el desarrollo de productos químicos orgánicos, materiales y carbohidratos, su producción a partir de aquel constituye una de las áreas de desarrollo de la Química Sostenible y la Economía

---

[59] Boden, T. A.; Marland, G.; Andres, R. J. **2017**. *Global, Regional, and National Fossil-Fuel CO<sub>2</sub> Emissions*. Carbon Dioxide Information Analysis Center, Oak Ridge National Laboratory, U.S. Department of Energy, Oak Ridge, Tenn., U.S.A.

[60] <https://www.co2.earth>

[61] Song, C. Global Challenges and Strategies for Control, Conversion and Utilization of CO<sub>2</sub> for Sustainable Development Involving Energy, Catalysis, Adsorption and Chemical Processing. *Catal. Today* **2006**, *115*, 2.

[62] Naciones Unidas, 1998. Protocolo de Kyoto de la Convención Marco de las Naciones Unidas sobre el Cambio Climático. FCCC/INFORMAL/83. <https://unfccc.int/resource/docs/convkp/kpspan.pdf>

Circular. Conviene destacar que la cantidad de CO<sub>2</sub> emitido actualmente por la industria es notablemente mayor que la cantidad de carbono requerida para la producción de materiales orgánicos y combustibles líquidos de transporte.<sup>63</sup>

Así pues, los retos y dificultades para la conversión y utilización del CO<sub>2</sub> residen fundamentalmente en la falta de aplicaciones industriales de amplio alcance, por lo que el consumo de energía necesario para su conversión se sigue considerando desfavorable y antieconómico, como por ejemplo:

- Los costes de captura, separación, purificación y transporte del CO<sub>2</sub> hasta el usuario.
- Los requerimientos energéticos para la conversión química del CO<sub>2</sub> (además de los costes asociados a otros correactantes).
- Las propias limitaciones del mercado, que cuenta con pocos incentivos para invertir y falta de compromiso industrial para la promoción de productos basados en CO<sub>2</sub>.
- Falta de fuerzas socio-económicas que demanden una mejora en la utilización de CO<sub>2</sub>.

Por tanto, los objetivos estratégicos para la conversión o utilización del CO<sub>2</sub> deberían basarse en las propiedades físico-químicas únicas de este, y sería deseable que se cubrieran a la vez varios de los objetivos generales expuestos a continuación:

- Uso de CO<sub>2</sub> en procesos físico-químicos respetuosos con el medio ambiente para aumentar el valor de los mismos.
- Uso de CO<sub>2</sub> para la producción de sustancias químicas y materiales con valor añadido.
- Uso de CO<sub>2</sub> como fluido beneficioso para el procesado o como medio para la recuperación de energía, reducción de contaminantes o de emisiones.
- Uso de CO<sub>2</sub> reciclado generado además por fuentes sostenibles para conservar recursos de carbono para un desarrollo sostenible.

Actualmente, el CO<sub>2</sub> se usa como refrigerante para la preservación de comida, agente carbonatador de bebidas, disolvente supercrítico, medio inerte (como extintor), agente presurizador, reactivo químico (urea, etc.), agente neutralizante y como gas para invernaderos.<sup>61,64,65</sup> Es bien conocida la capacidad de refrigeración superior del *hielo seco* (CO<sub>2</sub>

---

[63] Song, C. CO<sub>2</sub> Conversion and Utilization: an Overview. In: *CO<sub>2</sub> Conversion and Utilization*; Song, C.; Gaffney, A. M.; Fujimoto, K., Eds.; American Chemical Society, ACS Symposium Series, vol. 809; Washington DC, 2002.

[61] Song, C. Global Challenges and Strategies for Control, Conversion and Utilization of CO<sub>2</sub> for Sustainable Development Involving Energy, Catalysis, Adsorption and Chemical Processing. *Catal. Today* **2006**, *115*, 2.

[64] Lindsey, J. S. Carbon Dioxide. In: *McGraw-Hill Encyclopedia of Chemistry*; McGraw-Hill, New York, 1993.

[65] Pierantozzi, R. Carbon Dioxide. In: *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, vol. 5; John Wiley and Sons, New York, 1993.

sólido) respecto al hielo de agua, aunque esta aplicación en concreto no contribuye directamente en la reducción de las emisiones del primero. Otros ejemplos de interés, representativos de procesos químicos industriales para la conversión de CO<sub>2</sub>, son la síntesis de la urea a partir de este y amoníaco, o la síntesis del ácido salicílico a partir de fenol y CO<sub>2</sub>. Este último es precursor del ácido acetilsalicílico, principal componente de la Aspirina; mientras que la urea es uno de los fertilizantes sólidos más populares debido a su alto contenido en nitrógeno.

El desafío principal para la conversión de CO<sub>2</sub> reside en su alta estabilidad, tanto cinética como termodinámica. La catálisis es el mecanismo necesario para rebajar las barreras de activación resultantes de su estabilidad cinética, mientras que para lograr reacciones menos endotérmicas puede ser útil el uso de sustratos de alta energía. A menudo, la única solución posible es la combinación de ambas estrategias, por lo que la mayoría de las catálisis descritas implican el uso de alquenos, alquinos, epóxidos, etc.<sup>66</sup>

En este contexto, el uso de epóxidos (oxiranos) presenta como ventaja termodinámica la disminución en energía al romperse el anillo, y su conversión en presencia de CO<sub>2</sub> es de hecho ligeramente exotérmica, proporcionando policarbonatos<sup>67-69</sup> o carbonatos cíclicos<sup>70,71</sup> (**Figura 2.17**). Esta adición de CO<sub>2</sub> es un área bien documentada y entre las soluciones catalíticas propuestas se cuentan las siguientes: uso de líquidos iónicos,<sup>72,73</sup> sistemas binarios,<sup>74,75</sup> o complejos bifuncionales metalosalen,<sup>76,77</sup> además de motivos orgánicos simples como sales de

---

[66] Cokoja, M.; Bruckmeier, C.; Rieger, B.; Herrmann, W. A.; Kühn, F. E. Transformation of Carbon Dioxide with Homogeneous Transition-Metal Catalysts: A Molecular Solution to a Global Challenge? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8510.

[67] Kember, M. R.; Buchard, A.; Williams, C. K. Catalysts for CO<sub>2</sub>/Epoxide Copolymerisation. *Chem. Commun.* **2010**, *47*, 141.

[68] Lu, X.-B.; Darensbourg, D. J. Cobalt Catalysts for the Coupling of CO<sub>2</sub> and Epoxides to Provide Polycarbonates and Cyclic Carbonates. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1462.

[69] Wu, G.-P.; Ren, W.-M.; Luo, Y.; Li, B.; Zhang, W.-Z.; Lu, X.-B. Enhanced Asymmetric Induction for the Copolymerization of CO<sub>2</sub> and Cyclohexene Oxide with Unsymmetric Enantiopure SalenCo(III) Complexes: Synthesis of Crystalline CO<sub>2</sub>-Based Polycarbonate. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5682.

[70] North, M.; Pasquale, R.; Young, C. Synthesis of Cyclic Carbonates from Epoxides and CO<sub>2</sub>. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1514.

[71] Pescarmona, P. P.; Taherimehr, M. Challenges in the Catalytic Synthesis of Cyclic and Polymeric Carbonates from Epoxides and CO<sub>2</sub>. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 2169.

[72] Zhao, Y.; Yao, C.; Chen, G.; Yuan, Q. Highly Efficient Synthesis of Cyclic Carbonate with CO<sub>2</sub> Catalyzed by Ionic Liquid in a Microreactor. *Green Chem.* **2013**, *15*, 446.

[73] Yang, Z.-Z.; He, L.-N.; Miao, C.-X.; Chanfreau, S. Lewis Basic Ionic Liquids-Catalyzed Conversion of Carbon Dioxide to Cyclic Carbonates. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2233.

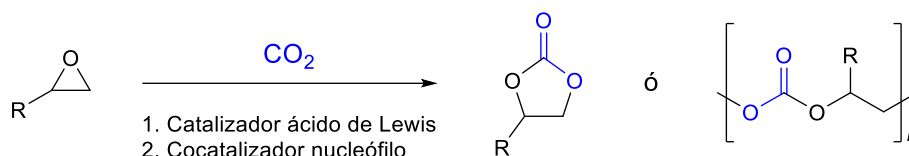
[74] Langanke, J.; Greiner, L.; Leitner, W. Substrate Dependent Synergetic and Antagonistic Interaction of Ammonium Halide and Polyoxometalate Catalysts in the Synthesis of Cyclic Carbonates from Oleochemical Epoxides and CO<sub>2</sub>. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1173.

[75] Whiteoak, C. J.; Martin, E.; Belmonte, M. M.; Benet-Buchholz, J.; Kleij, A. W. An Efficient Iron Catalyst for the Synthesis of Five- and Six-Membered Organic Carbonates under Mild Conditions. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 469.

[76] Escárcega-Bobadilla, M. V.; Martínez Belmonte, M.; Martín, E.; Escudero-Adán, E. C.; Kleij, A. W. A Recyclable Trinuclear Bifunctional Catalyst Derived from a Tetraoxo Bis-Zn(Salphen) Metalloligand. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2641.

[77] Fuchs, M. A.; Zevaco, T. A.; Ember, E.; Walter, O.; Held, I.; Dinjus, E.; Döring, M. Synthesis of Cyclic Carbonates from Epoxides and Carbon Dioxide Catalyzed by an Easy-to-Handle Ionic Iron(III) Complex. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 5322.

onio.<sup>78</sup> La primera aplicación que se encontró para estos carbonatos orgánicos cíclicos (COC) fue como electrolitos apróticos y “verdes” para baterías de litio, así como potenciales monómeros para la preparación de policarbonatos,<sup>70,79,80</sup> pero más recientemente han empezado a ser usados por varios grupos como iniciadores para la preparación de moléculas orgánicas más complejas incluidos productos de química fina,<sup>81-85</sup> estructuras orientadas a la industria farmacéutica,<sup>86-88</sup> así como biopolímeros.<sup>89,90</sup>



**Figura 2.17.** Esquema de la reacción de adición de CO<sub>2</sub> a epóxidos.

Por otro lado, es posible convertir ácidos grasos de cadena media y larga como el ácido oleico o el linoleico en carbonatos cíclicos en dos pasos.<sup>91</sup> La generación de este tipo de biocarbonatos es factible con el uso de catalizadores adecuados. Por ejemplo, Leitner et ál. desarrollaron un sistema binario efectivo basado en un polioxometalato y una sal de onio, que operando a 100 °C y en torno a 130 bares de presión de CO<sub>2</sub> eran capaz de convertir varios ácidos

[78] Caló, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Fanizzi, A. Cyclic Carbonate Formation from Carbon Dioxide and Oxiranes in Tetrabutylammonium Halides as Solvents and Catalysts. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2561.

[70] North, M.; Pasquale, R.; Young, C. Synthesis of Cyclic Carbonates from Epoxides and CO<sub>2</sub>. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1514.

[79] Sakakura, T.; Choi, J.-C.; Yasuda, H. Transformation of Carbon Dioxide. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2365.

[80] Schöffner, B.; Schöffner, F.; Verevkin, S. P.; Börner, A. Organic Carbonates as Solvents in Synthesis and Catalysis. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4554.

[81] Laserna, V.; Fiorani, G.; Whiteoak, C. J.; Martin, E.; Escudero-Adán, E.; Kleij, A. W. Carbon Dioxide as a Protecting Group: Highly Efficient and Selective Catalytic Access to Cyclic Cis-Diol Scaffolds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10416.

[82] Khan, A.; Yang, L.; Xu, J.; Jin, L. Y.; Zhang, Y. J. Palladium-Catalyzed Asymmetric Decarboxylative Cycloaddition of Vinylene Carbonates with Michael Acceptors: Construction of Vicinal Quaternary Stereocenters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11257.

[83] Guo, W.; Martínez-Rodríguez, L.; Kuniyil, R.; Martin, E.; Escudero-Adán, E. C.; Maseras, F.; Kleij, A. W. Stereoselective and Versatile Preparation of Tri- and Tetrasubstituted Allylic Amine Scaffolds under Mild Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11970.

[84] Rintjema, J.; Epping, R.; Fiorani, G.; Martín, E.; Escudero-Adán, E. C.; Kleij, A. W. Substrate-Controlled Product Divergence: Conversion of CO<sub>2</sub> into Heterocyclic Products. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3972.

[85] Guo, W.; Martínez-Rodríguez, L.; Martin, E.; Escudero-Adán, E. C.; Kleij, A. W. Highly Efficient Catalytic Formation of (Z)-1,4-But-2-Ene Diols Using Water as a Nucleophile. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11037.

[86] Gómez, J. E.; Guo, W.; Kleij, A. W. Palladium-Catalyzed Stereoselective Formation of Substituted Allylic Thioethers and Sulfones. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6042.

[87] Cai, A.; Guo, W.; Martínez-Rodríguez, L.; Kleij, A. W. Palladium-Catalyzed Regio- and Enantioselective Synthesis of Allylic Amines Featuring Tetrasubstituted Tertiary Carbons. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14194.

[88] Guo, W.; Laserna, V.; Rintjema, J.; Kleij, A. W. Catalytic One-Pot Oxetane to Carbamate Conversions: Formal Synthesis of Drug Relevant Molecules. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1602.

[89] Gregory, G. L.; López-Vidal, E. M.; Buchard, A. Polymers from Sugars: Cyclic Monomer Synthesis, Ring-Opening Polymerisation, Material Properties and Applications. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2198.

[90] Gregory, G. L.; Kociok-Köhn, G.; Buchard, A. Polymers from Sugars and CO<sub>2</sub>: Ring-Opening Polymerisation and Copolymerisation of Cyclic Carbonates Derived from 2-Deoxy-D-Ribose. *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 2093.

[91] Schöffner, B.; Blug, M.; Kruse, D.; Polyakov, M.; Köckritz, A.; Martin, A.; Rajagopalan, P.; Bentrup, U.; Brückner, A.; Jung, S.; Agar, D.; Rüngeler, B.; Pfennig, A.; Müller, K.; Arlt, W.; Woldt, B.; Graß, M.; Buchholz, S. Synthesis and Application of Carbonated Fatty Acid Esters from Carbon Dioxide Including a Life Cycle Analysis. *ChemSusChem* **2014**, *7*, 1133.

grasos epoxidados.<sup>74</sup> Aunque la cinética del proceso era buena, el principal problema de este sistema era la falta de quimioselectividad en sustratos poliepidados, debido a la concurrencia de reacciones parásitas como la hidrólisis de los epóxidos.

Además de la quimioselectividad, controlar la estereoselectividad de estos procesos también puede ser difícil.<sup>74,80,92-95</sup> Werner et ál. estudiaron catalizadores binarios que comprendían MoO<sub>3</sub><sup>92</sup> o FeCl<sub>3</sub><sup>93</sup> en combinación con sales de fosfonio, u organocatalizadores bifuncionales basados en fósforo<sup>95</sup> (todos ellos bajo condiciones parecidas de reacción: 80-100 °C, *p* = 25-50 bar, 20-24 h), que generaban como producto una mezcla de diastereómeros *cis/trans* (en las unidades de carbonato).

Por tanto, y con el objetivo de desarrollar un catalizador que fuera capaz de combinar el potencial de activación de los epóxidos a la vez que minimizar reacciones parásitas competitivas, Kleij et ál. desarrollaron catalizadores binarios basados en complejos aminotrisfenolatos de metales (Al, Fe y V) y haluros de amonio capaces de adicionar CO<sub>2</sub> a epóxidos di/trisustituidos tanto terminales como internos.<sup>81,96-100</sup> En este contexto, la familia “ganadora” de catalizadores para la preparación de COC disustituidos consistió en una serie de complejos aminotrisfenolato de Al(III), que en colaboración con el grupo de investigación en el que se ha realizado la presente Tesis, era capaz de convertir derivados de ácido grasos mono, di y triepoxidados bajo condiciones

---

[74] Langanke, J.; Greiner, L.; Leitner, W. Substrate Dependent Synergetic and Antagonistic Interaction of Ammonium Halide and Polyoxometalate Catalysts in the Synthesis of Cyclic Carbonates from Oleochemical Epoxides and CO<sub>2</sub>. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1173.

[80] Schäffner, B.; Blug, M.; Kruse, D.; Polyakov, M.; Köckritz, A.; Martin, A.; Rajagopalan, P.; Bentrup, U.; Brückner, A.; Jung, S.; Agar, D.; Rüngeler, B.; Pfennig, A.; Müller, K.; Arlt, W.; Woltd, B.; Graß, M.; Buchholz, S. Synthesis and Application of Carbonated Fatty Acid Esters from Carbon Dioxide Including a Life Cycle Analysis. *ChemSusChem* **2014**, *7*, 1133.

[92] Tenhumberg, N.; Büttner, H.; Schäffner, B.; Kruse, D.; Blumenstein, M.; Werner, T. Cooperative Catalyst System for the Synthesis of Oleochemical Cyclic Carbonates from CO<sub>2</sub> and Renewables. *Green Chem.* **2016**, *18*, 3775.

[93] Büttner, H.; Grimmer, C.; Steinbauer, J.; Werner, T. Iron-Based Binary Catalytic System for the Valorization of CO<sub>2</sub> into Biobased Cyclic Carbonates. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 4805.

[94] Alves, M.; Grignard, B.; Gennen, S.; Detrembleur, C.; Jerome, C.; Tassaing, T. Organocatalytic Synthesis of Bio-Based Cyclic Carbonates from CO<sub>2</sub> and Vegetable Oils. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 53629.

[95] Büttner, H.; Steinbauer, J.; Wulf, C.; Dindaroglu, M.; Schmalz, H.-G.; Werner, T. Organocatalyzed Synthesis of Oleochemical Carbonates from CO<sub>2</sub> and Renewables. *ChemSusChem* **2017**, *10*, 1076.

[96] Whiteoak, C. J.; Kielland, N.; Laserna, V.; Escudero-Adán, E. C.; Martin, E.; Kleij, A. W. A Powerful Aluminum Catalyst for the Synthesis of Highly Functional Organic Carbonates. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1228.

[81] Laserna, V.; Fiorani, G.; Whiteoak, C. J.; Martin, E.; Escudero-Adán, E.; Kleij, A. W. Carbon Dioxide as a Protecting Group: Highly Efficient and Selective Catalytic Access to Cyclic Cis-Diol Scaffolds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10416.

[97] Miceli, C.; Rintjema, J.; Martin, E.; Escudero-Adán, E. C.; Zonta, C.; Licini, G.; Kleij, A. W. Vanadium(V) Catalysts with High Activity for the Coupling of Epoxides and CO<sub>2</sub>: Characterization of a Putative Catalytic Intermediate. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2367.

[98] Fiorani, G.; Stuck, M.; Martín, C.; Belmonte, M. M.; Martin, E.; Escudero-Adán, E. C.; Kleij, A. W. Catalytic Coupling of Carbon Dioxide with Terpene Scaffolds: Access to Challenging Bio-Based Organic Carbonates. *ChemSusChem* **2016**, *9*, 1304.

[99] Peña Carrodegua, L.; González-Fabra, J.; Castro-Gómez, F.; Bo, C.; Kleij, A. W. Al<sup>III</sup>-Catalysed Formation of Poly(Limonene)Carbonate: DFT Analysis of the Origin of Stereoregularity. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 6115.

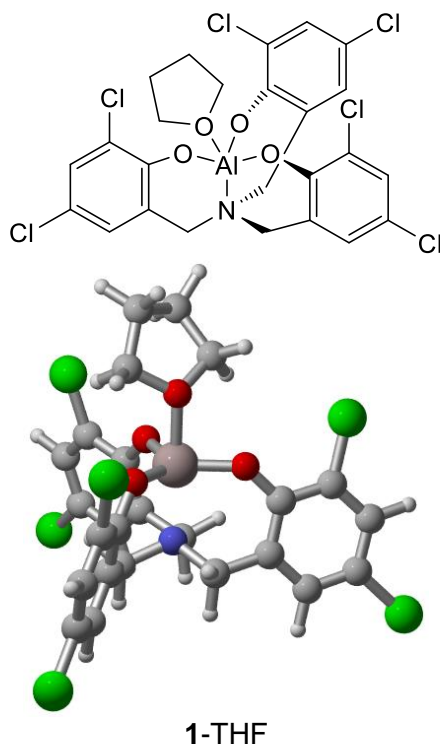
[100] Whiteoak, C. J.; Martin, E.; Escudero-Adán, E.; Kleij, A. W. Stereochemical Divergence in the Formation of Organic Carbonates Derived from Internal Epoxides. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2233.



relativamente suaves (70-85 °C,  $p(\text{CO}_2) = 10$  bar), que en combinación con un nucleófilo adecuado, generaba los COC con excelentes resultados tanto quimio- como estereoselectivos.<sup>101</sup>

## 2.4.2. Metodología

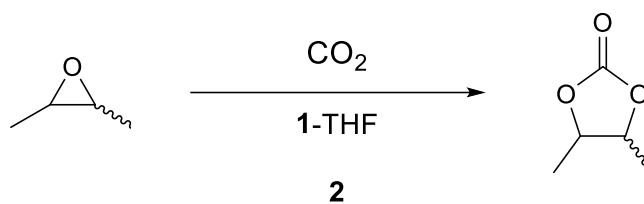
Basándose en el mecanismo estudiado por Kleij et ál.,<sup>102</sup> en el que se usaba como sustrato óxido de propileno y como nucleófilo el ion yoduro (ya que el cocatalizador que usaban experimentalmente era el  $\text{NBu}_4\text{I}$ ), además del complejo aminotrisfenolato de Al(III) mostrado en la **Figura 2.18**, que actúa como catalizador de ácido de Lewis; se decidió estudiar dicho mecanismo con un sustrato más representativo de un modelo de derivado de ácido graso, en este caso el 2,3-dimetiloxirano, así como el nucleófilo, el ion cloruro (**2**, **Figura 2.19**), ya que el cocatalizador más eficiente hasta la fecha es el cloruro de iminio de bis(trifenilfosfina) (PPNCl).



**Figura 2.18.** Estructura del complejo aminotrisfenolato de Al(III), usado como catalizador, coordinado a una molécula de THF.

[101] Carrodegua, L. P.; Cristòfol, À.; Fraile, J. M.; Mayoral, J. A.; Dorado, V.; Herrerías, C. I.; Kleij, A. W. Fatty Acid Based Biocarbonates: Al-Mediated Stereoselective Preparation of Mono-, Di- and Tricarbonates under Mild and Solvent-Less Conditions. *Green Chem.* **2017**, *19*, 3535.

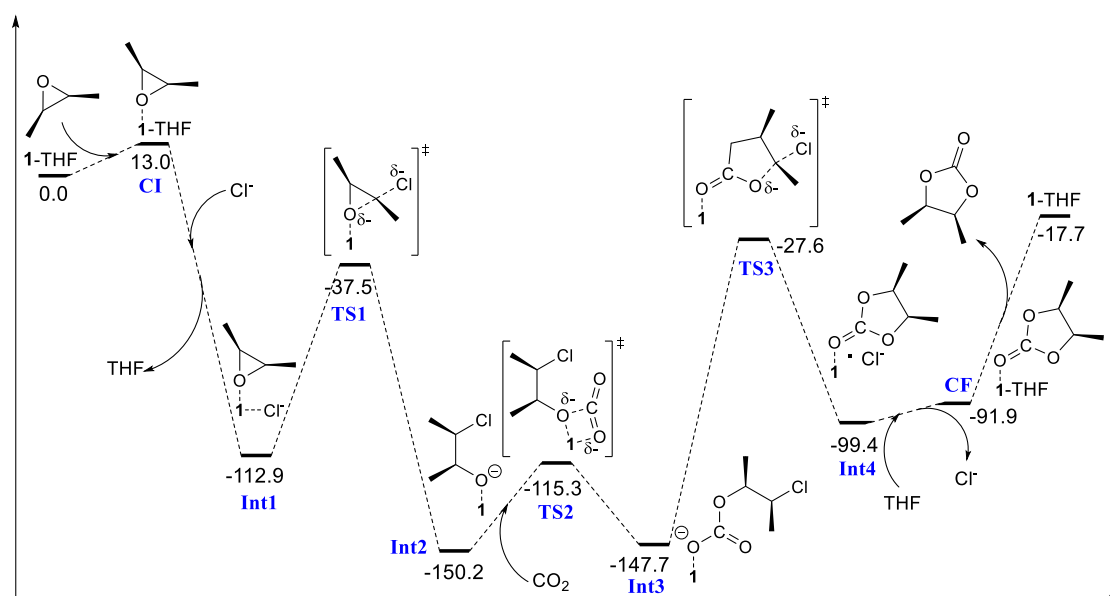
[102] Whiteoak, C. J.; Kielland, N.; Laserna, V.; Castro-Gómez, F.; Martín, E.; Escudero-Adán, E. C.; Bo, C.; Kleij, A. W. Highly Active Aluminium Catalysts for the Formation of Organic Carbonates from  $\text{CO}_2$  and Oxiranes. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2264.



**Figura 2.19.** Esquema general de la reacción de inserción de  $\text{CO}_2$  al 2,3-dimetiloxirano estudiada en este trabajo.

### 2.4.3. Resultados y discusión

La **Figura 2.20** muestra el perfil energético del mecanismo calculado para el *cis*-2,3-dimetiloxirano, similar al encontrado para el análogo *trans*.



**Figura 2.20.** Diagrama energético del mecanismo calculado para la adición de  $\text{CO}_2$  al *cis*-2,3-dimetiloxirano. Energías libres de Gibbs en  $\text{kJ mol}^{-1}$ .

La reacción comienza con la coordinación del epóxido a **1-THF** (**CI**) a través de un mecanismo asociativo inédito hasta la fecha, con un aumento en energía de  $13.0 \text{ kJ mol}^{-1}$ . El mecanismo alternativo de intercambio no ha sido encontrado, y el disociativo se puede descartar al implicar un aumento en energía de  $90.6 \text{ kJ mol}^{-1}$ . A continuación, se forma el **Int1** tras la salida de la molécula de tetrahidrofurano (THF) y la entrada del ion cloruro, lo que está favorecido por  $125.9 \text{ kJ mol}^{-1}$ . El primer estado de transición comprende una apertura de anillo mediante una reacción  $\text{S}_{\text{N}}2$  en la que participa el anión cloruro (**TS1**, **Figura 2.21**), con una barrera de activación de  $75.4 \text{ kJ mol}^{-1}$ , para generar el intermedio **Int2**. A primera vista se observa que la estabilidad relativa de este intermedio y el carácter fuertemente exergónico de este paso (debido a la liberación de la energía de tensión del anillo) son los que posibilitan el desarrollo efectivo de la reacción, ya que a partir de aquí los dos pasos restantes son endergónicos. Además, se pasa de un

intermedio neutro (**Int1**, en el que el oxígeno del epóxido se encuentra coordinado de forma axial al átomo de Al) a uno cargado negativamente (**Int2**), lo que se traduce lógicamente en una interacción electrostática más fuerte (ya que la carga se encuentra concentrada en el átomo de oxígeno coordinado). La baja barrera de activación se refleja en el carácter temprano del estado de transición, de acuerdo al postulado de Hammond. Hay que destacar que mientras el catalizador **1** no es capaz de catalizar la reacción por sí solo, el cocatalizador nucleófilo (el ion cloruro) sí lo es, aunque su naturaleza influye notablemente en el resultado final. Por ejemplo, al usar catalizadores basados en bromuro se obtienen conversiones cuantitativas pero con malos resultados de estereoselectividad, mientras que los basados en cloruro son extremadamente selectivos, sacrificando a cambio la conversión del sustrato epoxidado.

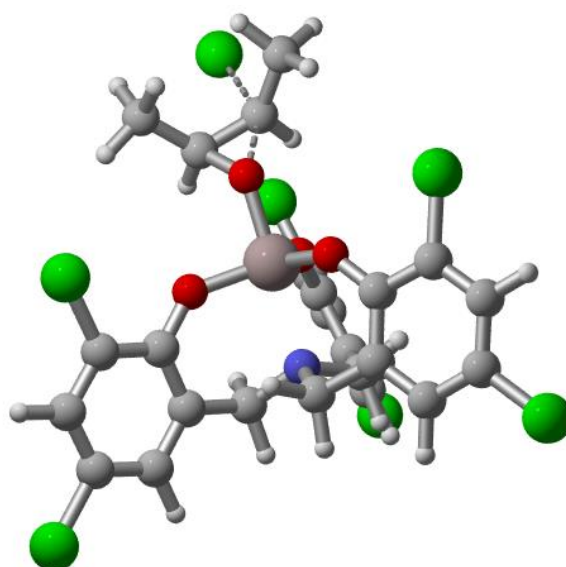
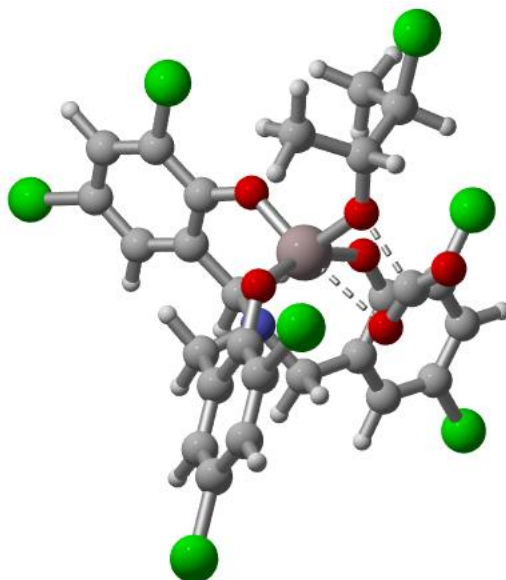


Figura 2.21. Estructura de **TS1**.

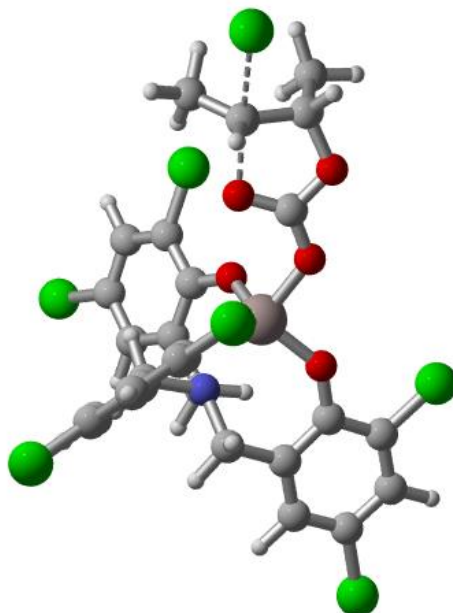
La etapa de inserción de  $\text{CO}_2$  tiene una barrera de activación de  $34.9 \text{ kJ mol}^{-1}$  y comprende la inserción ecuatorial de este (no habiéndose encontrado la aproximación axial), con un curioso estado de transición hexacoordinado centrado en el átomo de Al (**TS2**, Figura 2.22). Esta etapa es ligeramente endergónica, con una  $\Delta G = 2.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ , aunque en términos de energía electrónica la tendencia se invierte, es decir, **Int3** es  $50.8 \text{ kJ mol}^{-1}$  más estable que **Int2**.

Por último, la etapa limitante de la reacción se trata de la formación del anillo de carbonato por cierre a través de un mecanismo de  $\text{S}_{\text{N}}2$  con la consiguiente salida del anión  $\text{Cl}^-$ , con una alta barrera de activación ( $\Delta G^\ddagger = 120.1 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), que genera el intermedio **Int3** a través de **TS3** (Figura 2.23). Lógicamente, aquí la tendencia es justo la contraria a la observada en el paso inicial. No solo se produce una desestabilización en términos de energía electrónica por el paso de una especie cargada (**Int3**) a una neutra (**Int4**) ( $\Delta G = 48.3 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), sino que el mal comportamiento del  $\text{Cl}^-$  como grupo saliente (al ser un buen nucleófilo), unido al carácter tardío de **TS3**, explican el alto valor de la barrera calculada. Conviene volver a recalcar la influencia de

la naturaleza del nucleófilo en la reacción, a la vista de estos resultados. Además, al tratarse de una  $S_N2$  y debido a la estructura de **Int3** (y por extensión **TS3**, **Figura 2.23**), la rotación del enlace entre el carbono unido al cloruro y el carbono unido al oxígeno no habilita otros posibles estados de transición, lo que explica la excelente retención de la estereoselectividad en este proceso, así como la sinergia entre ambos catalizadores. Este razonamiento también se cumple en el caso del *trans*-2,3-dimetiloxirano.



**Figura 2.22.** Estructura de **TS2**.



**Figura 2.23.** Estructura de **TS3**.

La regeneración del catalizador (**1**-THF) transcurre de nuevo a través de un mecanismo asociativo, en la que se forma el compuesto final hexacoordinado **CF** tras la entrada de una

molécula de THF, y que tiene una energía relativa de  $-91.9 \text{ kJ mol}^{-1}$ . La etapa final consiste en la descoordinación del producto final de la reacción, (4*S*,5*R*)-4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-ona, y así comenzar un nuevo ciclo catalítico. Por último, la reacción global es ligeramente exergónica, con una energía de reacción de  $-17.7 \text{ kJ mol}^{-1}$ .

#### 2.4.4. Conclusiones

Los cálculos DFT realizados en el presente estudio respaldan el mecanismo de reacción propuesto hasta la fecha para la adición de  $\text{CO}_2$  a alquenos (tanto internos como terminales) catalizada por la familia de complejos aminotrisfenolatos de Al(III) estudiados, así como un nucleófilo adecuado que actúe como cocatalizador.

La coordinación del sustrato epoxidado al catalizador esta enormemente favorecida desde el punto de vista termodinámico, y explica el aumento de actividad en el sistema catalizado respecto al sin catalizar. Sin embargo, la necesidad de un nucleófilo cocatalizador también es manifiesta, ya que habilita la apertura del anillo del epóxido por  $\text{S}_{\text{N}}2$ , y posteriormente la formación del carbonato mediante la misma reacción por cierre y salida del nucleófilo.

El estado de transición para la adición de una molécula de  $\text{CO}_2$  muestra una estructura hexacoordinada centrada en el átomo de Al.

El paso limitante de la reacción consiste en la formación del anillo de carbonato por cierre y salida del nucleófilo. Al tratarse de una  $\text{S}_{\text{N}}2$ , este paso también explica porque el carbonato final retiene la estereoquímica del epóxido inicial.

Por tanto, se puede concluir que la sinergia de ambos catalizadores resulta fundamental para que el proceso sea tanto selectivo como reactivo. Mientras que el complejo de Al es responsable del aumento de la velocidad de reacción al actuar como ácido de Lewis y estabilizar los distintos intermedios del mecanismo (ya que él solo no es capaz de catalizar la reacción), el cocatalizador nucleófilo es responsable del mecanismo encontrado, ya que él solo sí que cataliza el proceso a través de dos  $\text{S}_{\text{N}}2$  consecutivas (a costa de la conversión). Por último, la sinergia entre ambos permite explicar la excelente retención de estereoselectividad (*cis/trans*) observada en esta reacción.



***3. MECANISMOS DE LAS REACCIONES DE  
FORMACIÓN DE ÉTERES DE GLICEROL A PARTIR  
DE EPICLORHIDRINA***





## Índice

<b>3.1. Antecedentes</b> .....	69
<b>3.2. Metodología</b> .....	75
<b>3.3. Resultados y discusión</b> .....	77
<b>3.3.1. Estudio de la regioselectividad</b> .....	77
<b>3.3.2. Estudio de la selectividad a [R.0.R]</b> .....	79
<b>3.3.3. Efecto del contraión</b> .....	82
<b>3.4. Conformational analysis of several lithium 1,3-dialkoxypropan-2-olates by QM/MM methods in some explicit solvents</b> .....	84
<b>3.5. Conclusiones</b> .....	89



### 3.1. Antecedentes

El glicerol se obtiene como subproducto de bajo valor en la industria jabonera y del biodiésel,<sup>1-3</sup> lo que llega a suponer un 10-20 % del volumen total del biodiésel producido,<sup>4-7</sup> así como el 10 % en peso en la producción de bioetanol.<sup>8</sup> A pesar de que se conocen unos 2000 usos industriales del glicerol, la valorización del mismo resulta crítica para no ser considerado un mero producto de desecho en la industria del biodiesel,<sup>9</sup> con el objeto de mejorar la competitividad de este combustible.

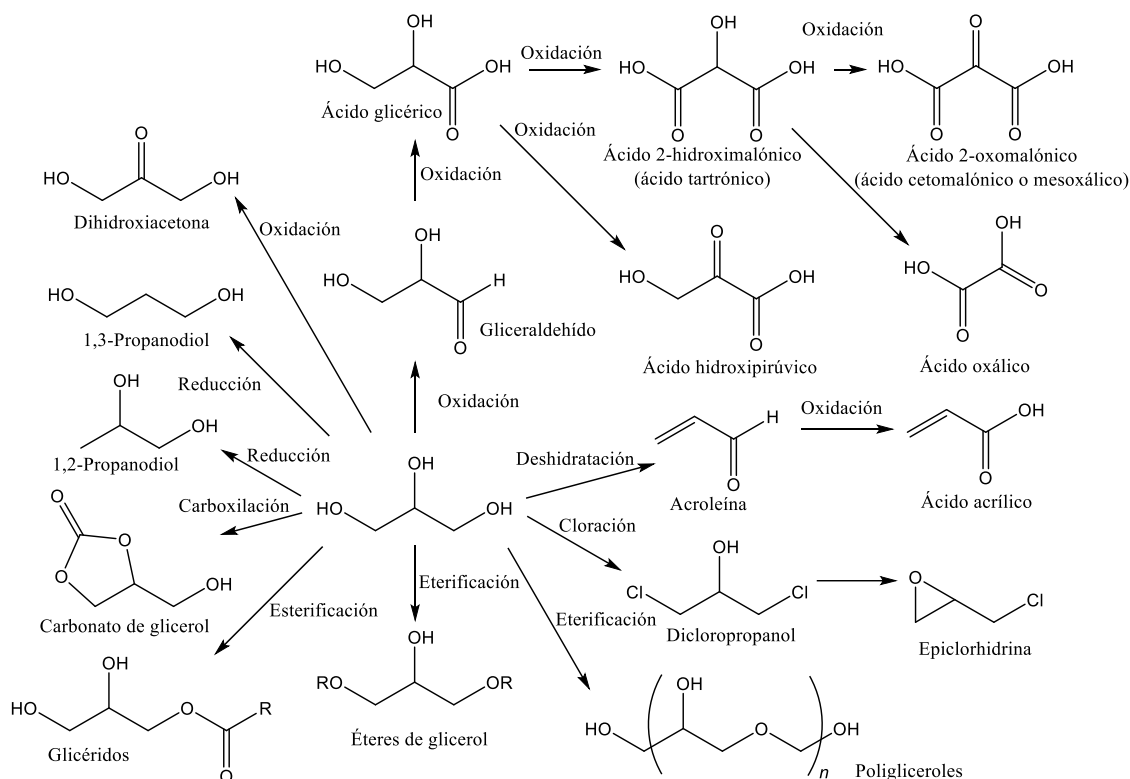
La producción de glicerol puede ser natural o sintética. La primera es la que genera glicerol como subproducto en la industria del jabón o en la producción de ésteres metílicos de ácidos grasos (FAME). Este “glicerol natural”, que tiene impurezas como agua y otros residuos específicos del proceso de producción, por lo que también se le conoce como “glicerina natural”, es el producto generalmente más vendido por los productores de biodiésel.<sup>1</sup> El proceso de producción de FAME ya ha sido descrito en el Capítulo 2.

A pesar de las numerosas aplicaciones del glicerol, la mayoría de estas precisan solo pequeñas cantidades del mismo. Las tres principales aplicaciones de la glicerina refinada consisten en productos alimentarios, productos de higiene personal y productos de higiene oral, constituyendo aproximadamente el 64 % del consumo total. En cambio, el glicerol crudo tiene poco valor debido a las impurezas, que condicionan su uso final.<sup>5</sup> Así pues, la valorización directa es necesaria para mejorar la viabilidad económica de los distintos procesos, por lo que actualmente se están estudiando distintas alternativas en este sentido.<sup>10</sup>

El glicerol puede ser convertido en una plétora de productos de valor añadido y combustibles mediante procesos catalíticos químicamente selectivos, entre los que se cuentan:

- 
- [1] Choi, W. J. Glycerol-Based Biorefinery for Fuels and Chemicals. *Recent Pat. Biotechnol.* **2008**, *2*, 173.  
[2] Brar, S. K.; Sarma, S. J.; Pakshirajan, K. In *Platform Chemical Biorefinery: Future Green Chemistry*; Elsevier, 2016.  
[3] Foglia, T. A.; Nelson, L. A.; Marmer, W. N. Production of Biodiesel Lubricants and Fuel and Lubricant Additives. *Patent US5713965*, 1998.  
[4] González-Pajuelo, M.; Andrade, J. C.; Vasconcelos, I. Production of 1,3-Propanediol by *Clostridium Butyricum* VPI 3266 Using a Synthetic Medium and Raw Glycerol. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2004**, *31*, 442.  
[5] Thompson, J. C.; He, B. B. Characterization of Crude Glycerol from Biodiesel Production from Multiple Feedstocks. *Appl. Eng. Agric.* **2006**, *22*, 261.  
[6] Melero, J. A.; Vicente, G.; Morales, G.; Paniagua, M.; Moreno, J. M.; Roldán, R.; Ezquerro, A.; Pérez, C. Acid-Catalyzed Etherification of Bio-Glycerol and Isobutylene over Sulfonic Mesostructured Silicas. *Appl. Catal., A* **2008**, *346*, 44.  
[7] Pagliaro, M.; Ciriminna, R.; Kimura, H.; Rossi, M.; Della Pina, C. From Glycerol to Value-Added Products. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4434.  
[8] Borzani, W. Batch Ethanol Fermentation: the Correlation between the Fermentation Efficiency and the Biomass Initial Concentration Depends on What Is Considered as Produced Ethanol. *Braz. J. Microbiol.* **2006**, *37*, 87.  
[9] Quispe, C. A. G.; Coronado, C. J. R.; Carvalho Jr., J. A. Glycerol: Production, Consumption, Prices, Characterization and New Trends in Combustion. *Renew. Sust. Energ. Rev.* **2013**, *27*, 475.  
[10] Luo, X.; Ge, X.; Cui, S.; Li, Y. Value-Added Processing of Crude Glycerol into Chemicals and Polymers. *Bioresour. Technol.* **2016**, *215*, 144.

procesos de oxidación selectiva, de hidrogenólisis selectiva, de deshidratación catalítica, de pirólisis y gasificación, y procesos selectivos de transesterificación y esterificación, eterificación, carboxilación y otros.<sup>7,11</sup>



**Figura 3.1.** Algunas rutas para la conversión de glicerol en productos de valor añadido.

Todos los procesos de oxidación selectiva producen derivados funcionalizados con valor comercial. Estos comprenden: la oxidación de los grupos hidroxilo primarios, que genera ácido glicérico y tartrónico; la oxidación del grupo hidroxilo secundario, para producir dihidroxiacetona (principal ingrediente activo de todas las cremas solares y producida en unas 2000 toneladas al año) o ácido cetomalónico; y la oxidación de los tres grupos hidroxilo que da lugar al altamente funcionalizado ácido cetomalónico, precursor del policetomalonato.<sup>12-15</sup>

[7] Pagliaro, M.; Ciriminna, R.; Kimura, H.; Rossi, M.; Della Pina, C. From Glycerol to Value-Added Products. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4434.  
 [11] Fan, X.; Burton, R.; Zhou, Y. Glycerol (Byproduct of Biodiesel production) as Source for Fuels and Chemicals—Mini Review. *Open Fuels Energy Sci. J.* **2010**, *3*, 17.  
 [12] Demirel-Gulen, S.; Lucas, M.; Claus, P. Liquid Phase Oxidation of Glycerol over Carbon Supported Gold Catalysts. *Catal. Today* **2005**, *102*, 166.  
 [13] Dimitratos, N.; Lopez-Sanchez, J. A.; Lennon, D.; Porta, F.; Prati, L.; Villa, A. Effect of Particle Size on Monometallic and Bimetallic (Au,Pd)/C on the Liquid Phase Oxidation of Glycerol. *Catal. Lett.* **2006**, *108*, 147.  
 [14] Ciriminna, R.; Pagliaro, M. One-Pot Homogeneous and Heterogeneous Oxidation of Glycerol to Ketomalonic Acid Mediated by TEMPO. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 383.  
 [15] Ciriminna, R.; Palmisano, G.; Della Pina, C.; Rossi, M.; Pagliaro, M. One-pot Electrocatalytic Oxidation of Glycerol to DHA. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6993.

A través de procesos de conversión catalítica se producen propilenglicol, ácido propiónico, ácido acrílico, propanol, propanodiol, ácido cítrico, soforolípidos,<sup>16</sup> etc.<sup>9</sup> La hidrogenólisis selectiva de glicerol en presencia de catalizadores metálicos e hidrógeno genera 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol o etilenglicol.<sup>17,18</sup> El primero se usa para la resina del poliéster, para detergentes líquidos, farmacopea, cosméticos, sabores, fragancias, como humectante del tabaco, para productos de higiene, pintura, anticongelantes, y un largo etcétera. El 1,3-propanodiol se usa especialmente en fibras de poliéster, películas y recubrimientos; mientras que el etilenglicol se considera una materia prima de fibras sintéticas y explosivos.<sup>19</sup>

La deshidratación catalítica de glicerol produce acroleína, ampliamente utilizada como intermedio por la Industria Química para la producción de ésteres del ácido acrílico, polímeros superabsorbentes y detergentes.<sup>20,21</sup>

La pirólisis y gasificación o reformado del glicerol en condiciones relativamente suaves (225-300 °C) genera CO y H<sub>2</sub>, conocido como gas de síntesis, susceptible de convertirse en combustibles o productos de alto valor añadido a partir de procesos como el de Fischer-Tropsch o la síntesis de metanol.<sup>22</sup>

La transesterificación y esterificación selectivas de glicerol dan lugar a monoglicéridos y diglicéridos, usados como emulgentes en la industria alimentaria, farmacéutica o cosmética. La polimerización alcalina de glicerol a altas temperaturas genera poliglicerol, que puede esterificarse con ácidos grasos para generar ésteres de poliglicerol, usados como emulsionantes.<sup>6,23</sup>

La eterificación selectiva también genera aditivos de combustibles como el metil(etil) *terc*-butil éter o el gliceril *terc*-butil éter; además de potenciales disolventes alternativos

---

[16] Se tratan de un tipo de glicolípidos producidos por la fermentación de levaduras de tipo *Candida* o *Torulopsis*.

[9] Quispe, C. A. G.; Coronado, C. J. R.; Carvalho Jr., J. A. Glycerol: Production, Consumption, Prices, Characterization and New Trends in Combustion. *Renew. Sust. Energ. Rev.* **2013**, *27*, 475.

[17] Dasari, M.; Kiatsimkul, P.; Sutterlin, W.; Suppes, G. J. Low-Pressure Hydrogenolysis of Glycerol to Propylene Glycol. *Appl. Catal. A* **2005**, *281*, 225.

[18] Miyazawa, T.; Kusunoki, Y.; Kunimori, K.; Tomishige, K. Glycerol Conversion in the Aqueous Solution under Hydrogen over Ru/C + an Ion-Exchange Resin and its Reaction Mechanism. *J. Catal.* **2006**, *240*, 213.

[19] Kim, Y. C.; Park, N. C.; Shin, J. S.; Lee, S. R.; Lee, Y. J.; Moon, D. J. Partial Oxidation of Ethylene to Ethylene Oxide over Nanosized Ag/ $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Catalysts. *Catal. Today* **2003**, *87*, 153.

[20] Girke, W.; Klenk, H.; Arntz, D.; Haas, T.; Neher, A. Process for the Production of Acrolein. *Patent US5387720*, 1995.

[21] Ott, L.; Bicker, M.; Vogel, H. Catalytic Dehydration of Glycerol in Sub- and Supercritical Water: a New Chemical Process for Acrolein Production. *Green Chem.* **2006**, *8*, 214.

[22] Soares, R. R.; Simonetti, D. A.; Dumesic, J. A. Glycerol as a Source for Fuels and Chemicals by Low Temperature Catalytic Processing. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3982.

[6] Melero, J. A.; Vicente, G.; Morales, G.; Paniagua, M.; Moreno, J. M.; Roldán, R.; Ezquerro, A.; Pérez, C. Acid-Catalyzed Etherification of Bio-Glycerol and Isobutylene over Sulfonic Mesostructured Silicas. *Appl. Catal., A* **2008**, *346*, 44.

[23] Baumann, H.; Bühler, M.; Fochem, H.; Hirsinger, F.; Zobelein, H.; Falbe, J. Natural Fats and Oils—Renewable Raw Materials for the Chemical Industry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 41.

considerados biodegradables y con posibles usos como surfactantes, lubricantes, cosméticos o aditivos alimentarios.<sup>24-27</sup>

La condensación del glicerol con formaldehído o acetona mediante catálisis ácida genera acetales de glicerol, como el glicerol formal o el solketal.<sup>28</sup> Ambos compuestos son principalmente usados como disolventes para preparaciones farmacéuticas inyectables, pinturas y tintas con base acuosa, así como resinas; además de ser usados como aditivos del biodiesel y la gasolina.<sup>29-33</sup>

Por último, aunque la lista de posibles procesos químicos de conversión del glicerol es mucho mayor,<sup>7,9</sup> y obviando los procesos existentes de conversión biológica del mismo;<sup>34-36</sup> la carboxilación del glicerol produce carbonato de glicerol. Entre las numerosas aplicaciones que se están estudiando, destaca su posible uso como fuente de nuevos materiales poliméricos.<sup>37,38</sup>

Entre los derivados hasta ahora mencionados, destacan por su versatilidad los éteres derivados de glicerol. Estos presentan una serie de propiedades que los habilitan como disolventes alternativos, potenciales sustitutos de algunos derivados del petróleo. Entre otras, las más

---

[24] Gupta, V. P. Glycerine Diteriary Butyl Ether Preparation. *Patent US5476971*, 1995.

[25] Clacens, J. M.; Pouilloux, Y.; Barrault, J. Selective Etherification of Glycerol to Polyglycerols over Impregnated Basic MCM-41 Type Mesoporous Catalysts. *Appl. Catal. A* **2002**, *227*, 181.

[26] Kunieda, H.; Akahane, A.; Feng, J.; Ishitobi, M. Phase Behavior of Polyglycerol Didodecanoates in Water. *J. Colloid Interface Sci.* **2002**, *245*, 365.

[27] Oudhoff, K. A.; VanDamme, F. A.; Mes, E. P. C.; Schoenmakers, P. J.; Kok, W. Th. Characterization of Glycerin-based Polyols by Capillary Electrophoresis. *J. Chromatogr. A* **2004**, *1046*, 263.

[7] Pagliaro, M.; Ciriminna, R.; Kimura, H.; Rossi, M.; Della Pina, C. From Glycerol to Value-Added Products. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4434.

[9] Quispe, C. A. G.; Coronado, C. J. R.; Carvalho Jr., J. A. Glycerol: Production, Consumption, Prices, Characterization and New Trends in Combustion. *Renew. Sust. Energ. Rev.* **2013**, *27*, 475.

[28] Selva, M.; Benedet, V.; Fabris, M. Selective Catalytic Etherification of Glycerol Formal and Solketal with Dialkyl Carbonates and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. *Green Chem.* **2012**, *14*, 188.

[29] De Cocq, M.; Uhlfelder, A.; Fabius, T. The use of glycerol formal as a solubilizer for active pharmaceutical ingredients in the control of fish diseases. *Patent DE102012009572 A1*, 2013.

[30] Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. Chemical Routes for the Transformation of Biomass into Chemicals. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2411.

[31] Nelson, L. Tack-free photopolymer printing plate. *Patente US5733948*, 1998.

[32] García, E.; Laca, M.; Pérez, E.; Garrido, A.; Peinado, J. New Class of Acetal Derived from Glycerin as a Biodiesel Fuel Component. *Energy Fuels* **2008**, *22*, 4274.

[33] Agire, I.; Güemez, M. B.; Ugarte, A.; Requies, J.; Barrio, V. L.; Cambra, J. F.; Arias, P. L. Glycerol Acetals as Diesel Additives: Kinetic Study of the Reaction between Glycerol and Acetaldehyde. *Fuel Process. Technol.* **2013**, *116*, 182.

[34] Solomon, B. O.; Zeng, A. P.; Biebl, H.; Schlieker, H.; Posten, C.; Deckwer, W. D. Comparison of the Energetic Efficiencies of Hydrogen and Oxychemicals Formation in *Klebsiella pneumoniae* and *Clostridium butyricum* during Anaerobic Growth on Glycerol. *J. Biotechnol.* **1995**, *39*, 107.

[35] Barbirato, F.; Bories, A. Relationship between the Physiology of *Enterobacter agglomerans* CNCM 1210 Grown Anaerobically on Glycerol and the Culture Conditions. *Res. Microbiol.* **1997**, *48*, 475.

[36] Menzel, K.; Zeng, A. P.; Deckwer, W. D. High Concentration and Productivity of 1,3-Propanediol from Continuous Fermentation of Glycerol by *Klebsiella pneumoniae*. *Enzyme Microb. Technol.* **1997**, *20*, 82.

[37] Dibenedetto, A.; Pastore, C.; Aresta, M. Direct Carboxylation of Alcohols to Organic Carbonates: Comparison of the Group 5 Element Alkoxides Catalytic Activity an Insight into the Reaction Mechanism and its Key Steps. *Catal. Today* **2006**, *115*, 88.

[38] Aresta, M.; Dibenedetto, A.; Nocito, F.; Pastore, C. A Study on the Carboxylation of Glycerol to Glycerol Carbonate with Carbon Dioxide: the Role of the Catalyst, Solvent and Reaction Conditions. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2006**, *257*, 149.

reseñables son su estabilidad química, su baja ecotoxicidad aguda,<sup>39-41</sup> y propiedades físico-químicas diversas modificables a través del mero cambio en el número, tamaño, sustitución o naturaleza de los sustituyentes.<sup>42-46</sup>

Hasta ahora, se han diseñado diversas metodologías para la síntesis efectiva de éteres derivados de glicerol.<sup>47</sup> Así, la síntesis directa a partir de glicerol adolece de problemas de selectividad, donde se suelen obtener mezclas de mono-, di- y triéteres en proporciones variables.<sup>48,49</sup> Para solucionar esto se ha intentado usar ácidos de Lewis como catalizadores en reacciones con alcoholes alquílicos de cadena corta y, aunque se obtienen conversiones altas, los rendimientos no son mayores del 70 %.<sup>50</sup>

Por este motivo, en general resulta una mejor alternativa el uso de *building blocks*, como el glicidol, el 3-cloropropano-1,2-diol o la epíclorhidrina; fácilmente obtenibles a partir de glicerol,<sup>47,51</sup> y que mejoran la selectividad al producto deseado permitiendo un mejor control del proceso de síntesis.

Para la síntesis de monoéteres de glicerol se usan generalmente tanto el glicidol como el 3-cloropropano-1,2-diol, y la metodología más efectiva hasta la fecha para la obtención de altos rendimientos ha consistido en la reacción de la molécula plataforma adecuada con el alcóxido correspondiente generado a partir del alcohol de interés con sodio metálico.<sup>42</sup> Para mejorar la

[39] García, J. I.; Pires, E.; Aldea, L.; Lomba, L.; Perales, E.; Giner, B. Ecotoxicity Studies of Glycerol Ethers in *Vibrio fischeri*: Checking the Environmental Impact of Glycerol-Derived Solvents. *Green Chem.* **2015**, *17*, 4326.

[40] Perales, E.; García, C. B.; Lomba, L.; García, J. I.; Pires, E.; Sancho, M. C.; Navarro, E.; Giner, B. Comparative Ecotoxicity Study of Glycerol-Biobased Solvents. *Environ. Chem.* **2017**, *14*, 370.

[41] Perales, E.; García, J. I.; Pires, E.; Aldea, L.; Lomba, L.; Giner, B. Ecotoxicity and QSAR Studies of Glycerol Ethers in *Daphnia magna*. *Chemosphere* **2017**, *183*, 277.

[42] García, J. I.; García-Marín, H.; Mayoral, J. A.; Pérez, P. Green Solvents from Glycerol. Synthesis and Physico-Chemical Properties of Alkyl Glycerol Ethers. *Green Chem.* **2010**, *12*, 426.

[43] García, J. I.; García-Marín, H.; Pires, E. Glycerol Based Solvents: Synthesis, Properties and Applications. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1007.

[44] Leal-Duaso, A.; Pérez, P.; Mayoral, J. A.; Pires, E.; García, J. I. Glycerol as a Source of Designer Solvents: Physicochemical Properties of Low Melting Mixtures Containing Glycerol Ethers and Ammonium Salts. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19*, 28302.

[45] Moity, L.; Durand, M.; Benazzouz, A.; Pierlot, C.; Molinier, V.; Aubry, J.-M. Panorama of Sustainable Solvents Using the COSMO-RS Approach. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1132.

[46] Moity, L.; Shi, Y.; Molinier, V.; Dayoub, W.; Lemaire, M.; Aubry, J.-M. Hydrotropic Properties of Alkyl and Aryl Glycerol Monoethers. *J. Phys. Chem. B* **2012**, *117*, 9262.

[47] Sutter, M.; Silva, E. D.; Duguet, N.; Raoul, Y.; Métay, E.; Lemaire, M. Glycerol Ether Synthesis: A Bench Test for Green Chemistry Concepts and Technologies. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8609.

[48] Gu, Y.; Azzouzi, A.; Pouilloux, Y.; Jérôme, F.; Barrault, J. Heterogeneously Catalyzed Etherification of Glycerol: New Pathways for Transformation of Glycerol to More Valuable Chemicals. *Green Chem.* **2008**, *10*, 164.

[49] Gaudin, P.; Jacquot, R.; Marion, P.; Pouilloux, Y.; Jérôme, F. Acid-Catalyzed Etherification of Glycerol with Long-Alkyl-Chain Alcohols. *ChemSusChem* **2011**, *4*, 719.

[50] Liu, F.; Vigier, K. D. O.; Pera-Titus, M.; Pouilloux, Y.; Clacens, J.-M.; Decampo, F.; Jérôme, F. Catalytic Etherification of Glycerol with Short Chain Alkyl Alcohols in the Presence of Lewis Acids. *Green Chem.* **2013**, *15*, 901.

[51] Cespi, D.; Cucciniello, R.; Ricciardi, M.; Capacchione, C.; Vassura, I.; Passarini, F.; Proto, A. A Simplified Early Stage Assessment of Process Intensification: Glicidol as a Value-Added Product from Epichlorohydrin Industry Wastes. *Green Chem.* **2016**, *18*, 4559.

sostenibilidad del proceso y disminuir su peligrosidad, en la línea de otros estudios,<sup>52,53</sup> el grupo de investigación en el que se ha desarrollado la presente Tesis diseñó un método alternativo a partir de glicidol y haciendo uso de catalizadores básicos para la producción de monoéteres de glicerol.<sup>54</sup> Además de mantener altos rendimientos, la selectividad también era buena al minimizarse las reacciones competitivas más importantes, a saber: la oligomerización del propio glicidol.

Para la síntesis de diéteres simétricos de glicerol, se prefiere como molécula plataforma la epichlorhidrina, al ser un *building block* adecuado y fácilmente obtenible hoy en día a partir del proceso Solvay.<sup>55</sup> En este caso, el número de estudios es notablemente menor, y los resultados más relevantes implican el uso de NaH, altas temperaturas (100 °C) o diversos pasos de reacción.<sup>47</sup>

---

[52] Cucciniello, R.; Ricciardi, M.; Vitiello, R.; Serio, M. D.; Proto, A.; Capacchione, C. Synthesis of Monoalkyl Glyceryl Ethers by Ring Opening of Glycidol with Alcohols in the Presence of Lewis Acids. *ChemSusChem* **2016**, *9*, 3272.

[53] Ricciardi, M.; Passarini, F.; Vassura, I.; Proto, A.; Capacchione, C.; Cucciniello, R.; Cespi, D. Glycidol, a Valuable Substrate for the Synthesis of Monoalkyl Glyceryl Ethers: A Simplified Life Cycle Approach. *ChemSusChem* **2017**, *10*, 2291.

[54] Leal-Duaso, A.; Caballero, M.; Urriolabeitia, A.; Mayoral, J. A.; García, J. I.; Pires, E. Synthesis of 3-Alkoxypropan-1,2-Diols from Glycidol: Experimental and Theoretical Studies for the Optimization of the Synthesis of Glycerol Derived Solvents. *Green Chem.* **2017**, *19*, 4176.

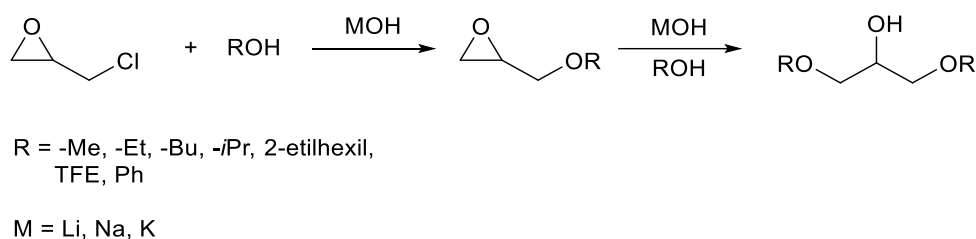
[55] Gilbeau, P.; Krafft, P. Process for Manufacturing Epichlorohydrin. *Patent US20100032617A1*, 2010.

[47] Sutter, M.; Silva, E. D.; Duguet, N.; Raoul, Y.; Métay, E.; Lemaire, M. Glycerol Ether Synthesis: A Bench Test for Green Chemistry Concepts and Technologies. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8609.



## 3.2. Metodología

Experimentalmente, el grupo de investigación llevó a cabo la reacción de epíclorhidrina en medio básico con los siguientes alcoholes: metanol, etanol, isopropanol, 1-butanol, 2-etil-1-hexanol, trifluoroetanol (TFE) y fenol. Como bases se usaron hidróxidos de Li, Na y K, para poder estudiar variaciones en la reactividad debidas al catión (**Figura 3.2**). Las condiciones óptimas de reacción implican trabajar a 65 °C, con un exceso molar de alcohol de 15:1 y en base de 1.4:1, ambas con respecto a la epíclorhidrina; ya que el primer paso de la reacción requiere de cantidades estequiométricas de base, mientras que en el segundo solo se precisan cantidades catalíticas.

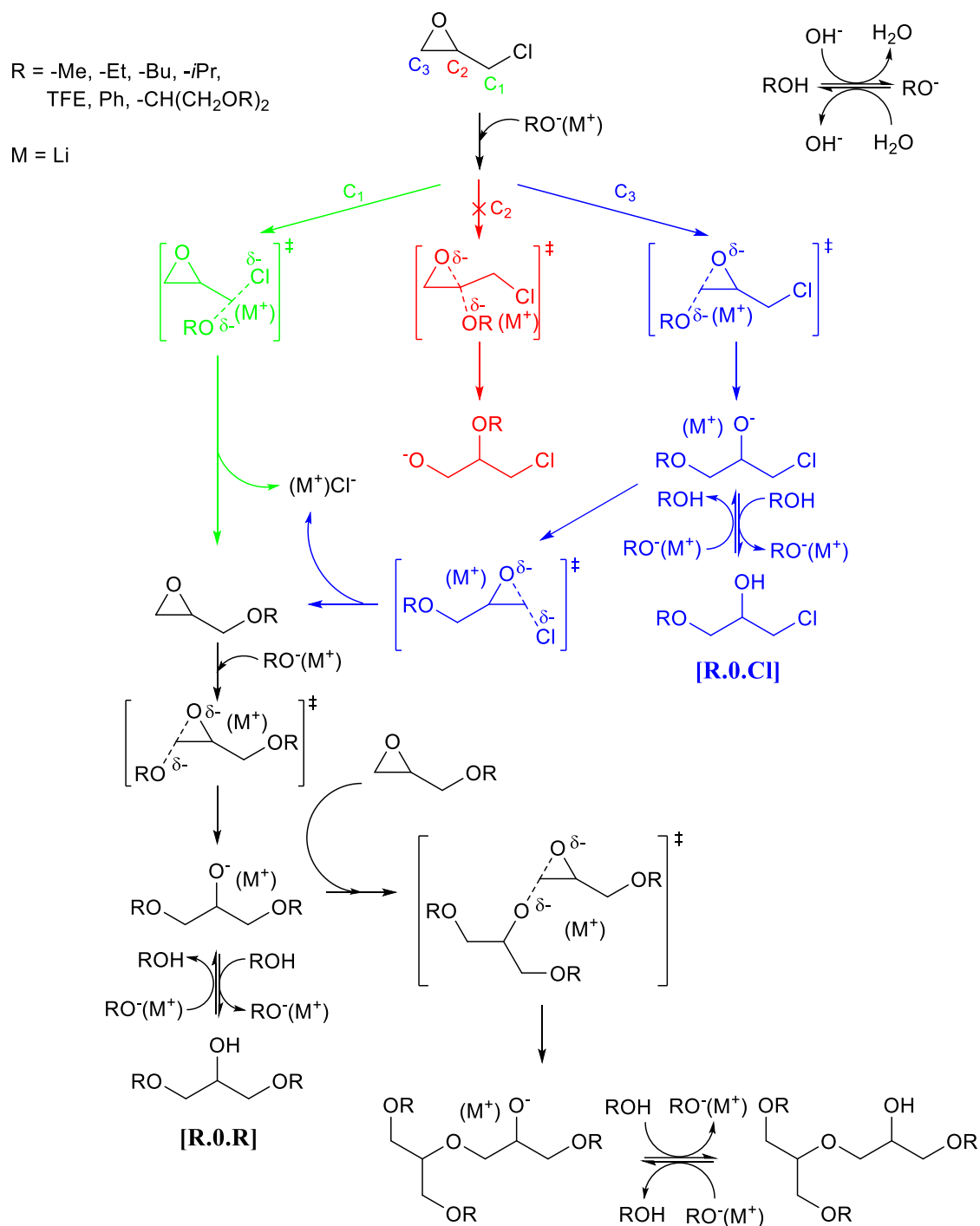


**Figura 3.2.** Esquema general de las reacciones de epíclorhidrina estudiadas experimentalmente en este trabajo.

Para racionalizar tanto la reactividad como la distribución de productos observada se estudió teóricamente el mecanismo propuesto en la **Figura 3.3**, localizando sus mínimos de energía conformacionales y estados de transición mediante M06-2X/6-311++G(d,p) y usando el modelo C-PCM con los parámetros por defecto del alcohol usado en la reacción para metanol, etanol, 1-butanol, isopropanol, TFE y fenol (en este caso se usaron los parámetros del anisol).

Este estudio puede dividirse en tres partes para facilitar su comprensión. La primera consiste en el estudio de la regioselectividad de la reacción. La segunda se refiere al estudio de la principal reacción competitiva: el ataque del producto final de la reacción, es decir, el correspondiente 1,3-dialcoxipropan-2-olato (o [R.O.R]); al intermedio de reacción glicidil éter para dar productos de oligomerización.

Al haber realizado ambos estudios para dos modelos distintos, uno sin contraión y el otro con catión litio (escogido por su menor tamaño y por los requerimientos en principio menores tanto de capacidad como de tiempo de cálculo), la última parte se centra en la discusión del efecto teórico del contraión en la reacción de interés.



**Figura 3.3.** Propuesta mecanística para el estudio teórico de la reacción de epiclorhidrina con alcóxidos.

### 3.3. Resultados y discusión

En primer lugar, para facilitar la discusión teórica posterior, en la **Tabla 3.1** se recogen las mejores combinaciones de alcohol y base para una conversión total de epíclorhidrina.

**Tabla 3.1.** Condiciones de reacción óptimas para conversión total de epíclorhidrina.

Alcohol	Base	Tiempo (h)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
MeOH	KOH	1	90
EtOH	KOH	2	91
BuOH	KOH	3	80
<i>i</i> PrOH	NaOH	24	40
2-etil-1-hexanol	KOH	24	87
TFE	LiOH	48	92
PhOH	KOH	48	88

<sup>a</sup>Rendimiento a producto final [R.0.R].

A la vista de estos resultados, puede deducirse que la reactividad está fundamentalmente regida por la nucleofilia del correspondiente alcóxido, disminuyendo con el aumento en longitud o en el número de ramificaciones de la cadena hidrocarbonada. También es reseñable el hecho de que aunque la reacción es notablemente más lenta para los alcoholes menos nucleófilos como el TFE o el PhOH, la selectividad no solo se mantiene, sino que alcanza el máximo en el caso del TFE. También es reseñable el mal resultado de selectividad en el caso del isopropanol.

En primer lugar, debido a las condiciones de reacción, lo que sucede es un equilibrio ácido-base en la que alcohol e ion hidróxido reaccionan para dar el correspondiente alcóxido y una molécula de agua (**Figura 3.3**).

#### 3.3.1. Estudio de la regioselectividad

La **Figura 3.4** es un esquema resumido del mecanismo que permite estudiar la regioselectividad del proceso, correspondiente a la primera parte del mecanismo general propuesto en la **Figura 3.3**. En la **Tabla 3.2** se recogen las barreras de activación de los tres posibles ataques iniciales a la molécula de epíclorhidrina por parte de los diferentes alcóxidos, así como la energía de reacción para el equilibrio entre el intermedio **[R.0.CI]** y la forma desprotonada de este. Además, la última columna también hace referencia a la detección experimental de aquel (**[R.0.CI]**).

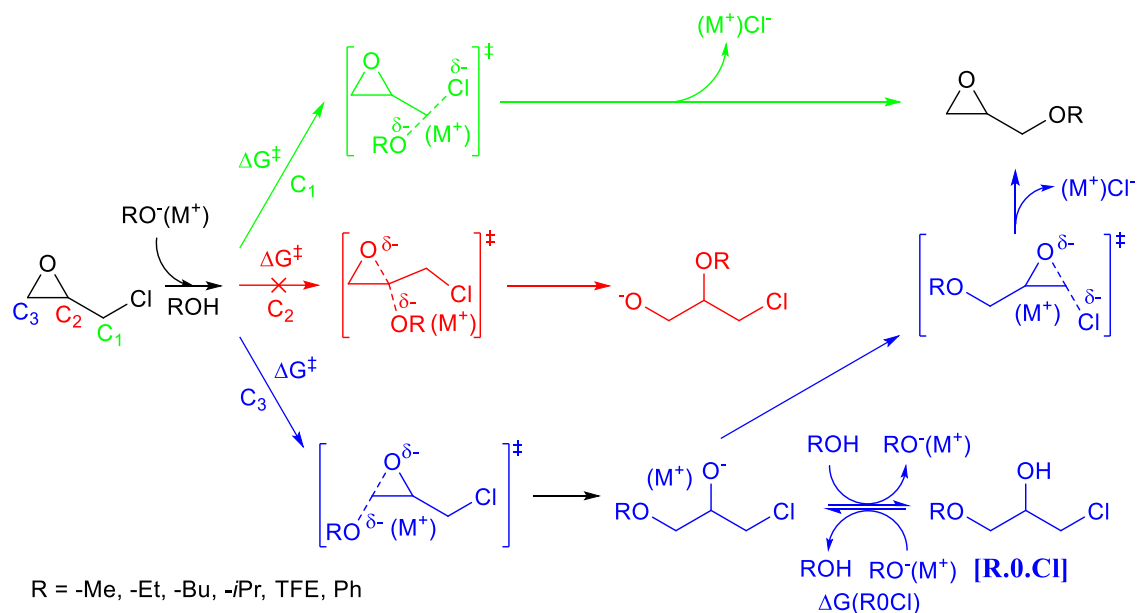
Formalmente, el ataque inicial a cada uno de los carbonos electrófilos de la epíclorhidrina implica un mecanismo S<sub>N</sub>2, aunque en el caso de los carbonos oxiránicos C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub> esto también

suponga una reacción de apertura de anillo, al ser el grupo saliente el oxígeno perteneciente a dicho anillo (**Figura 3.5**).

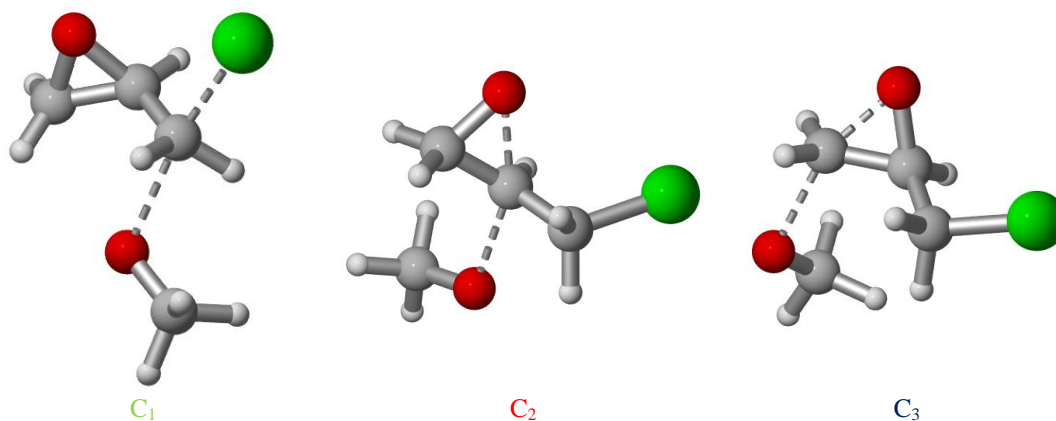
**Tabla 3.2.** Energías de activación de los posibles ataques iniciales de los alcóxidos a la epiclorhidrina junto con la energía de reacción correspondiente al equilibrio de protonación del intermedio **[R.0.Cl]**.

Alcóxido	$\Delta G^\ddagger(C_1)^a$	$\Delta G^\ddagger(C_2)^a$	$\Delta G^\ddagger(C_3)^a$	$\Delta G(R0Cl)^a$	<b>[R.0.Cl]</b> Detectado <sup>b</sup>
MeO <sup>-</sup>	65.3	99.9	85.8	38.2	✗
EtO <sup>-</sup>	66.9	-	87.3	31.7	✗
BuO <sup>-</sup>	66.2	-	86.5	33.2	✗
<i>i</i> PrO <sup>-</sup>	70.3	-	92.4	35.6	✗
CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	82.7	-	100.4	-9.2	✓
PhO <sup>-</sup>	86.2	-	108.8	-41.0	✓

<sup>a</sup>Energías en kJ mol<sup>-1</sup>. <sup>b</sup>Experimentalmente.



**Figura 3.4.** Esquema del mecanismo para el estudio teórico de la regioselectividad.



**Figura 3.5.** Estructuras de los estados de transición para los ataques del metóxido a los carbonos C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub> de la molécula de epiclorhidrina.

En primer lugar, se observa que el ataque al carbono a C<sub>2</sub> es el menos favorable para el metóxido. Dado que ninguno de los posibles productos derivados de este ataque se ha detectado experimentalmente para ninguno de los alcóxidos, se descartó continuar con su estudio para el resto. Entre los otros dos ataques las diferencias energéticas entre ambas barreras, de aproximadamente 20 kJ mol<sup>-1</sup> mayor para los ataques al carbono C<sub>3</sub>, permiten concluir que la reacción transcurre a través de un mecanismo S<sub>N</sub>2 sobre el carbono C<sub>1</sub>, en la que se intercambia el cloruro por el correspondiente alcóxido y se forma el monoéter de glicidol; este último es el principal intermedio detectado experimentalmente. Además, se puede observar que efectivamente el alcóxido y la epíclorhidrina reaccionan estequiométricamente en este primer paso. Los resultados teóricos muestran que las barreras de activación para ambos ataques son insensibles a la longitud del alcóxido, aunque aumenta ca. 5 kJ mol<sup>-1</sup> en el caso del isopropóxido respecto a metóxido, etóxido y butóxido. Por otra parte, los alcóxidos derivados de los compuestos con grupos OH más ácidos son de menor nucleofilia que el resto, lo que se traduce en un aumento de las barreras calculadas: la menor diferencia se da entre *i*PrO<sup>-</sup> y el trifluoroetóxido para el ataque a C<sub>3</sub> (8.0 kJ mol<sup>-1</sup>), siendo la mayor de 23.0 kJ mol<sup>-1</sup> entre MeO<sup>-</sup> y PhO<sup>-</sup>. A la vista de los resultados, la disminución de la nucleofilia provocada por la resonancia es mayor que la producida por el efecto inductivo (barreras más altas para PhO<sup>-</sup> que para CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O<sup>-</sup>).

Sin embargo, como se indica en la **Tabla 3.2**, se detectaron experimentalmente intermedios de reacción clorados **[R.0.CI]** como derivados del TFE y el fenol a lo largo de la reacción, que desaparecen al final de la misma. Esto implica que necesariamente el ataque a C<sub>3</sub> se activa de alguna manera debido a la disminución de velocidad del ataque a C<sub>1</sub>, lo que unido a que el equilibrio de protonación de esta especie se encuentra desplazado hacia la forma protonada para estos alcoholes ( $\Delta G < 0$ ), permite explicar la acumulación inicial y posterior desaparición de estos intermedios **[R.0.CI]**, ya que su formación no es un sumidero al no inhibir el posterior desarrollo normal de la reacción (de hecho, aunque no muy probable en estas condiciones, es factible la formación del epóxido subsecuente por cierre, que generaría el epóxido protonado).

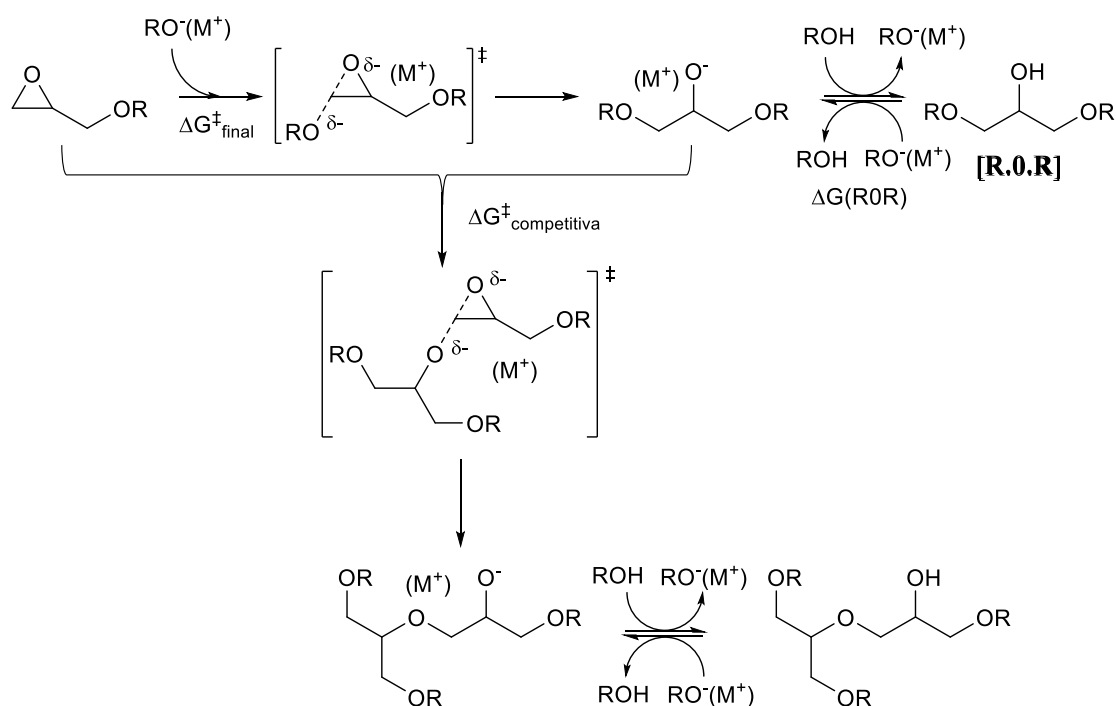
### 3.3.2. Estudio de la selectividad a **[R.0.R]**

La **Figura 3.6** recoge la parte final del mecanismo mostrado en la **Figura 3.3**, que permite discutir teóricamente la selectividad observada al producto final de la reacción **[R.0.R]**. La **Tabla 3.3** muestra las barreras de activación calculadas para el ataque final del alcóxido al intermedio glicidil éter, junto con la principal reacción competitiva: el ataque del producto final **[R.0.R]** desprotonado al monoéter de glicidol, que genera productos de oligomerización detectados experimentalmente y principales responsables de la disminución de la selectividad a **[R.0.R]**. La última columna recoge la energía de reacción para el equilibrio entre la forma desprotonada de **[R.0.R]** y este.

**Tabla 3.3.** Barreras de activación del ataque final de los alcóxidos y el correspondiente 1,3-dialcoxipropan-2-olato al monoéter de glicidol intermedio, junto a la energía de reacción del equilibrio de protonación de [R.0.R].

Alcóxido	$\Delta G^{\ddagger}_{\text{final}}^a$	$\Delta G^{\ddagger}_{\text{competitiva}}^a$	$\Delta G(\text{R0R})^a$
MeO <sup>-</sup>	59.6	70.5	13.3
EtO <sup>-</sup>	62.8	64.0	3.1
BuO <sup>-</sup>	61.2	72.0	2.8
iPrO <sup>-</sup>	69.2	59.5	2.6
CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	79.2	70.0	-35.9
PhO <sup>-</sup>	109.6	79.0	-61.2

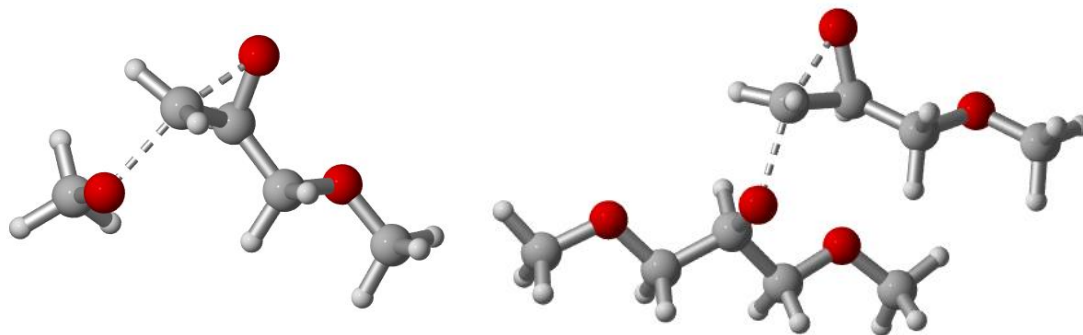
<sup>a</sup>Energías en kJ mol<sup>-1</sup>.



R = -Me, -Et, -Bu, -iPr, TFE, Ph

M = Li

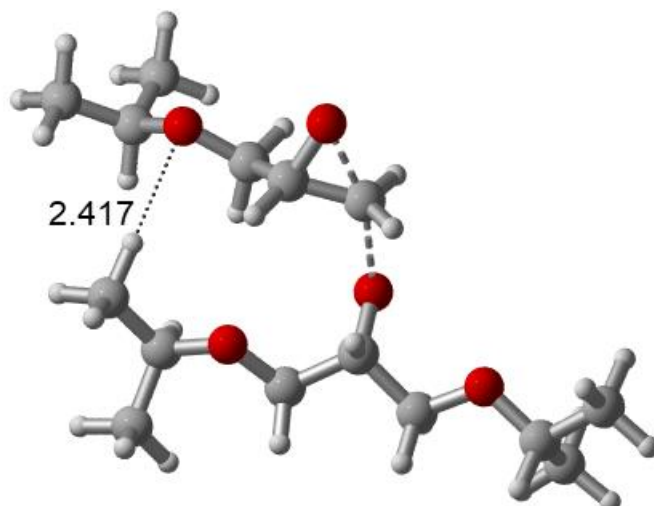
**Figura 3.6.** Esquema teórico del mecanismo para el estudio de la selectividad al producto final de reacción [R.0.R].



**Figura 3.7.** Estructuras de los estados de transición para los ataques del metóxido (izquierda) y del 1,3-dimetoxipropan-2-olato (derecha) al monoéter de glicidol intermedio.

En primer lugar, hay que señalar que aunque también se estudiaron teóricamente los posibles ataques del producto final desprotonado a la epíclorhidrina, y las energías de los estados de transición e intermedios correspondientes a estos ataques se encuentran recogidas en los Anexos, estos no se van a discutir a lo largo del texto. Esto es debido no solo a la ausencia de cualquiera de los posibles productos de reacción de estos ataques, sino que al comparar las barreras de activación del ataque final (**Tabla 3.3**) con las barreras del ataque inicial sobre el carbono C<sub>1</sub> (**Tabla 3.2**), se observa que las primeras son menores que las últimas, es decir,  $\Delta G^{\ddagger}_{\text{final}} < \Delta G^{\ddagger}(\text{C}_1)$ ; salvo en el caso del PhO<sup>-</sup>. Si además se tiene en cuenta que experimentalmente la reacción entre los alcóxidos y la epíclorhidrina está enormemente favorecida (en el caso de metanol y etanol la conversión total se alcanza en solo 15 minutos), esta comparativa indica que la reacción entre los alcóxidos y el monoéter de glicidol intermedio lo estará todavía más; si la mayoría de los alcóxidos cumplen esta tendencia, lo lógico es que esta se mantuviera para una familia de alcoholes secundarios como los dialcoxipropan-2-olatos estudiados (lo que efectivamente sucede).

Por otro lado, la comparativa entre las barreras del ataque final y la reacción competitiva ( $\Delta G^{\ddagger}_{\text{final}}$  y  $\Delta G^{\ddagger}_{\text{competitiva}}$ ; **Tabla 3.3**, **Figura 3.7**) muestra que la última está desfavorecida teóricamente para metanol, etanol y butanol, estando favorecida para el resto. De nuevo, el modelo falla ligeramente al predecir la reactividad de la reacción en butanol, ya que las barreras calculadas tienen valores situados entre los del metóxido y el etóxido (cuando experimentalmente la reacción es más lenta y menos selectiva). En cambio, es capaz de reproducir cualitativamente la mala selectividad observada con isopropanol, ya que la reacción competitiva está favorecida teóricamente por 9.7 kJ mol<sup>-1</sup>. Esto se debe probablemente a la concurrencia de un enlace de hidrógeno entre el oxígeno del monoéter de glicidol y un hidrógeno de un metilo de uno de los extremos isopropilo del correspondiente producto final (**Figura 3.8**). No obstante, experimentalmente se observa que el problema de reactividad surge entre el monoéter de glicidol intermedio y el isopropóxido, ya que la velocidad de reacción disminuye tras la formación del primero pero no se observan problemas de reactividad entre la epíclorhidrina y el isopropanol, que reaccionan de forma similar a la reacción entre la primera y butanol. Por tanto, ante la imposibilidad de describir adecuadamente este comportamiento anómalo mediante la metodología aplicada en este estudio, se decidió estudiar mediante un modelo de solvatación explícito ciertas estructuras de este alcohol (junto a metanol y etanol) por métodos QM/MM, e intentar así racionalizar dicho comportamiento excepcional. Dicho estudio se describirá en detalle en el apartado 4.



**Figura 3.8.** Estructuras del estado de transición para el ataque del 1,3-diisopropoxipropan-2-olato al monoéter de glicidol intermedio mostrando el enlace de hidrógeno intermolecular. Distancia en Å.

Respecto a los alcoholes más ácidos, menos reactivos pero que presentaban buenos datos de selectividad experimental (92 % para TFE y 88 % para PhOH), aunque en teoría la reacción competitiva es favorable cinéticamente, hay que tener cuenta el equilibrio ácido-base del correspondiente producto final. En la **Tabla 3.3** se puede observar que este se encuentra muy desplazado hacia la forma protonada para estos dos alcóxidos ( $\Delta G(\text{ROR})_{\text{TFE}} = -35.9 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $\Delta G(\text{ROR})_{\text{PhOH}} = -61.2 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), y por tanto, la concentración efectiva de la forma desprotonada de **[R.0.R]** en el medio de reacción será baja para estos alcoholes, luego la extensión de la reacción competitiva también disminuirá. En general, este comportamiento es extensible a cualquier alcohol ácido con tendencia a ceder fácilmente su protón, ya que los equilibrios ácido-base se desplazan hacia las correspondientes formas ácidas, lo que redundará en una mejora de la selectividad.

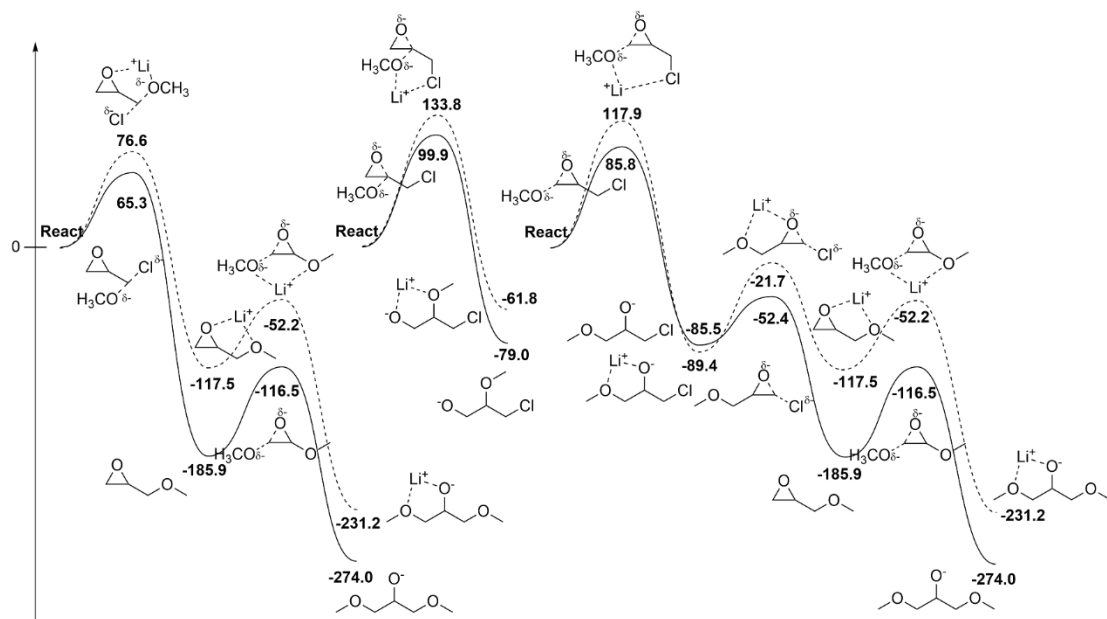
### 3.3.3. Efecto del contraíón

El efecto del contraíón se estudió a través del catión  $\text{Li}^+$ . Cabe destacar que metodológicamente supuso un aumento en la complejidad del estudio, ya que la búsqueda del mínimo global de una estructura en particular requiere de un análisis conformacional previo mucho más exhaustivo debido a la posible coordinación del ion a los diferentes oxígenos de ambos reactivos y al cloro de la epiclohidrina.

A modo de ejemplo, la **Figura 3.9** muestra el perfil energético de la reacción de la epiclohidrina con metóxido de litio y metóxido desnudo, donde se ve claramente una disminución de la reactividad para el mecanismo con contraíón, con energías de activación más altas en general. Esta tendencia se mantiene para el resto de metóxidos, como se aprecia en la



**Tabla 3.4**, donde se han recogido las barreras de activación de los ataques iniciales a C<sub>1</sub> y a C<sub>3</sub> con y sin Li<sup>+</sup> (tendencia que también se mantiene para el resto de ataques).



**Figura 3.9.** Perfil de energía para el ataque a la epíclorhidrina por el metóxido desnudo (línea continua) o coordinado al catión Li<sup>+</sup> (línea discontinua). Energías en kJ mol<sup>-1</sup>.

**Tabla 3.4.** Energías de activación de los ataques iniciales a C<sub>1</sub> y C<sub>3</sub> de los alcóxidos tanto desnudos como coordinados al catión Li<sup>+</sup>.

Alcóxido	Desnudo		Li <sup>+</sup> -coord.	
	$\Delta G^\ddagger(\text{C}_1)^a$	$\Delta G^\ddagger(\text{C}_3)^a$	$\Delta G^\ddagger(\text{C}_1)^a$	$\Delta G^\ddagger(\text{C}_3)^a$
MeO <sup>-</sup>	65.3	85.8	76.6	117.9
EtO <sup>-</sup>	66.9	87.3	83.9	122.0
BuO <sup>-</sup>	66.2	86.5	86.5	124.2
<i>i</i> PrO <sup>-</sup>	70.3	92.4	85.7	122.8
CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	82.7	100.4	97.6	136.3
PhO <sup>-</sup>	86.2	108.8	97.4	136.9

<sup>a</sup>Energías en kJ mol<sup>-1</sup>.

Esta disminución general en la reactividad puede atribuirse al carácter exotérmico de las reacciones, por los que los estados de transición presentan un carácter temprano, según el postulado de Hammond. De esta forma, la carga negativa se concentra en el alcóxido atacante y no en el oxígeno del epóxido saliente, por lo que el catión litio se coordina preferentemente al reactivo, disminuyendo su reactividad. Dado que esto probablemente se debe a una mala modelización de la esfera de coordinación alrededor del catión, ya que por ejemplo la estructura de los conformeros globales hallados del producto final **[R.0.R]** desprotonado varía en función del alcóxido estudiado, también se incluyó en el estudio mediante QM/MM, que se describe a continuación.

### 3.4. Conformational analysis of several lithium 1,3-dialkoxypropan-2-olates by QM/MM methods in some explicit solvents

The previous modeling of lithium 1,3-dialkoxypropan-2-olate structures with a coordinated counterion showed a large number of conformational minima close in energy between them (**Figure 3.1**); as the DFT conformational analysis during this work is done by rational chemical design *a priori*, this approach can be risky in structures with multiple conformers as is the case. Moreover, this methodology has failed in predicting correctly the isopropanol behavior experimentally observed. Thus, in order to explain this anomalous behaviour and complement the theoretical study on epichlorohydrin reactivity, as well as explore some other computational methods as part of the PhD, a 3 months research stay was done at the University of Bath supervised by Professor I. H. Williams.

In this stay, a conformational study on several lithium 1,3-dialkoxy-2-propoxides (derivatives proceeding from the reaction of epichlorohydrin with lithium methoxide, ethoxide and isopropoxide in explicit methanol, ethanol and 2-propanol, respectively) has been conducted.

Quantum-mechanical/Molecular-mechanical (QM/MM) energy minimizations and molecular dynamics (MD) calculations were performed by means of the fDynamo library,<sup>56</sup> having been carried out at 298 K using periodic boundary conditions and Langevin-Verlet NVT conditions, corresponding to the canonical ensemble, in order to keep the number of molecules (and density) constant.

Regarding lithium 1,3-dimethoxypropan-2-olate, two previously optimized molecules by C-PCM(methanol)/M06-2X/6-311++G(d,p) (the two global conformational minima found by this method, **Figure 3.1**) were placed into the center of a pre-equilibrated cubic box (32.0 Å of edge length) of 512 explicit methanol molecules, from which were removed any hydrogen, oxygen or carbon atom closer than 2.5 Å to any solute atom. The 20 QM atoms of each solute were treated by AM1<sup>57</sup> while the 3042 MM atoms of 507 methanol molecules were described by OPLS-AA force field potentials.<sup>58</sup> Then, each solute species was subjected to 300 ps of QM/MM MD with a time step 1 fs at 298 K, in order to stabilize and equilibrate the solution (the first 50 ps are

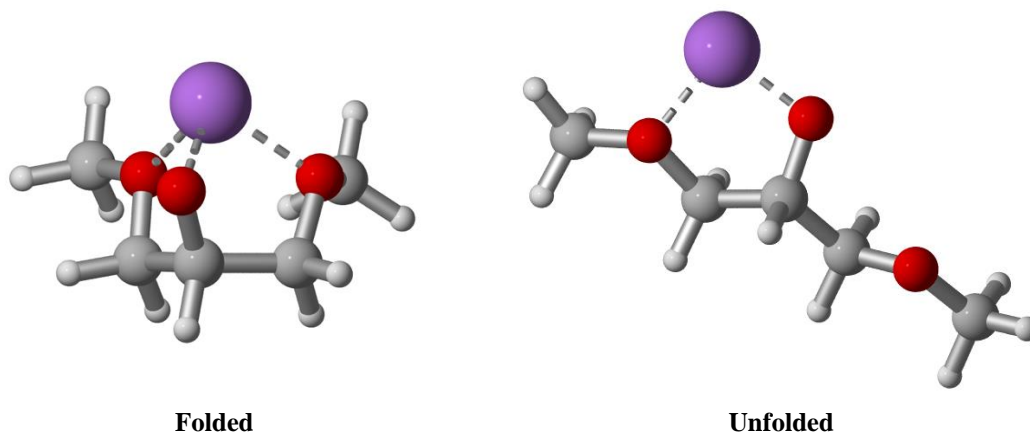
---

[56] Field, M. J.; Albe, M.; Bret, C.; Proust-De Martin, F.; Thomas, A. The Dynamo Library for Molecular Simulations Using Hybrid Quantum Mechanical and Molecular Mechanical Potentials. *J. Comput. Chem.* **2000**, *21*, 1088.

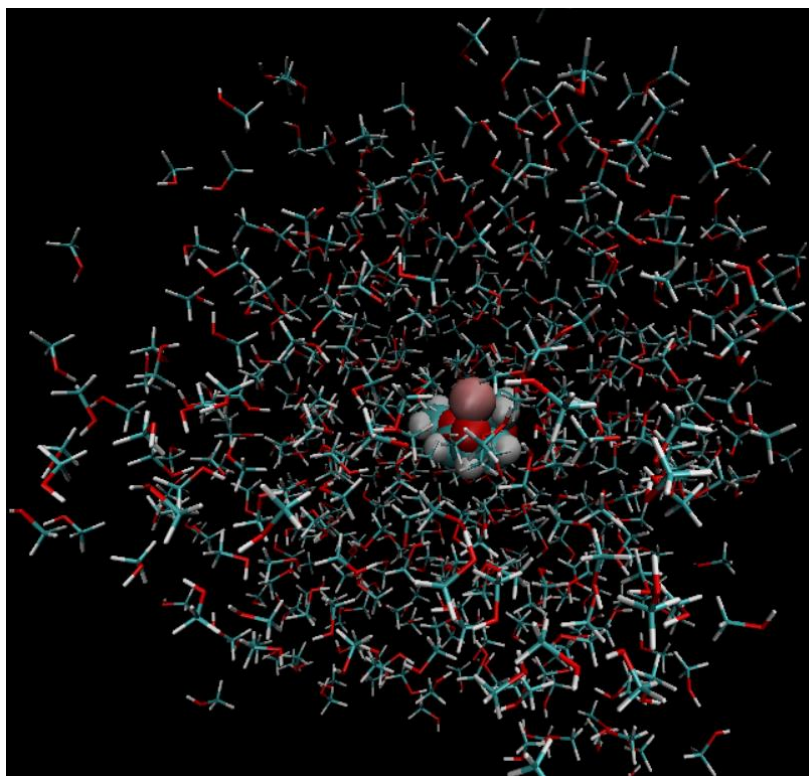
[57] Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. Development and Use of Quantum Mechanical Molecular Models. 76. AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.

[58] Kaminski, G. A.; Friesner, R. A.; Tirado-Rives, J.; Jorgensen, W. L. Evaluation and Reparametrization of the OPLS-AA Force Field for Proteins via Comparison with Accurate Quantum Chemical Calculations on Peptides. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 6474.

regarded as a pre-equilibration in MM, as the QM part is minimized at the beginning of the trajectory). This procedure was equally followed for ethanol and isopropanol, although for ethanol the solvent box was built using the free software package Packmol.<sup>59,60</sup>



**Figure 3.1.** The two global conformational minima (with C-PCM(methanol)/M06-2X/6-311++G(d,p)) of lithium 1,3-dimethoxypropan-2-olate introduced in a pre-equilibrated methanol box.

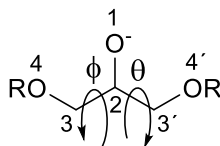


**Figure 3.2.** A folded molecule of lithium 1,3-dimethoxypropan-2-olate (depicted with van der Waals spheres, for the sake of clarity) in a cubic box of 32.0 Å edge with 507 methanol molecules.

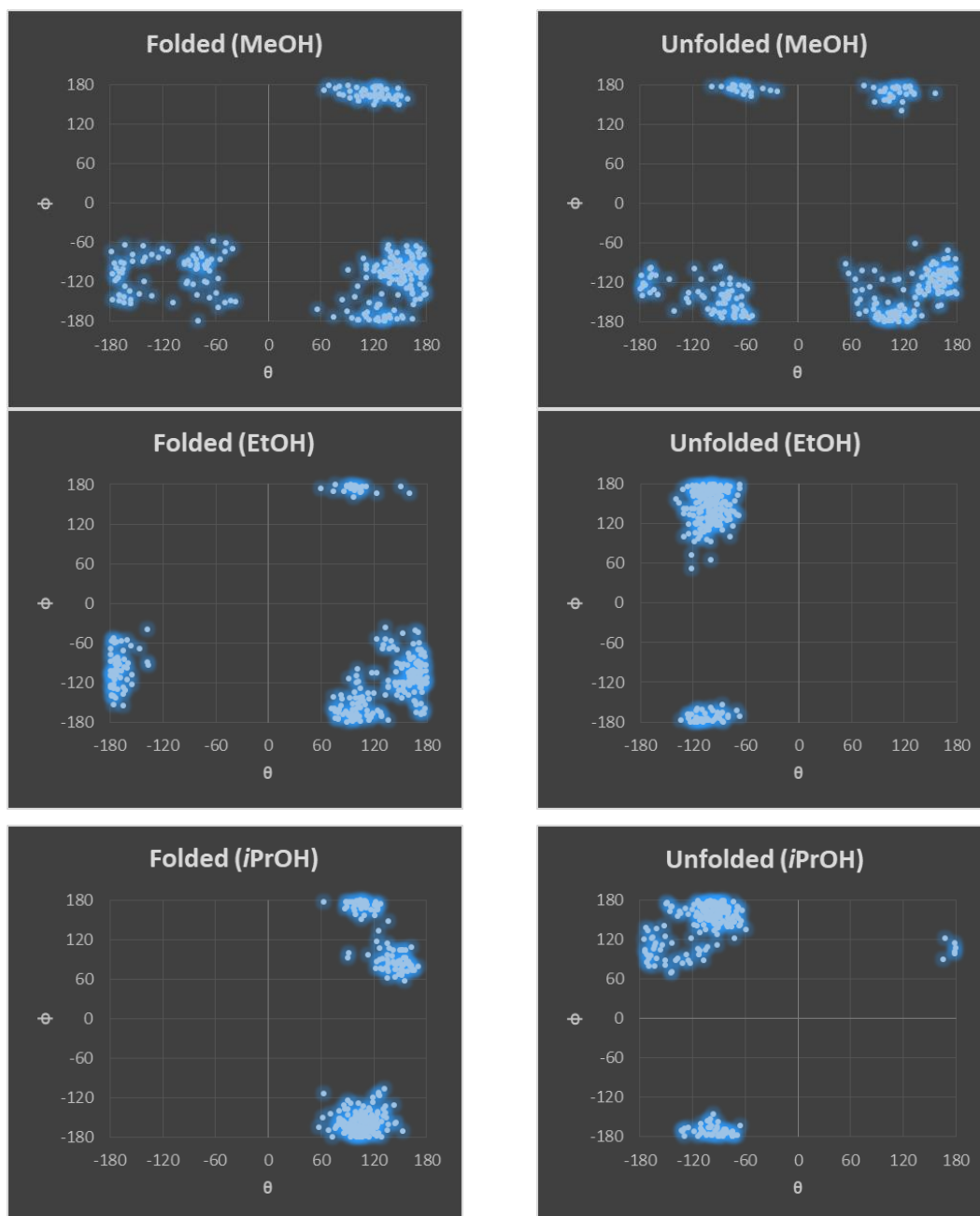
[59] Martínez, J. M.; Martínez, L. Packing Optimization for Automated Generation of Complex System's Initial Configurations for Molecular Dynamics and Docking. *J. Comput. Chem.* **2003**, *24*, 819.

[60] Martínez, L.; Andrade, R.; Birgin, E. G.; Martínez, J. M. PACKMOL: A Package for Building Initial Configurations for Molecular Dynamics Simulations. *J. Comput. Chem.* **2009**, *30*, 2157.

A qualitative conformational analysis was done for each given structure (folded and unfolded) of the different substrates. Thus, a comparison between skeletal dihedrals around the central oxygen atom (**Figure 3.3**) along each picture of the trajectory is represented in **Figure 3.4**.



**Figure 3.3.** Schematic picture of the dihedrals studied along 250 ps of a MD trajectory, namely  $\phi$  (formed by atoms 1, 2, 3 and 4) and  $\theta$  (formed by 1, 2, 3' and 4').



**Figure 3.4.** Graphic representations of dihedral's values in degrees along the trajectory for each conformer.

As it can be seen from the graphics, only a few of the structures of lithium 1,3-dimethoxypropan-2-olate in methanol kept the initial values of the given conformers folded and unfolded, while for the other two alcohols, values vary between (-)60 and (-)180 degrees, which means the corresponding final product is less flexible. It can be observed that the method is sensitive to that initial structure as well; though this is probably due to the initial AM1 minimization. Surprisingly, only the central oxygen atom is kept coordinated to  $\text{Li}^+$  cation, besides being always forming an hydrogen bond with an alcohol residue. Approximately, a third of the structures have another second hydrogen bond (of another alcohol molecule), so coordination around the central oxygen atom seems to vary from 2 to 3.

In regard of  $\text{Li}^+$ , besides being coordinated to the central oxygen, it is usually also coordinated to another two alcohol residues (*ca.* 2.70 Å, logically through the oxygen atom). When coordination number around lithium is only 2, the second alcohol molecule is usually being replaced for a third one taking its position.

Lastly, both of two ether oxygens can form hydrogen bonds with different alcohol residues along the trajectory. These are of two types: individual or bridged (the hydrogen atom of an alcohol molecule interacting with both oxygens).

Regarding each alcohol separately (**Figure 3.4**), it is obvious that the more flexible lithium 1,3-dialkoxypropan-2-olate is the one in methanol. In case of  $\theta$  values, they vary from -20 degrees to 60° for the unfolded structure, while for the folded one vary from -30° to 60°; which only happens for this alcohol. In regard of the other dihedral,  $\phi$ , has values between -60° for both initial structures and 150° for the folded one (140° for the unfolded).

As it has been stated, the calculated structures for the other two alcohols are much less flexible than the studied in methanol. For instance,  $\theta$  values for folded ethanol vary between -130° and 60 degrees, but for the unfolded structure the range tightens between -60° and -140°, which means that this “arm” has barely moved along the trajectory. Actually, this rigidity has been only shown in this particular structure. Instead,  $\phi$  values have a wider range for the last which vary from 60° to -150 degrees; while for the folded one range from 30° to 160°.

For the last of the studied alcohols,  $\theta$  values for folded isopropanol range from 60° to 180°, being slightly more flexible the unfolded structure, with values between -60° and 170°. On the other hand, the range of  $\phi$  values starts in 60° for both structures, ending in -140° for the unfolded and -110° for the folded one.

In conclusion, this study confirms that the flexibility of the molecules in these high polar solvents allows a large number of accessible conformational minima, as well as introducing variations in the coordination of critical atoms, as  $\text{Li}^+$  cation or the central oxygen atom, of which

coordination varies between 2 and 3 in this case. In addition, the occurrence of several hydrogen bond between solute and solvent has been found. All this makes possible to understand the complexity of modelling any solute when interactions with the solvent are presumed, and how to model or not those interactions.

### **3.5. Conclusiones**

El estudio teórico-computacional de la reacción de epíclorhidrina con distintos alcóxidos permite racionalizar la tanto la reactividad como la selectividad del proceso en función de varios factores.

En primer lugar, cuanto más nucleófilo es el alcóxido, más rápido reacciona. El mecanismo inicial consiste en una reacción  $S_N2$  sobre el carbono halogenado de la epíclorhidrina ( $C_1$ ). Sin embargo, para alcoholes más ácidos, aunque menos nucleófilos y por tanto menos reactivos, el ataque de apertura de anillo sobre  $C_3$  se activa, como demuestran los intermedios clorados detectados ([R.O.Cl]).

En cuanto a la selectividad a producto final [R.O.R], esta es buena para dos condiciones distintas: cuando el alcóxido reaccionante es muy nucleófilo y reactivo, como metóxido o etóxido, que reaccionan muy rápido y por tanto no sufren reacciones parásitas; y cuando el alcohol es lo suficientemente ácido, como el fenol o el trifluoroetanol, como para desplazar los equilibrios ácido-base existentes hacia las respectivas formas protonadas, lo que minimiza dichas reacciones competitivas de oligomerización.

Por último, la modelización del catión  $Li^+$  es ambigua, ya que el estudio por DFT solo muestra una disminución generalizada de la nucleofilia comparada con el modelo sin contraión, debido a los mínimos conformacionales hallados, en los que el alcóxido reaccionante siempre se encuentra coordinado al catión litio. Sin embargo, el estudio complementario realizado mediante QM/MM demuestra la complejidad a la hora de modelizar este tipo de especies en disolventes fuertemente polares, debido al alto número de confórmeros accesibles.





***4. EFECTO DE LOS SUSTITUYENTES EN LA  
ACIDÓLISIS DE MODELOS DE LIGNINA***



## Índice

<b>4.1. Antecedentes .....</b>	<b>95</b>
<b>4.1.1 Estructura de la lignina .....</b>	<b>95</b>
<b>4.1.2. Compuestos modelo de lignina.....</b>	<b>101</b>
<b>4.1.3. Mecanismos de despolimerización de lignina mediante catálisis ácida.....</b>	<b>104</b>
<b>4.2. Metodología .....</b>	<b>107</b>
<b>4.2.1. Parte experimental .....</b>	<b>107</b>
<b>4.2.2. Metodología teórico-computacional .....</b>	<b>108</b>
<b>4.3. Resultados y discusión .....</b>	<b>110</b>
<b>4.4. Conclusiones .....</b>	<b>119</b>



## 4.1. Antecedentes

La biomasa lignocelulósica –formada por lignina, celulosa y hemicelulosa<sup>1</sup> constituye el principal recurso renovable para la producción de sustancias para la Industria Química, combustibles y materiales.<sup>2</sup> En particular, la lignina constituye el segundo polímero orgánico natural más abundante (15-25 % en peso de la biomasa lignocelulósica), por lo que es una de las mayores fuentes de carbono no fósil relevantes en el ciclo del carbono.<sup>3</sup> Además, la lignina es la mayor fuente renovable capaz de proporcionar grandes cantidades de compuestos orgánicos aromáticos.<sup>3,4</sup>

La lignina es un componente importante de las células vegetales, proporcionando integridad estructural, protección frente a microorganismos y participando en funciones de transporte interno de nutrientes. La lignina se obtiene principalmente de la industria maderera y de la del papel y, más recientemente, biorrefinerías y presenta una gran versatilidad como fuente de sustancias químicas, polímeros, fibras de carbono, etc. A pesar de su baja biodegradabilidad, baja toxicidad, propiedades antioxidantes y bajo coste, la lignina sigue siendo mayoritariamente considerada como un subproducto hoy en día. Esto se traduce en que solo un 2 % de la lignina producida industrialmente se usa comercialmente, de forma que se quema el 98 % restante como combustible de bajo valor.<sup>5</sup>

### 4.1.1 Estructura de la lignina

El primer y principal inconveniente que presenta la lignina para su valorización es su heterogeneidad estructural, debido a dos razones: la ruta biosintética y el procedimiento de aislamiento.

La biosíntesis de la lignina en la pared celular usa los tres monolignoles primarios, los alcoholes *p*-hidroxicinamílico, coniferílico y sinapílico, precursores de las unidades estructurales *p*-hidroxifenilo, guayacilo y siringilo, para dar lugar al biopolímero resultante. Durante la biosíntesis, estos monolignoles son convertidos en radicales fenoxi altamente deslocalizados conformando el polímero de lignina a través de reacciones de acoplamiento radicalario. Las

---

[1] Bozell, J. J. Approaches to the Selective Catalytic Conversion of Lignin: A Grand Challenge for Biorefinery Development. In *Selective Catalysis for Renewable Feedstocks and Chemicals*; Nicholas, K. M., Ed.; Topics in Current Chemistry, vol. 353; Springer, 2014.

[2] Singhvi, M. S.; Chaudhari, S.; Gokhale, D. V. Lignocellulose Processing: A Current Challenge. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 8271.

[3] Calvo-Flores, F. G.; Dobado, J. A.; Isac-García, J.; Martín-Martínez, F. J. *Lignin and Lignans as Renewable Raw Materials: Chemistry, Technology and Applications*; Wiley, 2015.

[4] Zakzeski, J.; Bruijninx, P. C. A.; Jongerius, A. L.; Weckhuysen, B. M. The Catalytic Valorization of Lignin for the Production of Renewable Chemicals. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3552.

[5] Gosselink, R. J. A.; de Jong, E.; Guran, B.; Abächerli, A. Co-Ordination Network for Lignin—Standardisation, Production and Applications Adapted to Market Requirements (EUROLIGNIN). *Ind. Crops Prod.* **2004**, *20*, 121.

*maderas blandas (softwood)* se construyen primariamente de unidades guayacilo, mientras que las *duras (hardwood)* se componen de cantidades significativas tanto de unidades guayacilo como siringilo. Las especies *herbáceas (hierbas; grasses)* incorporan la funcionalidad del *p*-hidroxifenol y ofrecen complejidad adicional, además de presentar entrecruzamiento extensivo entre la lignina y la hemicelulosa a través de las uniones éster de los ferulatos.

La segunda causa de la heterogeneidad estructural de la lignina surge al aislarla de la matriz lignocelulósica. Cualquiera de los procesos usados para aislarla inducirá inevitablemente cambios estructurales en el material nativo a través de la pérdida de unidades subestructurales y la creación de nuevas uniones entre otras de estas unidades. Dale et ál. clasificaron las diferentes tecnologías de pretratamiento en cuatro categorías:<sup>6</sup> pretratamiento físico, fraccionamiento por disolvente, pretratamiento químico o tratamiento biológico. Actualmente, entre las técnicas de separación utilizadas, destacan por su popularidad los procesos *kraft* y lignosulfónico dentro de las industrias maderera y papelera, así como el proceso *organosolv*, desarrollado para la fragmentación efectiva de la matriz lignocelulósica dentro de un esquema de biorrefinería.

Debido a esta complejidad molecular y diversidad estructural, resulta lógico entender que no se haya establecido una única definición del término *lignina* hasta la fecha. La considerada como más precisa y comprensiva ha sido proporcionada por Brunow et ál.,<sup>7</sup> que además prefiere distinguir entre protoligninas<sup>8</sup> y ligninas, y las define como polímeros naturales con las siguientes características:<sup>9</sup>

- Las protoligninas son biopolímeros consistentes en unidades fenilpropanoides con un átomo de oxígeno en posición *para* (–OH o –O–C) y con dos, uno o ningún grupo metoxi en posición *para* respecto al átomo de oxígeno.
- Las unidades fenilpropanoides se conectan unas a otras mediante una serie de uniones características. También hay un número finito de grupos terminales característicos.
- Todos los tipos de elementos estructurales detectados en protoligninas son consistentes con aquellos formados por oxidación de alcoholes *p*-hidroxicinamílicos *in vitro*.
- Las unidades estructurales en la protolignina no se encuentran unidas en ningún orden particular.
- Las ligninas no son ópticamente activas.

---

[6] da Costa Sousa, L.; Chundaway, S. P. S.; Balan, V.; Dale, B. E. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2009**, *20*, 339.

[7] Brunow, G.; Lundquist, K.; Gellerstedt, G. Lignin. In *Analytical Methods in Wood Chemistry, Pulping, and Papermaking, Springer Series in Wood Science*; Sjöström, E.; Alén, R., Ed.; Springer-Verlag, 1999.

[8] Forma inmadura de la lignina que se puede extraer de la pared celular de la planta con EtOH o dioxano.

[9] Ralph, J.; Lundquist, K.; Brunow, G.; Lu, F.; Kim, H.; Schatz, P. F.; Marita, J. M.; Hatfield, R. D.; Ralph, S. A.; Christensen, J. H.; et al. Lignins: Natural Polymers from Oxidative Coupling of 4-Hydroxyphenyl- Propanoids. *Phytochem. Rev.* **2004**, *3*, 29.

- Las protoligninas se encuentran unidas a otros componentes de la pared celular. Hay fuertes indicios de la existencia de uniones entre ligninas y carbohidratos. Hay ésteres que existen en algunos tipos de ligninas.

A partir de estas definiciones, queda claro que la lignina no es un compuesto constitucionalmente definido, sino al contrario, es una clase de polímeros fenólicos naturales de amplia composición y una variedad de uniones entre unidades estructurales.

Se puede clasificar la lignina de acuerdo a dos criterios distintos. Una clasificación general se basa, por ejemplo, en la taxonomía de las plantas, donde se consideran tres categorías distintas:

- Ligninas de gimnospermas (*Maderas blandas*)
- Ligninas de angiospermas (*Maderas duras*)
- Ligninas *herbáceas* (*Hierbas*)

Sin embargo, esta clasificación tiene muchas excepciones y por tanto se propuso un criterio más robusto basado en un enfoque químico. Dentro de un marco de referencia químico, tener en cuenta “la abundancia de las unidades fenólicas básicas” dentro del polímero, a saber, guayacilo (G), siringilo (S) y *p*-hidroxifenilo (H); permite clasificar a la lignina en cuatro grupos principales:

- Tipo G
- Tipo G-S
- Tipo H-G-S
- Tipo H-G

Así, la lignina de una *madera blanda* se compone principalmente de unidades derivadas del alcohol coniferílico (tipo G), mientras que las *duras* contienen residuos derivados de los alcoholes coniferílico y sinapílico (tipo G-S).<sup>10</sup> Por otro lado, las ligninas *herbáceas* contienen las tres unidades fenólicas básicas (tipo H-G-S). Entre estas, la lignina de *maderas duras* es la que tiene un número mayor de grupos metoxi de media, haciéndola menos densa y más propensa a la conversión química.

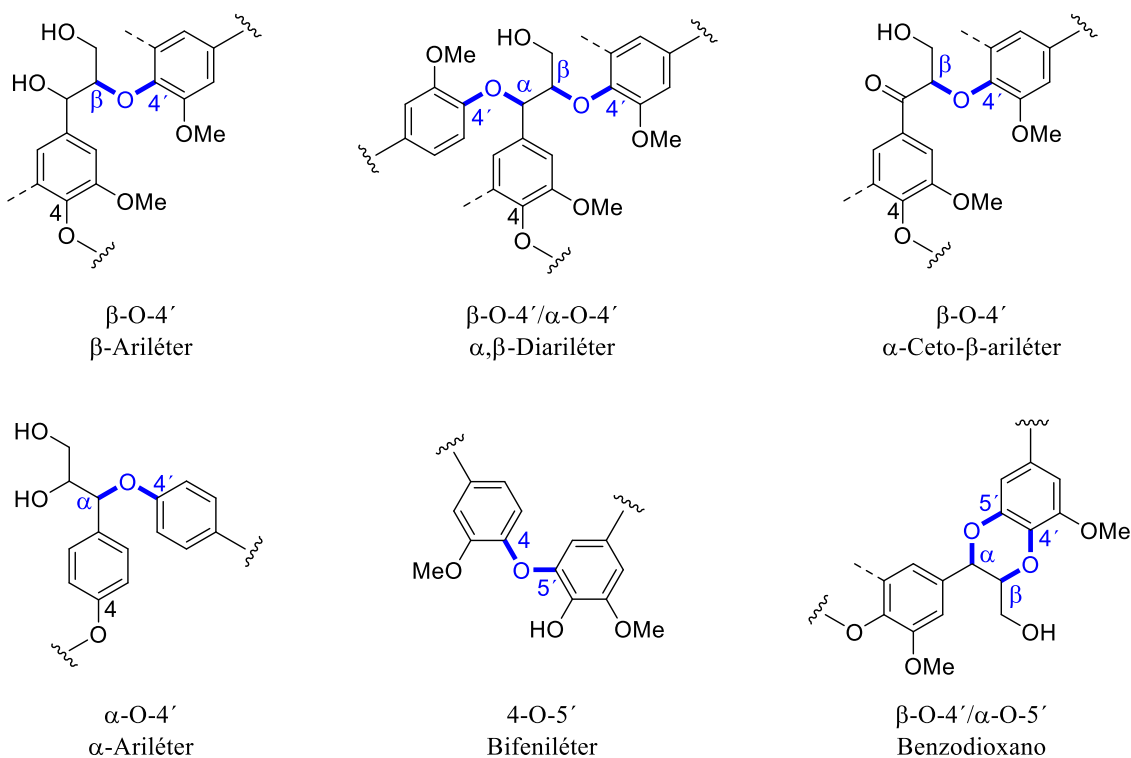
La diversidad estructural de la lignina surge no solo de la existencia de diferentes monolignoles, sino de las diferentes formas en que estos se unen entre sí para producir la compleja arquitectura de la lignina. De hecho, es posible encontrar diversas uniones C–O y C–C entre

---

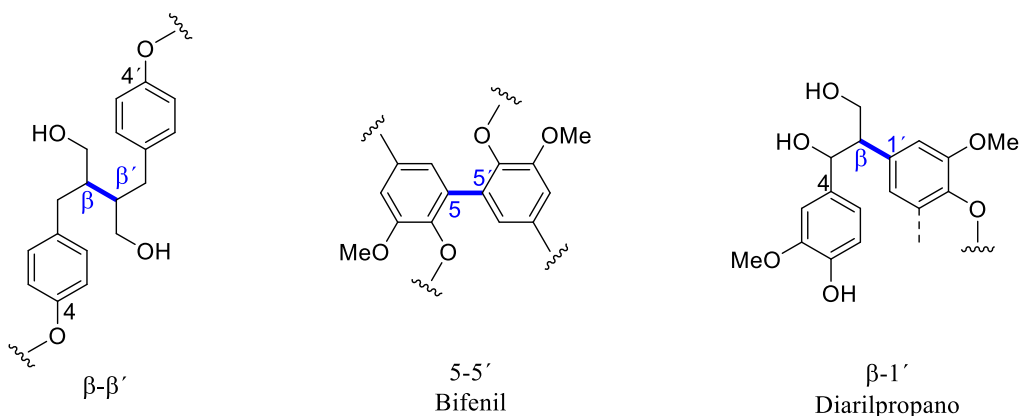
[10] Fengel, D.; Wegener, G. *Wood: Chemistry, Ultrastructure, Reactions*; Walter de Gruyter, 2011.

monolignoles dentro del polímero, las cuales se muestran en las **Figura 4.1-4.3**. La notación de este tipo de uniones es la que sigue:

- El monolignol representado a la derecha se representa con ' (prima).
- Al carbono unido a la cadena carbonada se le asigna el número 1.
- Los carbonos de las cadenas laterales se denotan con letras griegas ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ) empezando por el anillo aromático más cercano.

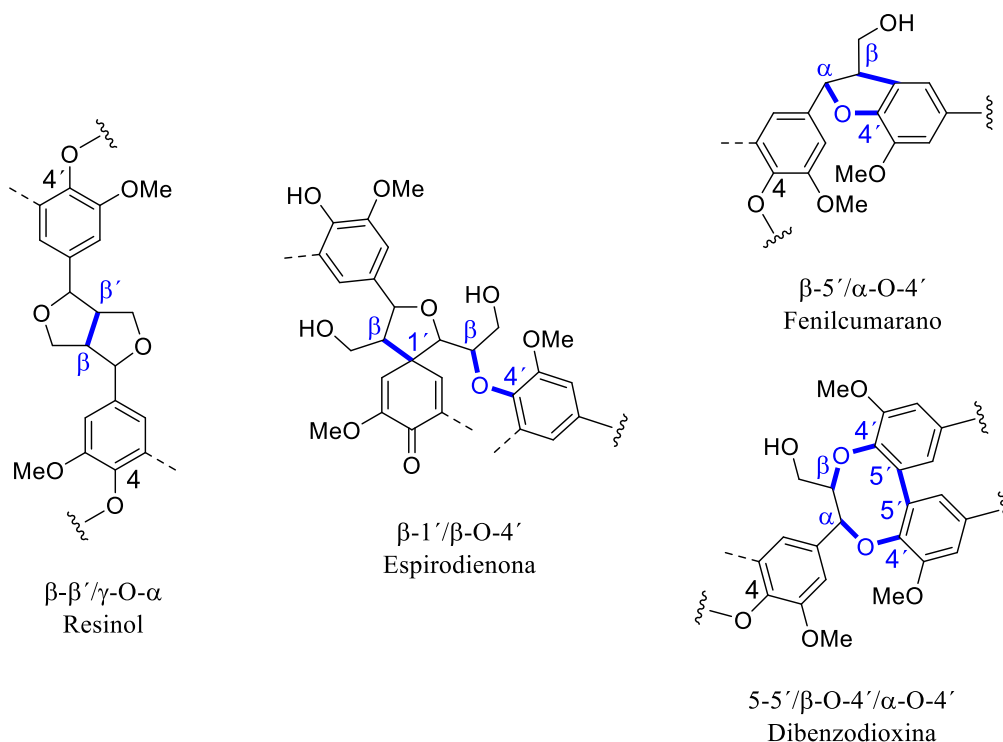


**Figura 4.1.** Uniones fenilpropano comunes en lignina (carbono-oxígeno).



**Figura 4.2.** Uniones fenilpropano comunes en lignina (carbono-carbono).





**Figura 4.3.** Uniones fenilpropano comunes en lignina (carbono-oxígeno y carbono-carbono).

De acuerdo a esta nomenclatura, se llegan a contabilizar 8 tipos de enlaces o uniones distintas:

- Solo enlaces carbono-carbono:  $\beta-\beta'$ ,  $\beta-1'$ , y  $5-5'$ .
- Solo uniones con enlaces carbono-oxígeno:  $\beta-O-4'$ ,  $\alpha-O-4'$  y  $4-O-5'$ .
- Uniones con enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno:  $\beta-5'/\alpha-O-4'$ ,  $\beta-\beta'/\alpha-O-\gamma'$ .

Además de estas, existe un último tipo en el que intervienen tres unidades fenólicas. Genera la estructura conocida como dibenzodioxina ( $\alpha-O-4'/\beta-O-4''/3'-3'''$  (o  $5'-5'''$ )) y fue descubierta en plantas a mediados de los años 90.<sup>11-13</sup>

El porcentaje de uniones intermonoméricas en ligninas *duras* y *blandas* ha sido descrito por Sjöström,<sup>14</sup> y en ambos casos, la unión mayoritaria se trata de la  $\beta-O-4'$  (ver **Tabla 4.1**). La **Figura 4.4** muestra a modo de ejemplo un esquema de un fragmento de lignina *dura*.

[11] Karhunen, P.; Rummakko, P.; Sipilä, J.; Brunow, G.; Kilpeläinen, I. Dibenzodioxocins; a Novel Type of Linkage in Softwood Lignins. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 169.

[12] Karhunen, P.; Rummakko, P.; Sipilä, J.; Brunow, G.; Kilpeläinen, I. The Formation of Dibenzodioxocin Structures by Oxidative Coupling. A Model Reaction for Lignin Biosynthesis. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4501.

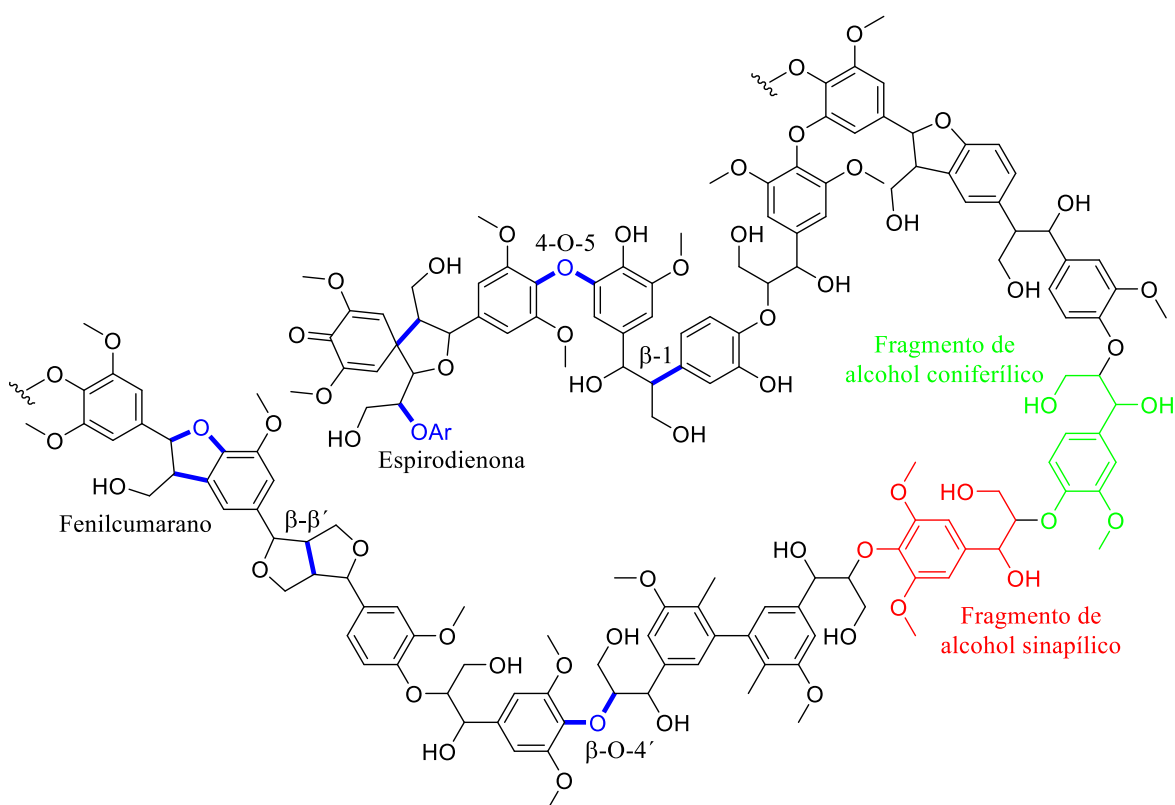
[13] Karhunen, P.; Mikkola, J.; Pajunen, A.; Brunow, G. The Behaviour of Dibenzodioxocin Structures in Lignin during Alkaline Pulping Processes. *Nord. Pulp Pap. Res. J.* **1999**, *14*, 123.

[14] Sjöström E. *Wood Chemistry: Fundamentals and Applications*; Academic Press; 1981.

**Tabla 4.1.** Porcentaje de las uniones totales presentes en ligninas *duras* y *blandas*.

Tipo de unión	Estructura del dímero	Porcentaje de uniones totales (%) <sup>a</sup>	
		Maderas blandas	Maderas duras
$\beta$ -O-4'	$\beta$ -Arléter de fenilpropano	45-50	60
5-5'	Bifenil/Dibenzodioxina	18-25	5
$\beta$ -5'	Fenilcumarano	9-12	6
$\beta$ -1'	1,2-Diarilpropano	7-10	7
$\alpha$ -O-4'	$\alpha$ -ariléter de fenilpropano	6-8	7
4-O-5'	Diariléter	4-8	7
$\beta$ - $\beta'$	Estructuras con enlaces $\beta$ - $\beta'$	3	7

<sup>a</sup>Valores de la referencia [14].



**Figura 4.4.** Representación esquemática de una lignina de *madera dura*.

Las unidades con subestructuras conformadas por  $\beta$ -aril arilgliceril éteres constituyen el grupo más notable en moléculas de ligninas. Adler et ál. indicaron que las unidades  $\beta$ -O-4' podían llegar a representar el 25-30 % de todos los fenilpropanos.<sup>15</sup> Más tarde, basándose en espectros de <sup>1</sup>H-RMN, Lundquist estimó que el 40-50 % de las unidades de lignina en abetos y el 30-50 % de las de píceas se encuentran unidas a una unidad adyacente por un enlace  $\beta$ -O-4'.<sup>16</sup> Por último, la recopilación de datos realizada por Rinaldi et ál. en 2016 revela que esta unión constituye el

[15] Adler, E.; Pepper, J. M.; Eriksoo, E. Action of Mineral Acid on Lignin and Model Substances of Guaiacylglycerol- $\beta$ -Aryl Ether Type. *Ind. Eng. Chem.* **1957**, *49*, 1391.

[16] Lundquist, K. NMR studies of lignins. 4. Investigation of spruce lignin by proton NMR spectroscopy. *Acta Chem. Scand., Ser. B.* **1980**, *34*, 21.

45-50 % de las uniones totales para *maderas blandas*, el 60-62 % para *duras*, mientras que en las muestras *herbáceas* el porcentaje aumenta hasta el 74-84 %.<sup>17</sup>

#### 4.1.2. Compuestos modelo de lignina

La complejidad y variabilidad de la lignina ha estimulado el uso de distintos compuestos modelo de esta, más simples y de menor peso molecular. La utilización de estos compuestos modelo sirve en primer lugar para estudiar la reactividad del polímero en su conjunto, ya que contienen uniones que representan las existentes en este. En segundo lugar, las moléculas usadas como modelos se encuentran a menudo en corrientes de degradación de lignina después de procesos de despolimerización, el desarrollo de métodos para su valorización a productos de alto valor añadido es por tanto importante. Por último, los compuestos modelo presentan menos retos analíticos que el complejo polímero de lignina así como la plétora de productos potencialmente obtenibles. Además, al contener solo un tipo de unión, en general, el análisis mecanístico se simplifica de igual manera.

Como ya se ha dicho, la unión mayoritaria se trata de la  $\beta$ -O-4'. El enlace éter presente en esta unión se rompe fácilmente; de hecho, la rotura de estos enlaces durante el procesado alcalino de la pulpa constituye la principal ruta de despolimerización de la lignina. La fragmentación de este tipo de uniones tiende a generar compuestos solubles en agua que contienen grupos hidroxilo fenólicos.<sup>18</sup> En la **Figura 4.5** se resumen las transformaciones químicas de estos compuestos modelo.

---

[17] Rinaldi, R.; Jastrzebski, R.; Clough, M. T.; Ralph, J.; Kennema, M.; Bruijninx, P. C. A.; Weckhuysen, B. M. Paving the Way for Lignin Valorisation: Recent Advances in Bioengineering, Biorefining and Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8164.

[18] Chakar, F. S.; Ragauskas, A. J. Review of Current and Future Softwood Kraft Lignin Process Chemistry. *Ind. Crops Prod.* **2004**, *20*, 131.

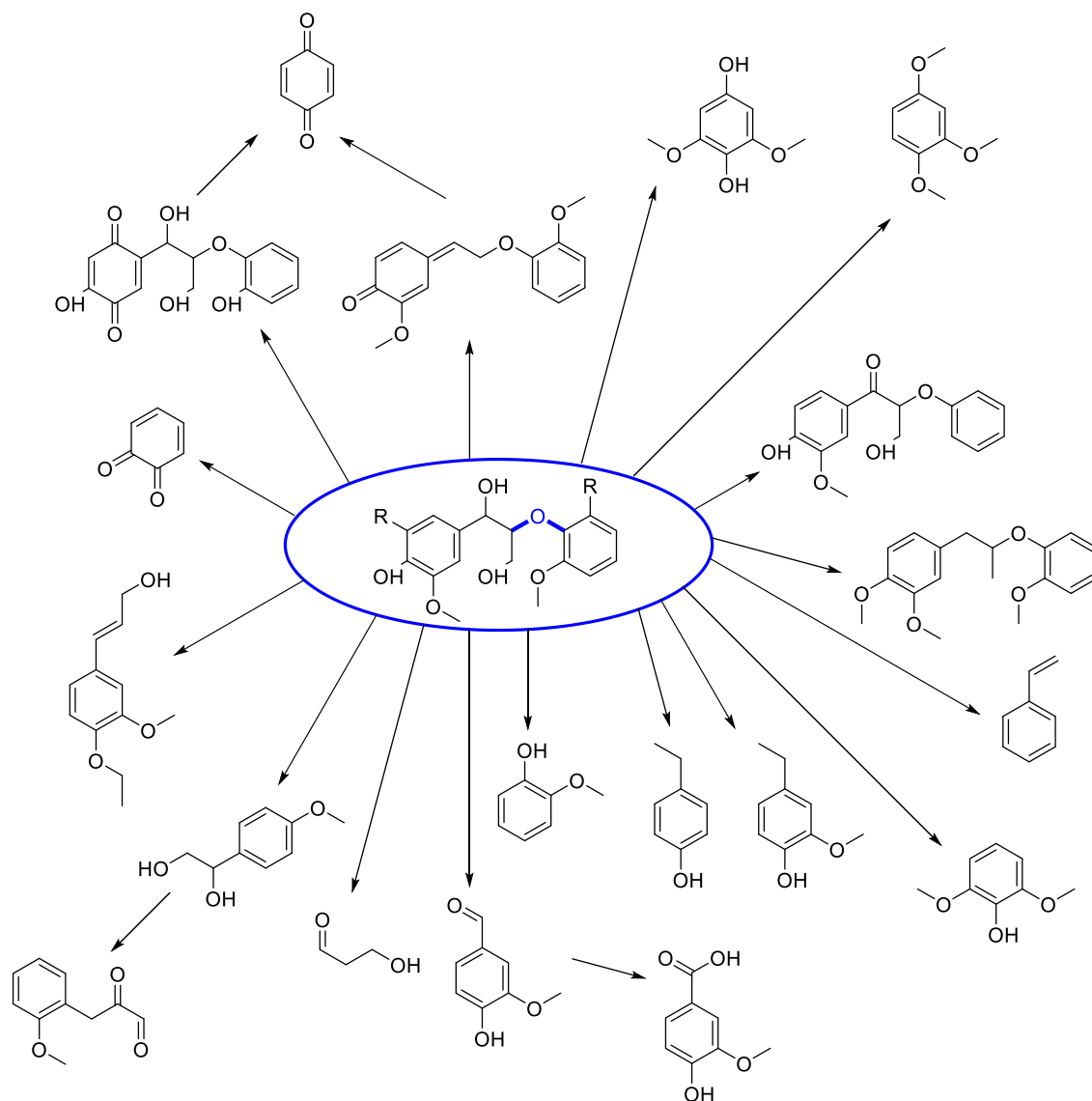


Figura 4.5. Reacciones de compuestos modelo de lignina con la unión β-O-4'.<sup>19-31</sup>

- [19] Crestini, C.; D'Auria, M. Singlet Oxygen in the Photodegradation of Lignin Models. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7877.
- [20] Gaspar, A. R.; Gamelas, J. A. F.; Evtuguin, D. V.; Neto, C. P. Alternatives for Lignocellulosic Pulp Delignification Using Polyoxometalates and Oxygen: A Review. *Green Chem.* **2007**, *9*, 717.
- [21] Britt, P. F.; Buchanan, A. C.; Cooney, M. J.; Martineau, D. R. Flash Vacuum Pyrolysis of Methoxy-Substituted Lignin Model Compounds. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1376.
- [22] Harris, E. E.; D'Ianni, J.; Adkins, H. Reaction of Hardwood Lignin with Hydrogen. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 1467.
- [23] Crestini, C.; Caponi, M. C.; Argyropoulos, D. S.; Saladino, R. Immobilized Methyltrioxo Rhenium (MTO)/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Systems for the Oxidation of Lignin and Lignin Model Compounds. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5292.
- [24] Pardini, V. L.; Vargas, R. R.; Viertler, H.; Utley, J. H. P. Anodic Cleavage of Lignin Model Dimers in Methanol. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7221.
- [25] Cui, F.; Wijesekera, T.; Dolphin, D.; Farrell, R.; Skerker, P. Biomimetic Degradation of Lignin. *J. Biotech.* **1993**, *30*, 15.
- [26] Meunier, B. Metalloporphyrins as Versatile Catalysts for Oxidation Reactions and Oxidative DNA Cleavage. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1411.
- [27] Cui, F.; Dolphin, D. Metallophthalocyanines as Possible Lignin Peroxidase Models. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 471.
- [28] Robinson, M. J.; Wright, L. J.; Suckling, I. D. Fe(TSPc)-Catalysed Benzylic Oxidation and Subsequent Dealkylation of a Non-Phenolic Lignin Model. *J. Wood Chem. Tech.* **2000**, *20*, 357.
- [29] Crestini, C.; Pastorini, A.; Tagliatesta, P. Metalloporphyrins Immobilized on Motmorillonite as Biomimetic Catalysts in the Oxidation of Lignin Model Compounds. *J. Mol. Cat. A Chem.* **2004**, *208*, 195.

Las reacciones más importantes de compuestos modelo con unión  $\beta$ -O-4' implican la rotura de esta para la generación de compuestos modelo más simples que se asemejen a los alcoholes *p*-cumarílico, coniferílico y sinapílico. Durante la fragmentación<sup>32</sup> se obtienen productos secundarios tales como 3-hidroxiopropanal y arenos con varias cadenas laterales alifáticas o con la funcionalidad aldehído. Una vez fragmentados, los compuestos resultantes son susceptibles de ser transformados a los alcoholes *p*-cumarílico, coniferílico y sinapílico, así como derivados de estos.<sup>31-38</sup> Reacciones subsecuentes típicas implican generalmente oxidaciones, por ejemplo: la oxidación del alcohol coniferílico para formar vanilina<sup>23-28,31</sup> o la oxidación del anillo aromático para la formación de quinonas.<sup>20,27,30</sup>

Obviamente, el estudio riguroso de la reactividad de este tipo de unión requiere el uso de modelos diméricos, es decir, que la unión la conformen dos anillos arílicos, que además contendrán algunos sustituyentes representativos (o no, en función del estudio).<sup>39</sup> Por tanto, el modelo dimérico más simple con unión  $\beta$ -O-4' es el feniletil fenil éter, sin embargo, el uso de modelos tan simples no arrojan resultados fiables y extrapolables a la química del polímero de lignina en su conjunto. Así, un modelo como el 1-fenil-2-fenoxietanol ya es más representativo que el anterior al contener el grupo hidroxilo en la posición  $\alpha$ . Es decir, los modelos usados deben

[30] Canevali, C.; Orlandi, M.; Pardi, L.; Rindone, B.; Scotti, R.; Sipila, J.; Morazzoni, F. Oxidative Degradation of Monomeric and Dimeric Phenylpropanoids: Reactivity and Mechanistic Investigation. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 3007.

[31] Kim, Y. S.; Chang, H.; Kadla, J. F. Polyoxometalate (POM) Oxidation of Lignin Model Compounds. *Holzforschung* **2007**, *62*, 38.

[32] Las reacciones de fragmentación se suelen clasificar en tres grandes grupos: reacciones de craqueo o hidrólisis, reacciones catalíticas de reducción y reacciones catalíticas de oxidación.

[33] Partenheimer, W. The Aerobic Oxidative Cleavage of Lignin to Produce Hydroxyaromatic Benzaldehydes and Carboxylic Acids via Metal/Bromide Catalysts in Acetic Acid/Water Mixtures. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 456.

[34] Dorrestijn, E.; Laarhoven, L. J. J.; Arends, I. W. C. E.; Mulder, P. The Occurrence and Reactivity of Phenoxy Linkages in Lignin and Low Rank Coal. *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **2000**, *54*, 153.

[35] Haikarainen, A.; Sipilä, J.; Pietikäinen, P.; Pajunen, A.; Mutikainen, I. Salen Complexes with Bulky Substituents as Useful Tools for Biomimetic Phenol Oxidation Research. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1633.

[36] Bozell, J. J.; Hames, B. R.; Dimmel, D. R. Cobalt-Schiff Base Complex Catalyzed Oxidation of Para-Substituted Phenolics. Preparation of Benzoquinones. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2398.

[37] Barth, T.; Kleinert, M. Motor Fuels From Biomass Pyrolysis. *Chem. Eng. Technol.* **2008**, *31*, 773.

[38] Yokoyama, T.; Chang, H.-M.; Reiner, R. S.; Atalla, R. H.; Weinstock, I. A.; Kadla, J. F. Polyoxometalate Oxidation of Non-Phenolic Lignin Subunits in Water: Effect of Substrate Structure on Reaction Kinetics. *Holzforschung* **2005**, *58*, 116.

[23] Crestini, C.; Caponi, M. C.; Argyropoulos, D. S.; Saladino, R. Immobilized Methyltrioxo Rhenium (MTO)/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Systems for the Oxidation of Lignin and Lignin Model Compounds. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5292.

[24] Pardini, V. L.; Vargas, R. R.; Viertler, H.; Utley, J. H. P. Anodic Cleavage of Lignin Model Dimers in Methanol. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7221.

[25] Cui, F.; Wijesekera, T.; Dolphin, D.; Farrell, R.; Skerker, P. Biomimetic Degradation of Lignin. *J. Biotech.* **1993**, *30*, 15.

[26] Meunier, B. Metalloporphyrins as Versatile Catalysts for Oxidation Reactions and Oxidative DNA Cleavage. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1411.

[27] Cui, F.; Dolphin, D. Metallophthalocyanines as Possible Lignin Peroxidase Models. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 471.

[28] Robinson, M. J.; Wright, L. J.; Suckling, I. D. Fe(TSPc)-Catalysed Benzylic Oxidation and Subsequent Dealkylation of a Non-Phenolic Lignin Model. *J. Wood Chem. Tech.* **2000**, *20*, 357.

[20] Gaspar, A. R.; Gamelas, J. A. F.; Evtuguin, D. V.; Neto, C. P. Alternatives for Lignocellulosic Pulp Delignification Using Polyoxometalates and Oxygen: A Review. *Green Chem.* **2007**, *9*, 717.

[39] Yang, L.; Seshan, K.; Li, Y. A Review on Thermal Chemical Reactions of Lignin Model Compounds. *Catal. Today* **2017**, *298*, 276.

ser lo suficientemente “complejos” para “mimetizar” la diversidad estructural de la lignina, pero de un peso molecular lo suficientemente bajo para facilitar los procesos analíticos correspondientes.<sup>40</sup>

### **4.1.3. Mecanismos de despolimerización de lignina mediante catálisis ácida**

Entre los posibles procesos de fragmentación, las reacciones catalizadas por ácidos se cuentan entre las más usadas y extendidas mundialmente, tanto para la despolimerización de la lignina como para la fragmentación de la biomasa lignocelulósica en su conjunto.<sup>4,41</sup>

Estudios mecanísticos recientes en modelos con unión  $\beta$ -O-4' han establecido que el enlace C<sub>sp3</sub>-O<sub>éter</sub> se rompe fácilmente por encima de los 150 °C en medio ácido, y esta rotura puede seguir dos rutas principales distintas (**Figura 4.6**): la ruta A genera las llamadas cetonas de Hibbert, que presentan una estructura análoga al propilbenceno (C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>); mientras la ruta B da lugar a derivados de etilbenceno (C<sub>6</sub>-C<sub>2</sub>) tras la pérdida de formaldehído, además de reacciones subsecuentes de repolimerización y condensación.<sup>42,43</sup>

---

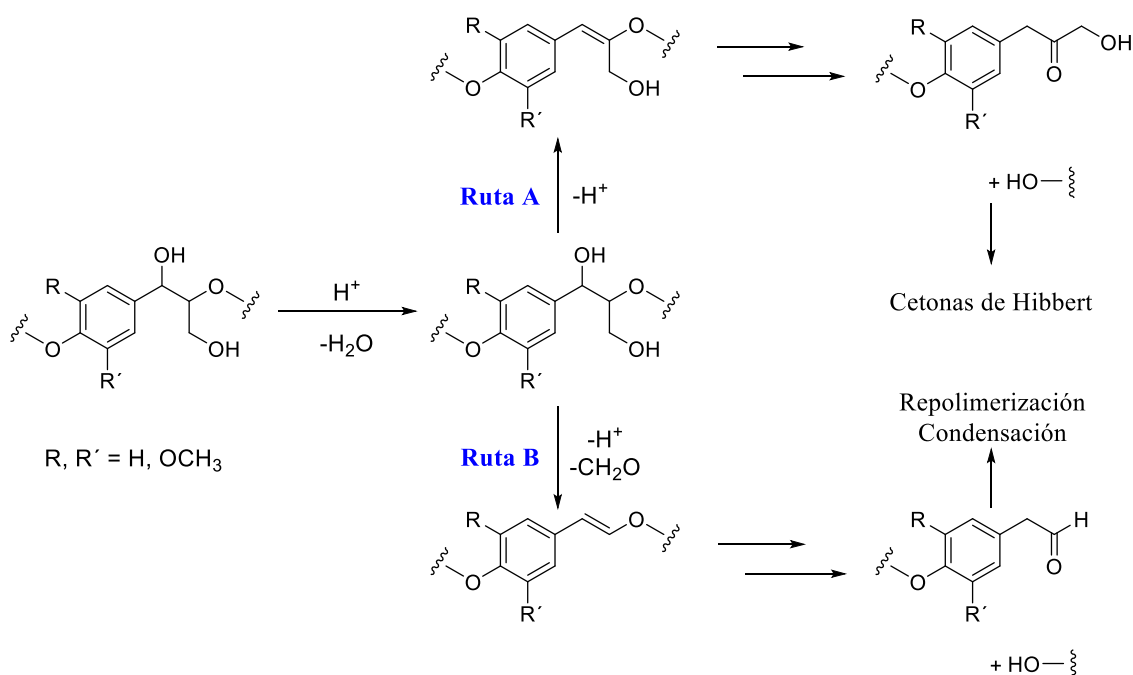
[40] Lahive, C. W.; Deuss, P. J.; Lancefield, C. S.; Sun, Z.; Cordes, D. B.; Young, C. M.; Tran, F.; Slawin, A. M. Z.; de Vries, J. G.; Kamer, P. C. J.; Westwood, N. J.; Barta, K. Advanced Model Compounds for Understanding Acid-Catalyzed Lignin Depolymerization: Identification of Renewable Aromatics and a Lignin-Derived Solvent. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8900.

[4] Zakzeski, J.; Bruijninx, P. C. A.; Jongerius, A. L.; Weckhuysen, B. M. The Catalytic Valorization of Lignin for the Production of Renewable Chemicals. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3552.

[41] Xu, C.; Arancon, R. A. D.; Labidi, J.; Luque, R. Lignin Depolymerisation Strategies: Towards Valuable Chemicals and Fuels. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7485.

[42] Sturgeon, M. R.; Kim, S.; Lawrence, K.; Paton, R. S.; Chmely, S. C.; Nimlos, M.; Foust, T. D.; Beckham, G. T. A Mechanistic Investigation of Acid-Catalyzed Cleavage of Aryl-Ether Linkages: Implications for Lignin Depolymerization in Acidic Environments. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2014**, *2*, 472.

[43] Yokoyama, T. Revisiting the Mechanism of  $\beta$ -O-4 Bond Cleavage During Acidolysis of Lignin. Part 6: A Review. *J. Wood Chem. Tech.* **2014**, *35*, 27.



**Figura 4.6.** Rutas mayoritarias para la acidólisis de la unión  $\beta$ -O-4'.

Curiosamente, el mecanismo de reacción de hidrólisis depende no solo del sustrato, sino que la naturaleza del ácido usado también desempeña un papel fundamental en el resultado de la reacción. Esto se demostró en un estudio experimental de acidólisis de modelos de lignina en disoluciones de agua-dioxano, en el que se favorecía la ruta A si se usaba HCl, o la ruta B en el caso de usarse ácido sulfúrico.<sup>44</sup> Aunque se ha inferido que la base participante en la reacción de eliminación sería una molécula de disolvente, debido a la mayor basicidad de agua y dioxano respecto a los aniones cloruro, bromuro o hidrógeno sulfato, se ha demostrado sin embargo que las bases aniónicas (como cloruro o bromuro) reaccionan mucho más rápido que el agua en la desprotonación de pares iónicos carbocatiónicos.<sup>45, 46</sup> La participación directa de la base conjugada en la reacción de eliminación permitiría así explicar la larga dependencia cinética en función de la naturaleza del ácido.<sup>47</sup>

El tratamiento simple de lignina con ácidos minerales en medio acuoso u orgánico generalmente genera grandes cantidades de material insoluble derivado de reacciones de recondensación, las cuales tienen lugar debido a la formación de aldehídos en la ruta B (**Figura 4.6**). En un estudio reciente en el que se analizaba el mecanismo de hidrólisis de compuestos

[44] Imai, T.; Yokoyama, T.; Matsumoto, Y. Revisiting the Mechanism of  $\beta$ -O-4 Bond Cleavage during Acidolysis of Lignin IV: Dependence of Acidolysis Reaction on the Type of Acid. *J. Wood Sci.* **2011**, *57*, 219.

[45] Thibblin, A. Deprotonation of Ions Pairs in Aqueous Solvent. Competing Bimolecular and Solvolytic Elimination Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2071.

[46] Thibblin, A. Ion Pairs in Solvolysis Reactions. Kinetic Deuterium Isotope Effects for Deprotonation of Carbocation Intermediates in Aqueous Solvent. *J. Phys. Org. Chem.* **1989**, *2*, 15.

[47] Yokoyama, T. Role of Counter Anion in the Chemical Reaction of Wood Components under Acidic Conditions. *Mokuzai Gakkaishi* **2015**, *61*, 217.

modelo C<sub>6</sub>-C<sub>2</sub> y C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> usando cantidades catalíticas de ácido triflico, se comprobó que la transformación *in situ* de estos aldehídos en acetales inhibía la formación de polímeros.<sup>48</sup>

Para comprender este mecanismo de acidólisis se han realizado diversos estudios teórico-computacionales. Janesko utilizó cloruros metálicos como ácidos de Lewis para estudiar la rotura del enlace C<sub>sp3</sub>-O<sub>éter</sub> de dos simples sustratos (2-fenoxietanol y 1-fenil-2-fenoxietanol),<sup>49</sup> en un claro ejemplo de simplificación excesiva,<sup>40</sup> al no considerar sustituyentes críticos como los de los anillos o el grupo CH<sub>2</sub>OH. En un estudio más completo, en el que la variedad de sustratos fue mayor (1-fenil-2-fenoxietanol, 1-fenil-2-fenoxipropano-1,3-diol y dos derivados del mismo con sustituyentes en el grupo fenilo),<sup>42</sup> Sturgeon et ál. demostraron la generación de carbocationes bencílicos en la primera etapa de deshidratación de estos modelos, estabilizados cuando hay un grupo hidroxilo en *para*-, lo que explica la mayor reactividad de estos modelos frente a los que no tienen el grupo *p*-hidroxi, aunque no fueron capaces de encontrar los estados de transición corespondientes a dicha etapa.

---

[48] Deuss, P. J.; Scott, M.; Tran, F.; Westwood, N. J.; de Vries, J. G.; Barta, K. Aromatic Monomers by *in Situ* Conversion of Reactive Intermediates in the Acid-Catalyzed Depolymerization of Lignin. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7456.

[49] Janesko, B. G. Acid-Catalyzed Hydrolysis of Lignin β-O-4 Linkages in Ionic Liquid Solvents: a Computational Mechanistic Study. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 5423.

[40] Lahive, C. W.; Deuss, P. J.; Lancefield, C. S.; Sun, Z.; Cordes, D. B.; Young, C. M.; Tran, F.; Slawin, A. M. Z.; de Vries, J. G.; Kamer, P. C. J.; Westwood, N. J.; Barta, K. Advanced Model Compounds for Understanding Acid-Catalyzed Lignin Depolymerization: Identification of Renewable Aromatics and a Lignin-Derived Solvent. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8900.

[42] Sturgeon, M. R.; Kim, S.; Lawrence, K.; Paton, R. S.; Chmely, S. C.; Nimlos, M.; Foust, T. D.; Beckham, G. T. A Mechanistic Investigation of Acid-Catalyzed Cleavage of Aryl-Ether Linkages: Implications for Lignin Depolymerization in Acidic Environments. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2014**, *2*, 472.

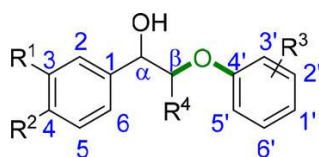


## 4.2. Metodología

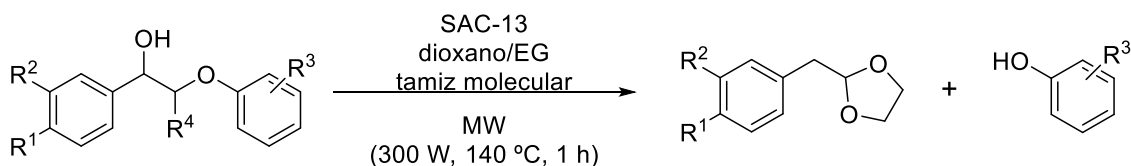
### 4.2.1. Parte experimental

Los compuestos hidrolizados experimentalmente por el grupo de investigación fueron derivados del 2-fenoxi-1-feniletanol (identificados a partir de aquí como modelos de lignina **tipo 1**) y del 1-fenil-2-fenoxipropano-1,3-diol (modelos de lignina **tipo 2**), con distintos sustituyentes en el anillo aromático (**Tabla 4.2**). Los modelos se identifican mediante un número (**1-4** para los modelos; **5-12** para los productos de reacción) y dos letras (una para los productos producidos tras la rotura del enlace) indicando la sustitución en los grupos fenilo (la primera para el anillo unido al carbono  $\alpha$  y la segunda para el formante del enlace  $\beta$ -O-4'): **n**, no-sustituido; **d**, 3,4-dimetoxi; **e**, 3-etoxi-4-metoxi; **h**, 4-hidroxi; **o** (de *orto*), 3'-metoxi; **p** (de *para*), 1'-metoxi; **m** (de *meta*), 2'-metil). Además, los derivados **3eo** y **4eo** (con ligeras modificaciones en el grupo CH<sub>2</sub>OH) fueron sintetizados para analizar el efecto del sustituyente en  $\gamma$ .

**Tabla 4.2.** Sustratos estudiados experimentalmente.



Modelo de lignina	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<b>1no</b>	H	H	3'-OMe	H
<b>1np</b>	H	H	1'-OMe	H
<b>1nm</b>	H	H	2'-Me	H
<b>1do</b>	OMe	OMe	3'-OMe	H
<b>1dm</b>	OMe	OMe	2'-Me	H
<b>2no</b>	H	H	3'-OMe	CH <sub>2</sub> OH
<b>2eo</b>	OMe	OEt	3'-OMe	CH <sub>2</sub> OH
<b>2em</b>	OMe	OEt	2'-Me	CH <sub>2</sub> OH
<b>3eo</b>	OMe	OEt	3'-OMe	CH <sub>2</sub> OAc



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, MeO, EtO  
 R<sup>3</sup> = *o*-MeO, *m*-Me  
 R<sup>4</sup> = H, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OAc, COOMe

**Figura 4.7.** Esquema general de la reacción de acidólisis de compuestos modelos de lignina llevada a cabo en este trabajo.

Las reacciones se llevaron a cabo con activación por microondas (300W), manteniendo la temperatura constante a 140 °C durante 1 h. Además de dioxano como disolvente y etilenglicol para atrapar los aldehídos generados en la reacción, de acuerdo a la literatura,<sup>40,48</sup> a la mezcla de reacción se le añadió tamiz molecular (4 Å). Por último, se utilizó como catalizador heterogéneo análogo al ácido triflico<sup>48</sup> Nafion SAC-13 (composite de Nafion-gel de sílice,<sup>50</sup> 13 % en peso de Nafion, 0.17 mmol de grupos sulfónicos por gramo),<sup>51</sup> a dos cargas catalíticas distintas, 1 % y 10 % (moles).

## 4.2.2. Metodología teórico-computacional

Para racionalizar los resultados experimentales, se realizó el presente estudio teórico haciendo especial hincapié en la obtención de los estados de transición más representativos de las rutas estudiadas, inéditos hasta la fecha. Además del estudio mediante M06-2X/6-311++G(d,p) de las dos rutas mayoritarias conocidas, se propuso un tercer mecanismo consistente con la distribución de productos experimental.

Asimismo, los sustratos estudiados fueron elegidos para estudiar extensamente el efecto de tres sustituyentes críticos y determinantes de la reactividad de este tipo de modelos (**Tabla 4.3**), a saber: el grupo hidroxilo en *para* del anillo unido al carbono  $\alpha$ , como sustituyente donador de electrones más sencillo y representativo ( $R^2$ ), ya utilizado en otros estudios;<sup>42,52</sup> el grupo *orto*-(3')-metoxi (es decir, del anillo unido al O) ( $R^3$ ), para intentar reproducir la reactividad de unidades guayacilo o siringilo; y el grupo  $CH_2OH$  ( $R^4$ ).

Por último, solo se discuten las conformaciones más estables de cada estructura, de acuerdo al principio de Curtin-Hammett, ya que las rotaciones alrededor de enlaces simples tienen barreras de activación pequeñas.

---

[40] Lahive, C. W.; Deuss, P. J.; Lancefield, C. S.; Sun, Z.; Cordes, D. B.; Young, C. M.; Tran, F.; Slawin, A. M. Z.; de Vries, J. G.; Kamer, P. C. J.; Westwood, N. J.; Barta, K. Advanced Model Compounds for Understanding Acid-Catalyzed Lignin Depolymerization: Identification of Renewable Aromatics and a Lignin-Derived Solvent. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8900.

[48] Deuss, P. J.; Scott, M.; Tran, F.; Westwood, N. J.; de Vries, J. G.; Barta, K. Aromatic Monomers by in Situ Conversion of Reactive Intermediates in the Acid-Catalyzed Depolymerization of Lignin. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7456.

[50] Harmer, M. A.; Farneth, W. E.; Sun, Q. High Surface Area Nafion Resin/Silica Nanocomposites: A New Class of Solid Acid Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7708.

[51] 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.

[42] Sturgeon, M. R.; Kim, S.; Lawrence, K.; Paton, R. S.; Chmely, S. C.; Nimlos, M.; Foust, T. D.; Beckham, G. T. A Mechanistic Investigation of Acid-Catalyzed Cleavage of Aryl-Ether Linkages: Implications for Lignin Depolymerization in Acidic Environments. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2014**, *2*, 472.

[52] Parthasarathi, R.; Romero, R. A.; Redondo, A.; Gnanakaran, S. Theoretical Study of the Remarkably Diverse Linkages in Lignin. *J. Phys. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 2660.

**Tabla 4.3.** Sustratos estudiados teóricamente.

Modelo de lignina	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<b>1nn</b>	H	H	H	H
<b>1no</b>	H	H	3'-OMe	H
<b>1hn</b>	H	OH	H	H
<b>1ho</b>	H	OH	3'-OMe	H
<b>2nn</b>	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH
<b>2no</b>	H	H	3'-OMe	CH <sub>2</sub> OH
<b>2hn</b>	H	OH	H	CH <sub>2</sub> OH
<b>2ho</b>	H	OH	3'-OMe	CH <sub>2</sub> OH

### 4.3. Resultados y discusión

En la **Figura 4.8** se recogen todos los mecanismos estudiados en el presente estudio. Otros mecanismos alternativos tales como reacciones homolíticas<sup>53</sup> o retro-eno<sup>54</sup> no se han tenido en cuenta debido a las prohibitivas barreras de activación.

Todos los modelos estudiados reproducen una serie de comportamientos o tendencias que pueden ser comentados en conjunto. Por ejemplo, todos los modelos carentes del grupo 3'-metoxi muestran un enlace de hidrógeno intramolecular (O–H···OAr), de acuerdo con cálculos previos mediante M06-2X/6-311++G(d,p)/M06-2X/6-31G(d) para el modelo **1nn** (**Figura 4.9.a**).<sup>42</sup> En cambio, los modelos que sí muestran esta funcionalidad (3'-metoxi), tienen un enlace de hidrógeno intramolecular bifurcado<sup>55</sup> (que implica una interacción de tres centros entre el hidrógeno alcohólico y ambos oxígenos etéreos), consistente con estudios de difracción de rayos X de otros compuestos modelo de lignina exhibientes de esta funcionalidad (**Figura 4.9.b**);<sup>56-60</sup> aunque curiosamente no coincidente con un estudio similar en el que no se encontró dicho enlace de hidrógeno mediante M06-2X/6-311++G(d,p)/M06-2X/6-31G(d) para el modelo **1no**.<sup>61</sup> En concreto, este enlace de hidrógeno bifurcado calculado permite confiar en los cálculos en fase gas realizados, con las lógicas diferencias energéticas al compararse con datos extraídos de experimentos realizados en disolución.

---

[53] Chen, L.; Ye, X.; Luo, F.; Shao, J.; Lu, Q.; Fang, Y.; Wang, X.; Chen, H. Pyrolysis Mechanism of  $\beta$ -O-4 Type Lignin Model Dimer. *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **2015**, *115*, 103.

[54] Choi, Y. S.; Singh, R.; Zhang, J.; Balasubramanian, G.; Sturgeon, M. R.; Katahira, R.; Chupka, G.; Beckham, G. T.; Shanks, B. H. Pyrolysis Reaction Networks for Lignin Model Compounds: Unraveling Thermal Deconstruction of  $\beta$ -O-4 and  $\alpha$ -O-4 Compounds. *Green Chem.* **2016**, *18*, 1762.

[42] Sturgeon, M. R.; Kim, S.; Lawrence, K.; Paton, R. S.; Chmely, S. C.; Nimlos, M.; Foust, T. D.; Beckham, G. T. A Mechanistic Investigation of Acid-Catalyzed Cleavage of Aryl-Ether Linkages: Implications for Lignin Depolymerization in Acidic Environments. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2014**, *2*, 472.

[55] Steiner, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 48.

[56] Stomberg, R.; Hauteville, M.; Lundquist, K. Studies on Lignin Model Compounds of the  $\beta$ -O-4 Type - Crystal Structures of *threo*-1-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-2-(2-methoxyphenoxy)-1,3-propanediol and 3-Hydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-2-(2-methoxyphenoxy)-1-propanone Methanol (1/1). *Acta Chem. Scand. B* **1988**, *42*, 697.

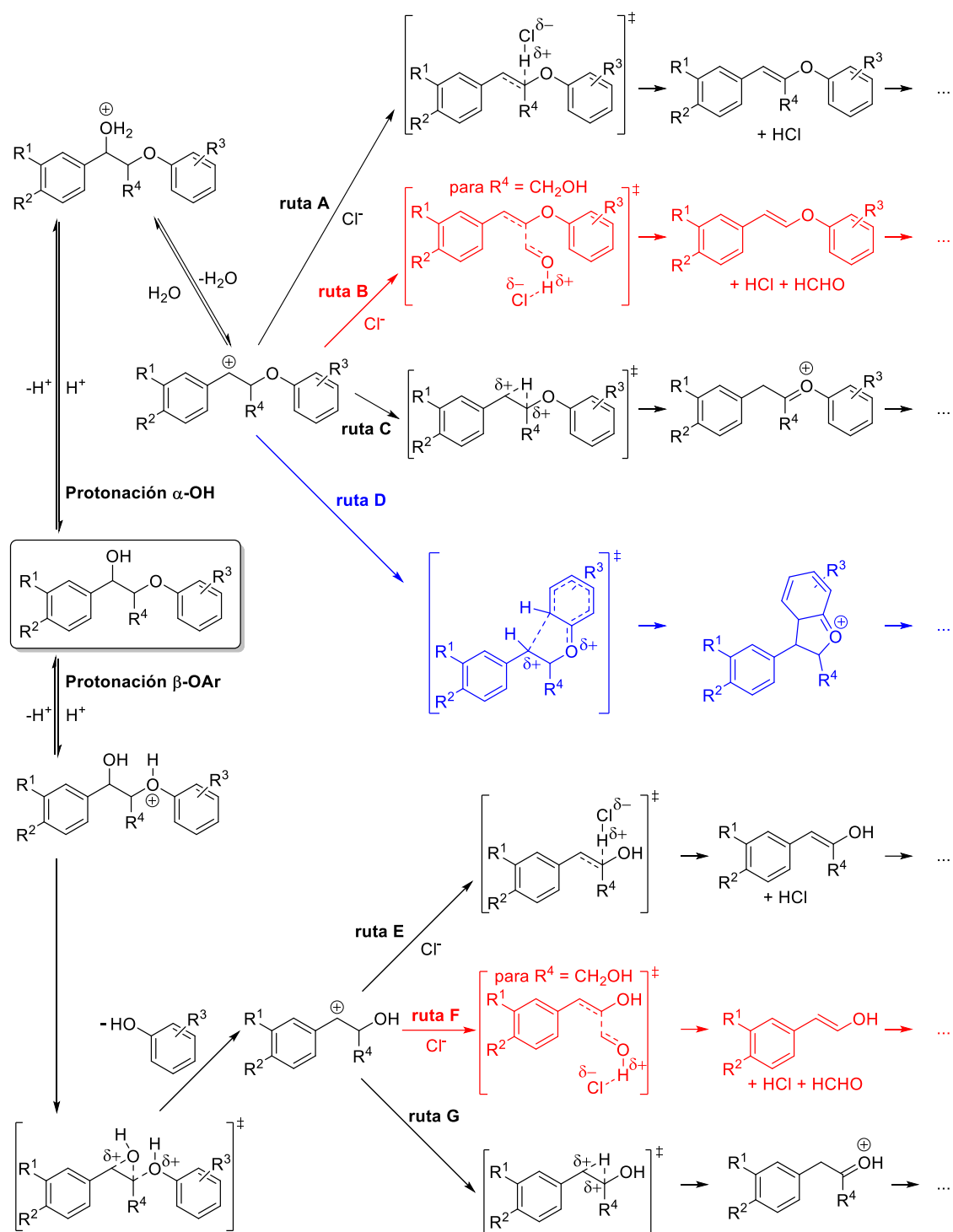
[57] Langer, V.; Li, S.; Lundquist, K. *erythro*-2-(2,6-Dimethoxyphenoxy)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-1,3-propanediol. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2002**, *58*, o42.

[58] Langer, V.; Lundquist, K.; Stomberg, R.; von Unge, S. *threo*-2-(2,6-Dimethoxyphenoxy)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,3-propanediol. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2002**, *58*, o90.

[59] Lundquist, K.; Li, S.; Langer, V. *threo*-2-(2,6-Dimethoxyphenoxy)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)propane-1,3-diol: a Conformational Study. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2005**, *61*, o256.

[60] Langer, V.; Lundquist, K.; Miksche, G. E. *erythro*-2-(2,6-Dimethoxy-4-methylphenoxy)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-propane-1,3-diol. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2005**, *61*, o1001.

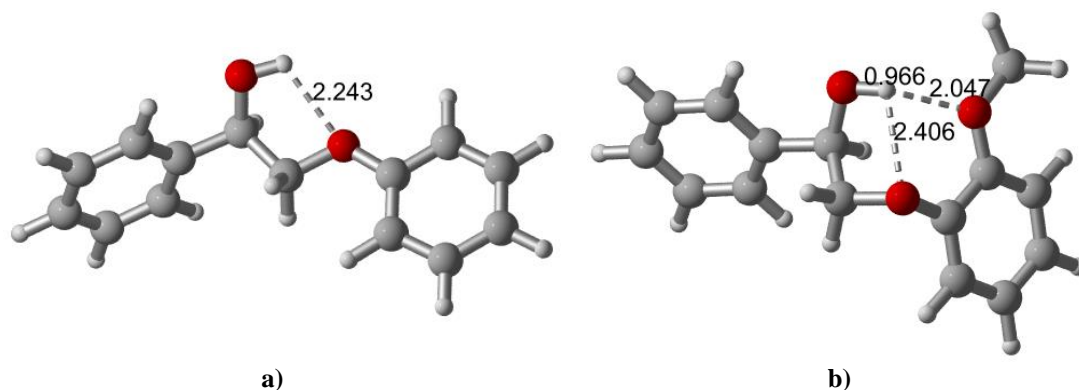
[61] Kim, S.; Chmely, S. C.; Nimlos, M. R.; Bomble, Y. J.; Foust, T. D.; Paton, R. S.; Beckham, G. T. Computational Study of Bond Dissociation Enthalpies for a Large Range of Native and Modified Lignins. *J. Phys. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 2846.



**Figura 4.8.** Primeros pasos de las rutas calculadas para la acidólisis de un modelo general de lignina. Todas ellas dan lugar a cetonas de Hibbert excepto las marcadas en rojo (que comprenden la pérdida de formaldehído) o en azul (que generan derivados cumaránicos).

Para los compuestos modelo de lignina **tipo 2** existen dos tipos de diastereoisómeros en función de la configuración relativa de los carbonos  $\alpha$  y  $\beta$  ( $C_\alpha$  y  $C_\beta$ ): *eritro* y *treo*. En este trabajo se han contemplado ambos diastereómeros, de manera análoga a lo realizado en un estudio de modelización molecular del dímero  $\beta$ -O-4' del guaiacol; y las energías relativas calculadas muestran una ligera preferencia por el estereoisómero *eritro* (variando entre los  $4.5 \text{ kJ mol}^{-1}$  para

el compuesto **2nn** y los 13.2 kJ mol<sup>-1</sup> para el **2no**). Esta preferencia, aunque menor (0.6 kJ mol<sup>-1</sup>), también se ha observado experimentalmente en modelos de lignina con un reflujo de 0.2 M de HCl en disoluciones de dioxano-agua (9:1),<sup>62</sup> lo que corrobora nuevamente la fiabilidad de los cálculos en fase gas, ya que una diferencia de 12.6 kJ mol<sup>-1</sup> es perfectamente aceptable y asumible al comparar un sistema en fase gas con el complejo sistema real en disolución.



**Figura 4.9.** a) Estructura del compuesto modelo **1nn** mostrando el enlace de hidrógeno intramolecular O–H···OAr. b) Estructura del compuesto modelo **1no** mostrando el enlace de hidrógeno intramolecular bifurcado. Distancias en Å.

En medio ácido, en los compuestos modelo se protonarán tanto el grupo hidroxilo en  $\alpha$  ( $\alpha$ -OH) como el O del grupo éter ( $\beta$ -OAr); de hecho, ambas formas protonadas se encuentran en equilibrio, siendo favorable la protonación del grupo  $\alpha$ -OH en la mayoría de los casos excepto para **1nn** y **1hn**. La preferencia por la protonación de  $\alpha$ -OH es consistente con los valores de  $pK_a$  de formas protonadas de compuestos relacionados similares (alcohol bencílico:  $-2.81$ ;<sup>63</sup> anisol:  $-6.54$ ).<sup>64</sup>

Posteriormente, la forma protonada en  $\alpha$ -OH puede deshidratarse con la consiguiente formación de un carbocatión bencílico a través de una reacción endérgica (variando entre los 3.7 kJ mol<sup>-1</sup> para los compuestos más reactivos hasta los 80.5 kJ mol<sup>-1</sup>). Este tipo de carbocationes desempeñan un papel fundamental en reacciones de acidólisis de modelos de lignina con uniones  $\alpha$ -O-4'<sup>65</sup> y  $\beta$ -O-4'<sup>66</sup>; su estabilidad afecta fundamentalmente a la velocidad de reacción, como

[62] Brunow, G.; Karlsson, O.; Lundquist, K.; Sipilä, J. On the Distribution of the Diastereomers of the Structural Elements in Lignins: The Steric Course of Reactions Mimicking Lignin Biosynthesis. *Wood Sci. Technol.* **1993**, *27*, 281.

[63] Korpela, J.; Virtanen, P. O. I.; Pedersen, C.; Norin, T. The Protonation of Benzyl Alcohol in Aqueous Sulfuric Acid. *Acta Chem. Scand.* **1968**, *22*, 2386.

[64] Arnett, E. M.; Wu, C. Y. Stereoelectronic Effects on Organic Bases. II. Base Strengths of the Phenolic Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5660.

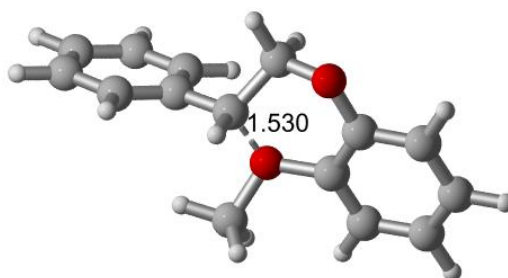
[65] Pelzer, A. W.; Sturgeon, M. R.; Yanez, A. J.; Chupka, G.; O'Brien, M. H.; Katahira, R.; Cortright, R. D.; Woods, L.; Beckham, G. T.; Broadbelt, L. J. Acidolysis of  $\alpha$ -O-4' Aryl-Ether Bonds in Lignin Model Compounds: A Modeling and Experimental Study. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2015**, *3*, 1339.

[66] Shioya, T.; Akiyama, T.; Yokoyama, T.; Matsumoto, Y. Formation Rate of Benzyl Cation Intermediate from *p*-Hydroxyphenyl, Guaiacyl, or Syringyl Nucleus in Acidolysis of Lignin. *J. Wood Chem. Technol.* **2017**, *37*, 75.

[42] Sturgeon, M. R.; Kim, S.; Lawrence, K.; Paton, R. S.; Chmely, S. C.; Nimlos, M.; Foust, T. D.; Beckham, G. T. A Mechanistic Investigation of Acid-Catalyzed Cleavage of Aryl-Ether Linkages: Implications for Lignin Depolymerization in Acidic Environments. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2014**, *2*, 472.

demonstraron Sturgeon et ál. ya que esta era dos órdenes de magnitud mayor al estabilizarse dicho carbocatión con sustituyentes electrodonadores.<sup>42</sup> Este estudio sigue corroborando esta hipótesis ya que el compuesto **1hn** (modelo más sencillo con grupo hidroxilo en *para* del grupo C-Aril) es el que teóricamente muestra una energía endergónica de deshidratación menor (lo que implica el carbocatión más estable relativo a la forma protonada anterior), siendo efectivamente el modelo más reactivo experimentalmente (su análogo sería el **1dm**, al 1 % de catalizador) solo superado por **2eo**.

Además, curiosamente, todos los carbocationes derivados de los compuestos modelo con grupos *orto*-(3')-metoxi muestran coordinación entre dicho grupo y el átomo de carbono benfílico (**Figura 4.10**). Este mecanismo de asistencia anquimérica de un grupo *orto*-metoxifenilo es formalmente análogo al encontrado en la reacción S<sub>N</sub>2 intramolecular del cloruro de 2-(2-metoxifenil)etilo, de acuerdo a estudios tanto experimentales<sup>67</sup> como teóricos.<sup>68</sup> Sin embargo, los modelos ya estabilizados por resonancia de los 4-hidroxi (R<sup>2</sup> = OH) muestran menor estabilización por asistencia anquimérica, de acuerdo a las distancias de enlace C···O (**Tabla 4.4**); lo que concuerda con que la magnitud de la asistencia anquimérica dependa de la deficiencia electrónica del carbocatión.<sup>69</sup>



**Figura 4.10.** Estructura del carbocatión benfílico derivado del compuesto modelo **1no** mostrando asistencia anquimérica. Distancia en Å.

**Tabla 4.4.** Distancias de enlace C···O para los modelos que presentan asistencia anquimérica.

Modelo de lignina	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	r (C···O) (Å)
<b>1no (18no)</b>	H	3'-OMe	1.530
<b>1ho (18ho)</b>	OH	3'-OMe	1.545
<b>2no (like) (19no)</b>	H	3'-OMe	1.525
<b>2no (unlike) (19no)</b>	H	3'-OMe	1.535
<b>2ho (like) (19ho)</b>	OH	3'-OMe	1.536
<b>2ho (unlike) (19ho)</b>	OH	3'-OMe	1.550

[67] Domínguez, R. M.; Rotinov, A.; Hernández, J. A.; Martín, A. I.; Medina, J. D.; Chuchani, G. Kinetics and Mechanism of Elimination of Methoxyphenethyl Chlorides in the Gas Phase. *React. Kinet. Catal. Lett.* **1987**, *33*, 285.

[68] Brusco, Y.; Berroteran, N.; Loroño, M.; Córdova, T.; Chuchani, G. Theoretical Calculations for Neighboring Group Participation in Gas-Phase Elimination Kinetics of 2-Hydroxyphenethyl Chloride and 2-Methoxyphenethyl Chloride. *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, *22*, 1022.

[69] Lambert, J. B.; Mark, H. W.; Holcomb, A. G.; Magyar, E. S. Inductive Enhancement of Neighboring Group Participation. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 317.

La presencia de asistencia anquimérica del *o*-metoxi es coherente con la significativa estereoespecificidad (73:27) observada en la acidólisis de algunos modelos de lignina  $\alpha$ -éter derivados, donde la inversión de configuración debería considerarse como la mayor característica estereoquímica.<sup>70</sup> Por tanto, como ya se ha apuntado a lo largo de este Capítulo, debido a la asistencia anquimérica del *o*-metoxi, los modelos sin este grupo<sup>71</sup> no pueden representar satisfactoriamente el comportamiento de unidades guayacilo o siringilo.<sup>40</sup> Los resultados experimentales obtenidos por el grupo de investigación también respaldan que la estabilización del carbocatión y por consiguiente el aumento de la velocidad de reacción sean debidos a este mecanismo de asistencia anquimérica del *o*-metoxi, ya que al comparar la reactividad de los modelos **1no**, **1np** y **1nm**; se comprobó que el más reactivo fue el **1no** mientras que el **1nm** fue el más inerte. El compuesto **1np** tuvo un comportamiento intermedio, indicando que la mayor activación del *o*-metoxi no puede ser debida únicamente a un efecto de resonancia.

Los tres pasos hasta ahora descritos (la protonación de los grupos  $\alpha$ -OH y  $\beta$ -OAr, así como la deshidratación de la forma protonada en  $\alpha$ -OH) son reversibles y se encuentran en equilibrio termodinámico, como fue demostrado por Ito et ál. en un estudio experimental de la acidólisis de un modelo de lignina C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> con unión  $\beta$ -O-4'.<sup>72</sup> En ese estudio se concluye que el paso primer paso irreversible y limitante de la velocidad se trata de la rotura del enlace C $\beta$ -H, con la consiguiente formación del éter enólico, ya que a partir de este intermedio la energía de reacción es globalmente exergónica. A partir de la formación del carbocatión bencílico hay 2 posibles mecanismos para la rotura de ese enlace C $\beta$ -H: la abstracción del hidrógeno en C $\beta$  por una base para generar el mencionado éter enólico (**Figura 4.8**, ruta A) o una trasposición de hidrógeno que da lugar a un ión carboxonio (**Figura 4.8**, ruta C).

Además de estas dos primeras rutas irreversibles, donde en la ruta A (y B) se ha modelizado la base con un anión cloruro, existen otros dos mecanismos posibles a partir del carbocatión bencílico. En la ruta B (solo posible para reacciones de los modelos de lignina **tipo 2**) se produce la abstracción del hidrógeno alcohólico del grupo  $\gamma$ -CH<sub>2</sub>OH lo que provoca la pérdida de una molécula de formaldehído a través de una reacción de retro-Prins, que genera a su

[70] Ohi, H.; Kishino, M. Acid Hydrolysis Kinetics and Identification of Erythro and Threo  $\alpha$ -Ethyl Ether Derivatives of Non-Phenolic Arylglycerol- $\beta$ -Syringyl Ether Lignin Model Compounds. *Holzforschung* **2005**, *59*, 497.

[71] Lui, M. Y.; Chan, B.; Yuen, A. K. L.; Masters, A. F.; Montoya, A.; Maschmeyer, T. Unravelling Some of the Key Transformations in the Hydrothermal Liquefaction of Lignin. *Chem. Sus. Chem.* **2017**, *10*, 2140.

[40] Lahive, C. W.; Deuss, P. J.; Lancefield, C. S.; Sun, Z.; Cordes, D. B.; Young, C. M.; Tran, F.; Slawin, A. M. Z.; de Vries, J. G.; Kamer, P. C. J.; Westwood, N. J.; Barta, K. Advanced Model Compounds for Understanding Acid-Catalyzed Lignin Depolymerization: Identification of Renewable Aromatics and a Lignin-Derived Solvent. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8900.

[72] Ito, H.; Imai, T.; Lundquist, K.; Yokoyama, T.; Matsumoto, Y. Revisiting the Mechanism of  $\beta$ -O-4 Bond Cleavage During Acidolysis of Lignin. Part 3: Search for the Rate-Determining Step of a Non-Phenolic C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> Type Model Compound. *J. Wood Chem. Technol.* **2011**, *31*, 172.



vez un éter enólico sin el átomo de carbono en  $\gamma$ . Por último, la ruta D describe una alquilación tipo Friedel-Crafts intramolecular que da lugar a derivados cumaránicos.

Por otro lado, la forma protonada de  $\beta$ -OAr podría perder de forma irreversible una molécula de fenol, aunque en ningún caso se ha conseguido localizar el mínimo de energía que correspondería al correspondiente carbocatión en  $\beta$ . De hecho, a la vez que se produce la salida del fenol se da la migración  $\alpha \rightarrow \beta$  del grupo OH, a través de un mecanismo que puede considerarse formalmente como una  $S_N2$  intramolecular. Obviamente, este carbocatión en  $\alpha$  es químicamente muy similar al carbocatión bencílico generado en la etapa ya descrita de deshidratación, aunque en este caso el único efecto estabilizante será debido al grupo *p*-hidroxi ( $R^2 = OH$ ). A partir de aquí pueden darse tres posibles mecanismos: la eliminación del protón en  $\beta$  (ruta E), pérdida de formaldehído a través de la reacción de retro-Prins (ruta F, solo para los modelos de lignina **tipo 2**), o la trasposición de hidrógeno (ruta G). Lógicamente, la reacción tipo Friedel-Crafts es imposible en este caso.

De acuerdo al principio de Curtin-Hammet, la distribución de productos depende de las diferencias en energía libre de los estados de transición de los primeros pasos irreversibles de cada ruta alternativa. Así, las energías libres de Gibbs relativas para cada paso irreversible (rutas A-D y pérdida de fenol) se muestran a continuación (**Tabla 4.5**):

Como se puede observar, las energías de los TSs correspondientes a las rutas A y B son significativamente más bajas que el resto (entre 400-500 kJ mol<sup>-1</sup>), debido al modelo de base utilizado, el anión cloruro, que provoca una sobreestabilización coulombiana con el resto de la estructura, cargada positivamente. Curiosamente, se ha demostrado en estudios de acidólisis de modelos de lignina que, efectivamente, usar HCl o HBr induce experimentalmente la rotura de la unión  $\beta$ -O-4' a través de la ruta A.

**Tabla 4.5.** Energías relativas libres de Gibbs para cada TS correspondiente al primer paso irreversible para distintas rutas mecanísticas (kJ mol<sup>-1</sup>).

Modelo de lignina	Ruta A	Ruta B	Ruta C	Ruta D	Pérdida ArOH
<b>1nn</b>	0.0	-	423.5	406.1	468.9
<b>1no</b>	0.0	-	398.3	406.0	446.4
<b>1hn</b>	0.0	-	434.0	410.1	491.5
<b>1ho</b>	0.0	-	408.7	406.0	466.9
<b>2nn</b>	0.1	0.0	456.2	417.1	463.1
<b>2no</b>	0.0	12.1	439.3	426.1	446.3
<b>2hn</b>	6.6	0.0	449.9	429.5	469.4
<b>2ho</b>	15.5	0.0	446.2	407.6	470.0

Como ya se ha dicho, la ruta B no es posible para los modelos de lignina **tipo 1**. Entre las otras, la ruta D (alquilación tipo Friedel-Crafts) es prácticamente insensible a los cambios en los

sustituyentes, aunque teóricamente es la siguiente ruta energéticamente favorable después de las rutas A y B (excepto para el modelo **1no**). Experimentalmente solo se da para carbocationes estabilizados por el grupo 4-hidroxi ( $R^2 = OH$ ) y generalmente en los modelos sin el grupo *orto* 3'-metoxi, ya que el único modelo con este grupo en generar derivados cumaránicos es el **2eo**. Tanto la trasposición de hidrógeno (Ruta C) como la pérdida de fenol, se ven en cambio claramente afectadas por estos sustituyentes. Por un lado, el grupo 3'-metoxi favorece ambos mecanismos, la trasposición del hidrógeno presumiblemente debido a una interacción electrostática entre el grupo metoxi con el hidrógeno migrante; la pérdida del fenol a través de un enlace de hidrógeno estabilizante  $OH \cdots OMe$ . Por otro lado, el grupo 4-hidroxi parece desestabilizar los correspondientes TSs, lo que se traduce en un aumento de la preferencia por la ruta A. Estos resultados están en concordancia con la alta reactividad experimental del modelo **1no**. Por último, dado que los TSs para la pérdida de fenol son los más altos en energía, se puede deducir que este se forma a través de las rutas A y C, lo que concuerda además con los intermedios olefínicos detectados experimentalmente.

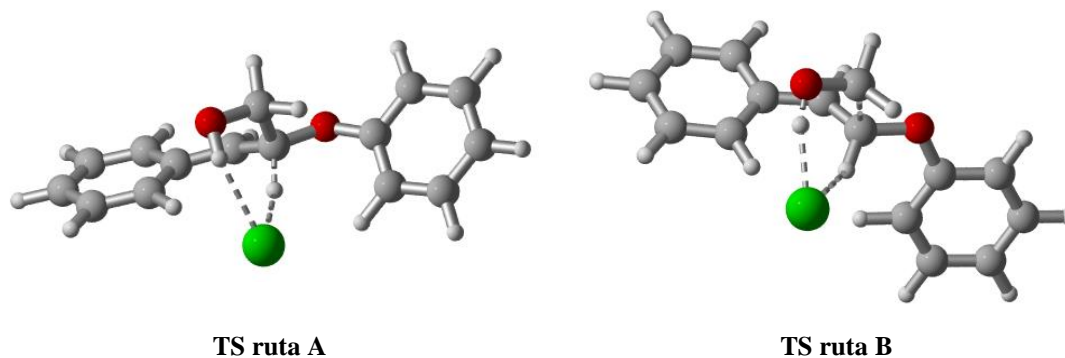
Los resultados para los modelos de lignina **tipo 2** permiten esclarecer los mecanismos de formación de los intermedios olefínicos detectados experimentalmente: la ruta A mantiene la estructura propanoide  $C_6-C_3$  mientras que la B implica la pérdida de formaldehído ya descrita. La salida de esta molécula fue confirmada experimentalmente en la acidólisis de **2eo** al usar glicerol en vez de etilenglicol, al detectar posteriormente la presencia de glicerol formal (el acetal del glicerol) en el medio. La formación de formaldehído ya había sido detectada además en estudios previos.<sup>73,74</sup> Los TSs de ambas rutas tienen energías relativas prácticamente idénticas para **2nn**, siendo favorable la B, así como para los modelos **2hn** y **2ho**. Nuevamente, el patrón **no** es el más reactivo teóricamente para las rutas A, C y la pérdida de fenol, siendo superado en la ruta D por los modelos **2nn** y **2ho**. Esto sigue en concordancia con los resultados experimentales, ya que los modelos más reactivos y que generan una mayor cantidad de fenol son el **1no** y el **2eo** (análogo experimental del **2ho**).

El papel del grupo  $CH_2OH$  en los modelos de lignina **tipo 2** parece desestabilizar todos los TSs relativos a las rutas C, D y de la pérdida del fenol respecto a sus análogos de **tipo 1**, lo que de nuevo implica una mayor preferencia por las otras 2 rutas. Este resultado puede explicarse debido a la existencia en los TSs de las rutas A y B de sendos enlaces de hidrógeno entre el anión cloruro y los hidrógenos del grupo  $CH_2OH$  y del  $C_\beta$ , tal y como se muestra en la **Figura 4.11**.

---

[73] Lundquist, K.; Ericsson, L. Acid Degradation of Lignin. III. Formation of Formaldehyde. *Acta Chem. Scand.* **1970**, *24*, 3681.

[74] Wan, G.; Frazier, C. E. Lignin Acidolysis Predicts Formaldehyde Generation in Pine Wood. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5*, 4830.



**Figura 4.11.** Estructuras de los respectivos estados de transición para la abstracción del C $\beta$ -H (ruta A) y la pérdida de formaldehído (ruta B) para el modelo **2nn**.

La participación de la base conjugada del ácido en el paso limitante es consistente con resultados experimentales que indicaban la participación del anión bromuro en el mecanismo de la reacción de acidólisis catalizada por HBr.<sup>75</sup> Estas interacciones por enlace de hidrógeno entre la base conjugada y los sustituyentes ya mencionados permiten explicar la dependencia del mecanismo en función de la naturaleza del ácido, para la cual no se había establecido una justificación convincente hasta la fecha.<sup>43</sup> Además, también explican porque la sustitución de este grupo en los modelos experimentales **3eo** y **4eo**, conduce a una disminución tanto de la conversión como del rendimiento fenólico. Conviene indicar que la falta de discriminación de nuestro modelo de base entre ambas rutas se debe probablemente al haber realizado los cálculos en fase gas y no haber tenido en cuenta la esfera de solvatación real del anión cloruro en disolución.

Por último, ya se ha comentado que el carbocatión bencílico formado tras la pérdida de fenol era muy similar en reactividad al formado tras la etapa de deshidratación, y que lógicamente se estabiliza mediante el sustituyente 4-hidroxi, siendo irrelevante la sustitución del grupo ariloxi para este mecanismo (**Tabla 4.6**). Sin embargo, este sustituyente tiene un efecto desestabilizante en las rutas posteriores a la salida del fenol (rutas E a G), así como el grupo CH<sub>2</sub>OH. Asimismo, la ruta F (que implica la pérdida de formaldehído) en estos casos si se encuentra desfavorecida para los dos modelos en los que puede darse (**2n-** y **2h-**).

[75] Imai, T.; Yokoyama, T.; Matsumoto, Y. Revisiting the Mechanism of  $\beta$ -O-4 Bond Cleavage During Acidolysis of Lignin: Part 5: On the Characteristics of Acidolysis Using Hydrobromic Acid. *J. Wood Chem. Tech.* **2012**, *32*, 165.

[43] Yokoyama, T. Revisiting the Mechanism of  $\beta$ -O-4 Bond Cleavage During Acidolysis of Lignin. Part 6: A Review. *J. Wood Chem. Tech.* **2014**, *35*, 27.

**Tabla 4.6.** Energías relativas libres de Gibbs para cada TS correspondiente al primer paso irreversible tras la pérdida de fenol ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ).

Modelo de lignina	Ruta E	Ruta F	Ruta G
<b>1n-</b>	0.0	-	428.5
<b>1h-</b>	0.0	-	432.1
<b>2n-</b>	0.0	6.7	458.1
<b>2h-</b>	0.0	14.4	462.7

## 4.4. Conclusiones

Es posible racionalizar la reactividad de compuestos modelo de lignina con unión  $\beta$ -O-4', así como la distribución de productos, en base a dos factores, principalmente:

La estabilidad del carbocatión bencílico formado en la etapa endergónica de deshidratación, que se encuentra en equilibrio con ambas formas protonadas de los grupos  $\alpha$ -OH y  $\beta$ -OAr, y que se estabiliza con sustituyentes electrodonadores ( $R^2 = OH$ ) y/o a través de la asistencia anquimérica observada cuando  $R^3 = OMe$ . La estabilización por resonancia es de mayor magnitud, lo que afecta fundamentalmente a la velocidad de reacción, y debido a que genera carbocationes menos electrodeficientes, cuando concurre con el mecanismo de asistencia anquimérica la estabilización a través del último es menor. Aun así, la estabilidad por asistencia anquimérica de los modelos con *o*-3'-metoxi genera los mayores rendimientos fenólicos (en estos casos, guaiacólicos).

El grupo  $CH_2OH$  aumenta la preferencia por la ruta A (abstracción del hidrógeno en  $C_\beta$ ) (o B (pérdida de formaldehído) cuando  $R^4 = CH_2OH$ , según el modelo), desestabilizando las otras rutas alternativas, debido a la formación de un enlace de hidrógeno entre el  $C_\beta$ -H (y  $CH_2OH$  cuando  $R^4 = CH_2OH$ ) y el modelo de base utilizado (el anión  $Cl^-$ ). Esto permite inferir que los derivados fenólicos se forman a partir de las reacciones de hidrólisis de las rutas A a C, lo que se sustenta además por los intermedios olefínicos detectados; así como explicar la altísima dependencia del mecanismo en función de la naturaleza del ácido.

Este estudio ha sido publicado en la revista *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*.<sup>76</sup>

---

[76] Fraile, J. M.; García, J. I.; Hormigón, Z.; Mayoral, J. A.; Saavedra, C. J.; Salvatella, L. Role of Substituents in the Solid Acid-Catalyzed Cleavage of the  $\beta$ -O-4 Linkage in Lignin Models. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 1837.



## ***5. CONCLUSIONS***





This Ph.D. Thesis has thoroughly covered the theoretical study of 5 different catalyzed reactions of valorization of renewable raw materials, grouped by the nature of the aforementioned feedstock. This study has allowed to extract several conclusions from it, which are summarized in this section of the dissertation. These conclusions are presented below:

1. Transformation Mechanism of C=C Double Bonds of Fatty Acid Esters Chains:
  - A. Copper-Catalyzed Cyclopropanation Reaction of Unsaturated Fatty Acid Models:
    - The reaction mechanism of the copper-catalyzed cyclopropanation reaction of olefins by diazocompounds has been successfully studied by means of two different methods (M06-2X and O3LYP), which differ at some points of the mechanism but coincide on correctly describing the rate limiting step of the reaction, which consists on the formation of a copper-carbene complex with the concomitant extrusion of a dinitrogen molecule.
    - The stereoselectivity determining transition state has been located by quantum mechanical methods for the first time, with the uncorrelated O3LYP functional. The calculated stereoselectivity is in qualitative agreement with experimental values, and the stereochemical discrimination can be rationalized considering the different coordination ability of the solvent molecules.
  - B. Reaction Mechanism of the Addition of Carboxylic Acids to Unsaturated Fatty Acid Models in Acid Media:
    - The mechanism of the addition of formic, acetic and trifluoroacetic acids in the gas phase has been studied. The study with formic acid confirms that the rate limiting step for moderate acids is the proton transfer reaction, followed by the carboxylic acid addition step. The proton transfer disappears for stronger acids, since the proton transfer becomes more favorable and thus faster; as well as for weaker acids, where no transfer occurs. Therefore, for these cases the addition becomes the rate limiting step. The theoretical differences between acids agree with the experimental ones, and allow to conclude that the reaction operates under kinetic control conditions.
    - The main competitive reaction is a transposition mechanism, disfavored in all cases. However, the activation barrier for carbocation migration is negligible, thereby, if a carbocation is formed and not readily attacked, lactone formation is nearly unavoidable as carbocation migration along the alkyl chain is so feasible.

- Solvent effects provoke a general destabilization in all calculated structures, making the transposition mechanism more favored respect to the calculated in the gas phase.
- The more acidic the acid, the faster and more selective it will react. If it is acid enough, the use of an acid catalyst can be avoided.

C. CO<sub>2</sub> Insertion Reaction in Epoxidized Fatty Acid Derivatives:

- The reaction mechanism of the addition of CO<sub>2</sub> to terminal or internal alkenes, catalyzed by a family of Al(III) aminotrisphenolate complexes and a suitable nucleophile as cocatalyst has been studied in the gas phase. The coordination of the epoxide to the catalyst is greatly favored from a thermodynamic point of view, and explains the rise in reactivity respect to the uncatalyzed reaction. The cocatalyst allows the system to undergo through two consecutive S<sub>N</sub>2 reactions, the first one consists on the ring opening of the epoxide, while the second one is the ring closing of the carbonate ring.
- The rate limiting step is the aforementioned ring closing reaction. The carbonate final product retains the stereochemistry of the initial epoxide.
- Synergy between catalyst of this binary system is critical to the process. While Al complex is responsible for the rise in reactivity, the combination of both allows to explain the excellent stereochemistry (*cis/trans*) retention showed in the process.

2. Mechanisms of Glycerol Ether Formation from Epichlorohydrin:

- For the reaction of epichlorohydrin with several alkoxides in basic media, the more nucleophile is the alkoxide, the faster it will react. The initial step is a S<sub>N</sub>2 reaction on the halogenated carbon. Nevertheless, for more acidic alcohols, although less nucleophilic and therefore less reactive, ring opening attack on the less substituted carbon of the epoxide ring is activated, as the occurrence of some intermediates demonstrates.
- Selectivity to final product is good under two different conditions: when the incoming alkoxide is very nucleophilic and reactive, which would react fast thus avoiding parasitic reactions; or when the alcohol is acidic enough to move acid-base equilibria to the corresponding protonated forms, which minimize the aforementioned competitive reactions of oligomerization.

- Counterion modeling is ambiguous instead, only showing a general decrease in reactivity compared to the model without counterion, due to the coordination of the latter with the incoming alkoxide.

### 3. Role of Substituents in the Acid-Catalyzed Cleavage of Lignin Models:

- The stability of benzyl carbocation formed in the endergonic dehydration step is responsible of both observed reactivity and product distribution. It is stabilized by electron-donor substituents and/or through an anchimeric assistance mechanism. Resonance stabilization is of higher magnitude and principally affects to the rate of the reaction, while stability through anchimeric assistance generates the highest phenolic yields.
- CH<sub>2</sub>OH group leads to a larger preference to hydrogen abstraction or formaldehyde loss routes, due to an hydrogen bond between the lignin model and the base model used. This allow to explain the dramatic dependence of the reaction mechanism on the nature of the catalytic acid.



*ANEXOS*



## Índice

1. Energía de las estructuras calculadas en el mecanismo de la reacción de ciclopropanación de modelos de ácidos grasos insaturados catalizada por derivados de Cu .....	v
1.1. Energías de las estructuras optimizadas al nivel M06-2X/6-311++G(d,p).....	v
1.2. Energías de las estructuras optimizadas al nivel O3LYP/6-311++G(d,p).....	vi
2. Numeración y energía de las estructuras calculadas en el mecanismo de la reacción de adición de ácidos carboxílicos a modelos de ácidos grasos insaturados en medio ácido....	viii
2.1. Códigos y numeración para todas las estructuras estudiadas.....	viii
2.2. Energías de las estructuras optimizadas al nivel M06-2X/6-311++G(d,p).....	ix
2.3. Energías de las estructuras optimizadas al nivel C-PCM(ácido fórmico)/M06-2X/6-311++G(d,p).....	x
2.4. Energías de las estructuras optimizadas al nivel C-PCM(ácido acético)/M06-2X/6-311++G(d,p).....	xi
3. Energía de las estructuras calculadas en los mecanismos de inserción de CO <sub>2</sub> en epóxidos como modelos de derivados de ácidos grasos.....	xii
3.1. Energías de las estructuras optimizadas al nivel M06-2X/6-311++G(d,p) para el mecanismo del <i>cis</i> -2,3-dimetiloxirano .....	xii
3.2. Energías de las estructuras optimizadas al nivel M06-2X/6-311++G(d,p) para el mecanismo del <i>trans</i> -2,3-dimetiloxirano .....	xiii
4. Numeración y energía de las estructuras calculadas en el mecanismo de las reacciones de formación de éteres de glicerol a partir de epiclorhidrina .....	xiv
4.1. Códigos y numeración para todas las estructuras estudiadas.....	xiv
4.2. Energías de las estructuras optimizadas al nivel C-PCM(alcohol)/M06-2X/6-311++G(d,p) para la reacción de los alcóxidos desnudos con la epiclorhidrina .....	xv
4.3. Energías de las estructuras optimizadas al nivel C-PCM(alcohol)/M06-2X/6-311++G(d,p) para la reacción de los alcóxidos coordinados a Li <sup>+</sup> con la epiclorhidrina....	xx
5. Resultados experimentales, numeración y energía de las estructuras calculadas en el estudio del efecto de los sustituyentes en la acidólisis de modelos de lignina.....	xxv
5.1. Conversión y rendimiento fenólico experimentales de la reacción de acidólisis de modelos de lignina tipo 1- y 2-.....	xxv
5.2. Códigos para todas las estructuras estudiadas .....	xxv
5.3. Energías de las estructuras optimizadas al nivel M06-2X/6-311++G(d,p).....	xxxii





# **1. Energía de las estructuras calculadas en el mecanismo de la reacción de ciclopropanación de modelos de ácidos grasos insaturados catalizada por derivados de Cu**

## **1.1. Energías de las estructuras optimizadas al nivel M06-2X/6-311++G(d,p)**

Estructura	M06-2X/6-311++G(d,p)				M06-2X/6-311++G(d,p) (CPCM, acetonitrilo)//M06- 2X/6-311++G(d,p)	M06-2X/6-311++G(d,p) (CPCM, diclorometano)//M06-2X/6- 311++G(d,p)
	E <sub>elec</sub> (Ha)	ZPE (Ha)	E <sub>elec</sub> + ZPE (Ha)	G (Ha)	E <sub>elec</sub> (Ha)	E <sub>elec</sub> (Ha)
1	-1905.74449704	0.094678	-1905.649819	-1905.685476	-1905.813962	-1905.807942
2	-157.177234	0.108366	-157.068868	-157.096317	-157.1787902	-157.1786465
3	-157.179019	0.108659	-157.07036	-157.096979	-	-
4	-376.585215	0.077477	-376.507737	-376.539269	-376.592656	-376.591933
5	-109.522096	0.005731	-109.516364	-109.534788	-109.5225448	-109.5225047
6	-2062.948962	0.204482	-2062.74448	-2062.793376	-	-
7	-2062.950118	0.204611	-2062.745507	-2062.793711	-	-
8	-2439.555868	0.283243	-2439.272625	-2439.333378	-2439.61652	-2439.61119
9	-2439.556634	0.283029	-2439.273606	-2439.334748	-	-
10	-2282.349436	0.17311	-2282.176326	-2282.22912	-	-
11	-2282.312865	0.169574	-2282.143291	-2282.197443	-2282.37658	-2282.37097
12	-2172.786017	0.161915	-2172.624102	-2172.673947	-	-
13	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-
16	-2330.119349	0.278615	-2329.840733	-2329.896139	-	-

17	-2330.113446	0.278747	-2329.834699	-2329.892313	-	-
18	-2330.117808	0.277699	-2329.840108	-2329.89883	-	-
19	-2487.320266	0.388074	-2486.932192	-2486.998298	-	-
20	-2487.31453	0.387997	-2486.926533	-2486.993604	-	-
21	-2487.320445	0.387479	-2486.932966	-2486.99894	-	-
22	-424.3418278	0.182285	-424.159543	-424.195132	-	-
23	-424.336354	0.183049	-424.153305	-424.188574	-	-
24	-424.3406379	0.181898	-424.15874	-424.194491	-	-

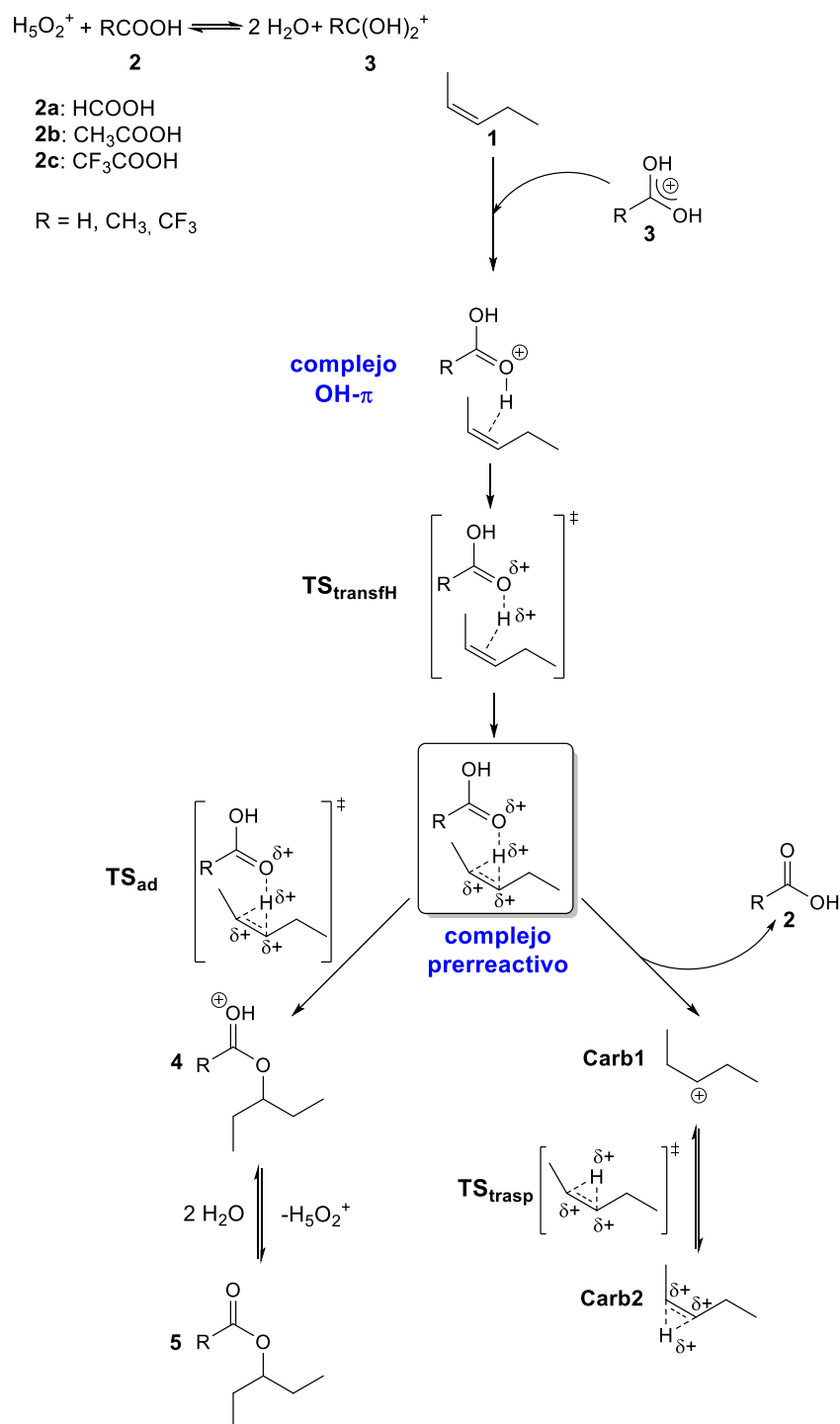
## 1.2. Energías de las estructuras optimizadas al nivel O3LYP/6-311++G(d,p)

Estructura	O3LYP/6-311++G(d,p)				O3LYP /6-311++G(d,p) (CPCM, acetonitrilo)//O3LYP/6-311++G(d,p)	O3LYP /6-311++G(d,p) (CPCM, diclorometano)//O3LYP/6-311++G(d,p)
	E <sub>elec</sub> (Ha)	ZPE (Ha)	E <sub>elec</sub> + ZPE (Ha)	G (Ha)	E <sub>elec</sub> (Ha)	E <sub>elec</sub> (Ha)
1	-1906.13065723	0.093434	-1906.037223	-1906.073396	-1906.20019	-1906.194163
2	-157.20773364	0.107259	-157.100475	-157.127802	-157.209085	-157.2089599
3	-157.20998765	0.107172	-157.102816	-157.129606	-	-
4	-376.61363126	0.075957	-376.537674	-376.569516	-376.62	-376.62
5	-109.52556656	0.005522	-109.520044	-109.538484	-109.5260547	-109.5260111
6	-2063.35106505	0.202286	-2063.148779	-2063.197808	-2063.41298	-2063.40758
7	-2063.35221125	0.202239	-2063.149972	-2063.198822	-	-
8	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-
10	-2282.74473873	0.169796	-2282.574943	-2282.631134	-	-
11	-2282.71599258	0.166928	-2282.549065	-2282.604206	-	-

<b>12</b>	-2173.20363568	0.159598	-2173.044038	-2173.094725	-2173.26847	-2173.26277
<b>13</b>	-2330.41472781	0.267527	-2330.147201	-2330.210370	-2330.47681	-2330.4713
<b>14</b>	-2330.41481661	0.267557	-2330.147259	-2330.210089	-2330.47695	-2330.47144
<b>15</b>	-2330.41632360	0.267350	-2330.148973	-2330.211139	-	-
<b>16</b>	-2330.52366976	0.273706	-2330.249964	-2330.311839	-	-
<b>17</b>	-2330.51632002	0.274060	-2330.242261	-2330.302466	-	-
<b>18</b>	-2330.52240756	0.273701	-2330.248707	-2330.310234	-	-
<b>19</b>	-	-	-	-	-	-
<b>20</b>	-	-	-	-	-	-
<b>21</b>	-	-	-	-	-	-
<b>22</b>	-424.37441074	0.179764	-424.194647	-424.230799	-	-
<b>23</b>	-424.36712596	0.180019	-424.187107	-424.223187	-	-
<b>24</b>	-424.37336316	0.179765	-424.193598	-424.229467	-	-
<b>13a</b>	-3024.57580543	0.205117	-3024.370688	-3024.424702	-	-
<b>14a</b>	-3024.57708425	0.205522	-3024.371562	-3024.424965	-	-

## 2. Numeración y energía de las estructuras calculadas en el mecanismo de la reacción de adición de ácidos carboxílicos a modelos de ácidos grasos insaturados en medio ácido

### 2.1. Códigos y numeración para todas las estructuras estudiadas



## 2.2. Energías de las estructuras optimizadas al nivel M06-2X/6-311++G(d,p)

Estructura	E (Ha)	G (Ha)
<b>1</b>	-196.480215	-196.373092
<b>2a</b>	-189.749168	-189.738788
<b>3a</b>	-190.039651	-190.016598
<b>complejo OH-<math>\pi</math>_a</b>	-386.557856	-386.412197
<b>TStranfH_a</b>	-386.554031	-386.410822
<b>complejo prerreactivo_a</b>	-386.554326	-386.412511
<b>TSad_a</b>	-386.551621	-386.409073
<b>4a</b>	-386.582902	-386.429128
<b>5a</b>	-386.262451	-386.120683
<b>2b</b>	-229.064862	-229.028961
<b>3b</b>	-229.372394	-229.324735
<b>complejo OH-<math>\pi</math>_b</b>	-425.885283	-425.712974
<b>TSad_b</b>	-425.870768	-425.703177
<b>4b</b>	-425.908063	-425.728276
<b>5b</b>	-425.577218	-425.411050
<b>2c</b>	-526.789364	-526.780398
<b>3c</b>	-527.061612	-527.040853
<b>complejo prerreactivo_c</b>	-723.592034	-723.446869
<b>TSad_c</b>	-723.590089	-723.446583
<b>4c</b>	-723.608853	-723.456847
<b>5c</b>	-723.306519	-723.166257
<b>Carb1</b>	-196.778966	-196.662716

<b>TStrasp</b>	-196.778651	-196.662817
<b>Carb2</b>	-196.782074	-196.664507
<b>H<sub>2</sub>O</b>	-76.420889	-76.416902
<b>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup></b>	-153.175492	-153.142807

### 2.3. Energías de las estructuras optimizadas al nivel C-PCM(ácido fórmico)/M06-2X/6-311++G(d,p)

<b>Estructura</b>	<b>E (Ha)</b>	<b>G (Ha)</b>
<b>1</b>	-196.481817	-196.374953
<b>2a</b>	-189.757000	-189.746869
<b>3a</b>	-190.146147	-190.122751
<b>complejo OH-<math>\pi</math></b>	-386.640649	-386.493219
<b>TSad</b>	-386.627088	-386.485141
<b>4a</b>	-386.665564	-386.511334
<b>5a</b>	-386.268566	-386.128273
<b>Carb1</b>	-196.863695	-196.746692
<b>TStrasp</b>	-196.862462	-196.747643
<b>Carb2</b>	-196.864812	-196.747406
<b>H<sub>2</sub>O</b>	-76.428952	-76.425088
<b>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup></b>	-153.277974	-153.244663

### 2.4. Energías de las estructuras optimizadas al nivel C-PCM(ácido acético)/M06-2X/6-311++G(d,p)

<b>Estructura</b>	<b>E (Ha)</b>	<b>G (Ha)</b>
<b>1</b>	-196.481570	-196.374664

---

<b>2b</b>	-229.071443	-229.035851
<b>3b</b>	-229.372394	-229.324735
<b>complejo OH-<math>\pi</math></b>	-425.952314	-425.782147
<b>TSad</b>	-425.93312	-425.765835
<b>4b</b>	-425.975591	-425.795435
<b>5b</b>	-425.582549	-425.418536
<b>Carb1</b>	-196.851363	-196.734368
<b>TStrasp</b>	-196.850299	-196.735258
<b>Carb2</b>	-196.852841	-196.735425
<b>H<sub>2</sub>O</b>	-76.427702	-76.423814
<b>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup></b>	-153.263009	-153.229586

### **3. Energía de las estructuras calculadas en los mecanismos de inserción de CO<sub>2</sub> en epóxidos como modelos de derivados de ácidos grasos**

#### **3.1. Energías de las estructuras optimizadas al nivel M06-2X/6-311++G(d,p) para el mecanismo del *cis*-2,3-dimetiloxirano**

Estructura	E (Ha)	G (Ha)
1	-4091.579988	-4091.349099
1-THF	-4324.045087	-4323.699913
CI	-4556.451113	-4555.995118
Int1	-4784.343803	-4784.008904
TS1	-4784.315530	-4783.980171
Int2	-4972.950180	-4972.605398
TS2	-4972.942061	-4972.594022
Int3	-4972.956643	-4972.606367
TS3	-4972.909198	-4972.560611
Int4	-4972.937897	-4972.587960
CF	-4745.056094	-4745.628765
<i>cis</i> -2,3-dimetiloxirano	-232.385732	-232.300146
(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-ona	-420.991735	-420.891103
CO <sub>2</sub>	-188.574881	-188.584198
Cl <sup>-</sup>	-460.268034	-460.283057
THF	-232.406360	-232.317217

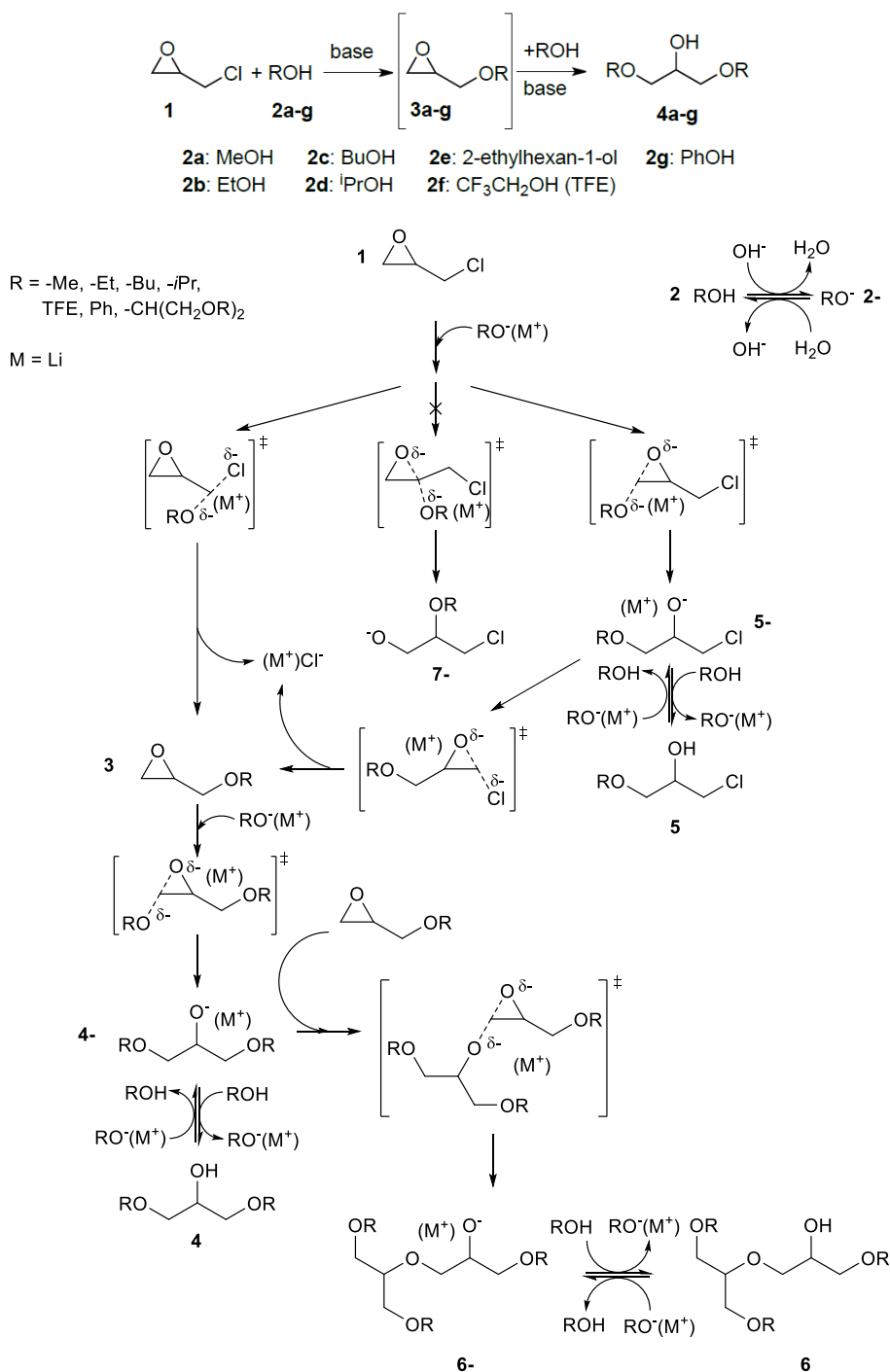


### 3.2. Energías de las estructuras optimizadas al nivel M06-2X/6-311++G(d,p) para el mecanismo del *trans*-2,3-dimetiloxirano

Estructura	E (Ha)	G (Ha)
Int1	-4784.323359	-4783.988044
TS1	-4784.314439	-4783.979097
Int2	-4784.361885	-4784.025166
TS2	-4972.940409	-4972.593794
Int3	-4972.951713	-4972.602934
TS3	-4972.912152	-4972.563754
Int4	-4972.939922	-4972.587476
<i>trans</i> -2,3-dimetiloxirano	-232.387570	-232.302133
(4S,5S)-4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-ona	-420.993045	-420.893252

## 4. Numeración y energía de las estructuras calculadas en el mecanismo de las reacciones de formación de éteres de glicerol a partir de epiclorhidrina

### 4.1. Códigos y numeración para todas las estructuras estudiadas



## 4.2. Energías de las estructuras optimizadas al nivel C-PCM(alcohol)/M06-2X/6-311++G(d,p) para la reacción de los alcóxidos desnudos con la epíclorhidrina

Compuesto Modelo	E (Ha)	G (Ha)
OH <sup>-</sup> (a)	-75.915630	-75.922990
H <sub>2</sub> O (a)	-76.428852	-76.424986
1a	-652.682715	-652.634030
MeO <sup>-</sup> (2a <sup>-</sup> )	-115.195477	-115.180407
MeOH (2a)	-115.710294	-115.681534
3a	-767.968069	-767.884038
4a <sup>-</sup>	-422.831417	-422.703837
4a	-423.202293	-423.202293
5a <sup>-</sup>	-767.931908	-767.845794
5a	-768.433859	-768.333557
6a <sup>-</sup>	-730.459092	-730.220567
6a	-730.977215	-730.723143
7a <sup>-</sup>	-767.929056	-767.843339
Cl <sup>-</sup> (a)	-460.377964	-460.392987
TS(1a→3a)	-767.869814	-767.788358
TS(1a→7a <sup>-</sup> )	-767.857337	-767.775180
TS(1a→5a <sup>-</sup> )	-767.862918	-767.780566
TS(5a <sup>-</sup> →3a)	-767.917815	-767.8331790
TS(3a→4a <sup>-</sup> )	-422.765322	-422.643818
TS(4a <sup>-</sup> →6a <sup>-</sup> )	-730.399481	-730.162742
OH <sup>-</sup> (b)	-75.914320	-75.921681

<b>H<sub>2</sub>O (b)</b>	-76.428765	-76.424899
<b>1b</b>	-652.682755	-652.634076
<b>EtO<sup>-</sup> (2b<sup>-</sup>)</b>	-154.502926	-154.461716
<b>EtOH (2b)</b>	-155.018428	-154.963392
<b>3b</b>	-807.274890	-807.164892
<b>4b<sup>-</sup></b>	-501.445914	-501.266452
<b>4b</b>	-501.959769	-501.766936
<b>5b<sup>-</sup></b>	-807.239209	-807.126441
<b>5b</b>	-807.741958	-807.616060
<b>6b<sup>-</sup></b>	-848.381898	-848.064409
<b>6b</b>	-848.901842	-848.569684
<b>Cl<sup>-</sup> (b)</b>	-460.376870	-460.391893
<b>TS(1b→3b)</b>	-807.177071	-807.070306
<b>TS(1b→5b<sup>-</sup>)</b>	-807.170179	-807.062532
<b>TS(5b<sup>-</sup>→3b)</b>	-807.225244	-807.113399
<b>TS(3b→4b<sup>-</sup>)</b>	-501.380304	-501.204635
<b>TS(4b<sup>-</sup>→6b<sup>-</sup>)</b>	-848.324053	-848.008926
<b>OH<sup>-</sup> (c)</b>	-75.911934	-75.919296
<b>H<sub>2</sub>O (c)</b>	-76.428609	-76.424742
<b>1c</b>	-652.682579	-652.633902
<b>BuO<sup>-</sup> (2c<sup>-</sup>)</b>	-233.107490	-233.013279
<b>BuOH (2c)</b>	-233.624956	-233.517025
<b>3c</b>	-885.879959	-885.718064
<b>4c<sup>-</sup></b>	-658.6566346	-658.371933
<b>4c</b>	-659.172591	-658.874602

---

<b>5c'</b>	-885.845065	-885.679043
<b>5c</b>	-886.348315	-886.170151
<b>6c'</b>	-1084.198825	-1083.721870
<b>6c</b>	-1084.721379	-1084.227496
<b>Cl (c)</b>	-460.374875	-460.389898
<b>TS(1c→3c)</b>	-885.782513	-885.621958
<b>TS(1c→5c')</b>	-885.774475	-885.614219
<b>TS(5c'→3c)</b>	-885.830106	-885.666591
<b>TS(3c→4c')</b>	-658.591757	-658.310699
<b>OH' (d)</b>	-75.912725	-75.920087
<b>H<sub>2</sub>O (d)</b>	-76.428660	-76.424794
<b>1d</b>	-652.682638	-652.633958
<b>iPrO' (2d')</b>	-193.810598	-193.743405
<b>iPrOH (2d)</b>	-194.327726	-194.246387
<b>3d</b>	-807.274890	-807.164892
<b>4d'</b>	-580.058997	-579.828148
<b>4d</b>	-580.575629	-580.330125
<b>5d'</b>	-807.239209	-807.126441
<b>5d</b>	-847.049651	-846.896178
<b>6d'</b>	-966.303274	-965.906036
<b>6d</b>	-966.825396	-966.413455
<b>Cl (d)</b>	-460.375536	-460.390559
<b>TS(1d→3d)</b>	-846.485160	-846.350601
<b>TS(1d→5d')</b>	-846.478118	-846.342187
<b>TS(5d'→3d)</b>	-846.531835	-846.394038

<b>TS(3d→4d)</b>	-579.995461	-579.766999
<b>TS(4d→6d)</b>	-966.245951	-965.850588
<b>OH<sup>-</sup> (f)</b>	-75.914706	-75.922067
<b>H<sub>2</sub>O (f)</b>	-76.428791	-76.424924
<b>1f</b>	-652.682784	-652.634104
<b>CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O<sup>-</sup> (2f)</b>	-452.273498	-452.258297
<b>CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (2f)</b>	-452.767499	-452.739037
<b>3f</b>	-1105.024853	-1104.940454
<b>4f</b>	-1096.947527	-1096.820746
<b>4f</b>	-1097.455306	-1097.315189
<b>5f</b>	-1104.992820	-1104.906803
<b>5f</b>	-1105.491668	-1105.391078
<b>6f</b>	-1741.629157	-1741.388023
<b>6f</b>	-1742.143034	-1741.887895
<b>Cl<sup>-</sup> (f)</b>	-460.377192	-460.392215
<b>TS(1f→3f)</b>	-1104.942546	-1104.860879
<b>TS(1f→5f)</b>	-1104.935873	-1104.854130
<b>TS(5f→3f)</b>	-1104.976811	-1104.892295
<b>TS(3f→4f)</b>	-1096.895221	-1096.772715
<b>TS(4f→6f)</b>	-1741.575153	-1741.336340
<b>OH<sup>-</sup> (g)</b>	-75.887531	-75.894902
<b>H<sub>2</sub>O (g)</b>	-76.427032	-76.423134
<b>1g</b>	-652.680862	-652.632192
<b>PhO<sup>-</sup> (g)</b>	-306.928700	-306.866178
<b>PhOH (2g)</b>	-307.430284	-307.354094

---

<b>3g</b>	-959.663660	-959.532147
<b>4g</b>	-806.246132	-806.023894
<b>4g</b>	-806.770121	-806.535122
<b>5g</b>	-959.632076	-959.498104
<b>5g</b>	-960.1485752	-960.001653
<b>6g</b>	-1305.586236	-1305.203195
<b>6g</b>	-1306.122834	-1305.724732
<b>Cl (g)</b>	-460.354452	-460.369475
<b>TS(1g→3g)</b>	-959.594380	-959.465552
<b>TS(1g→5g)</b>	-959.586472	-959.456946
<b>TS(5g→3g)</b>	-959.618063	-959.485167
<b>TS(3g→4g)</b>	-806.206072	-805.986703
<b>TS(4g→6g)</b>	-1305.540820	-1305.157812

### 4.3. Energías de las estructuras optimizadas al nivel C-PCM(alcohol)/M06-2X/6-311++G(d,p) para la reacción de los alcóxidos coordinados a Li<sup>+</sup> con la epiclorhidrina

Compuesto Modelo	E (Ha)	G (Ha)
OH <sup>-</sup> (a)	-75.915630	-75.922990
H <sub>2</sub> O (a)	-76.428852	-76.424986
1a	-652.682715	-652.634030
MeOLi (2a <sup>-</sup> )	-122.705109	-122.689407
MeOHLi (2a)	-123.1910964	-123.162248
3a	-775.445769	-775.357494
4a <sup>-</sup>	-430.347744	-430.217098
4a	-430.831117	-430.688006
5a <sup>-</sup>	-775.445769	-775.357494
5a	-775.921882	-775.82028
6a <sup>-</sup>	-737.979937	-737.733787
6a	-738.466260	-738.209977
7a <sup>-</sup>	-775.412054	-775.324665
LiCl (a)	-467.863610	-467.883791
TS(1a→3a)	-775.376845	-775.294273
TS'(1a→3a)	-775.355017	-775.272902
TS(1a→7a <sup>-</sup> )	-775.436250	-775.346961
TS(1a→5a)	-775.361929	-775.278519
TS'(1a→5a <sup>-</sup> )	-775.353517	-775.271585
TS(5a <sup>-</sup> →3a)	-775.418956	-775.331707
TS(3a→4a <sup>-</sup> )	-430.273555	-430.148926



---

<b>TS(4a<sup>-</sup>→6a<sup>-</sup>)</b>	-737.915207	-737.673073
<b>OH<sup>-</sup> (b)</b>	-75.914320	-75.921681
<b>H<sub>2</sub>O (b)</b>	-76.428765	-76.424899
<b>1b</b>	-652.682755	-652.634076
<b>EtOLi (2b<sup>-</sup>)</b>	-162.012510	-161.971504
<b>EtOHLi (2b)</b>	-162.497617	-162.444040
<b>3b</b>	-814.762769	-814.649491
<b>4b<sup>-</sup></b>	-508.961654	-508.779633
<b>4b</b>	-509.446481	-509.251324
<b>5b<sup>-</sup></b>	-814.752786	-814.638604
<b>5b</b>	-815.227993	-815.099804
<b>6b<sup>-</sup></b>	-855.898028	-855.578150
<b>6b</b>	-856.389353	-856.053912
<b>Cl<sup>-</sup> (b)</b>	-467.862757	-467.882926
<b>TS(1b<sup>-</sup>→3b)</b>	-814.684943	-814.573608
<b>TS'(1b<sup>-</sup>→3b)</b>	-814.661838	-814.555003
<b>TS(1b<sup>-</sup>→5b<sup>-</sup>)</b>	-814.669540	-814.559111
<b>TS'(1b<sup>-</sup>→5b<sup>-</sup>)</b>	-814.660757	-814.553159
<b>TS(5b<sup>-</sup>→3b)</b>	-814.727309	-814.612883
<b>TS(3b<sup>-</sup>→4b<sup>-</sup>)</b>	-508.887277	-508.709168
<b>TS(4b<sup>-</sup>→6b<sup>-</sup>)</b>	-855.838077	-855.518205
<b>OH<sup>-</sup> (c)</b>	-75.911934	-75.919296
<b>H<sub>2</sub>O (c)</b>	-76.428609	-76.424742
<b>1c</b>	-652.682579	-652.633902
<b>BuOLi (2c<sup>-</sup>)</b>	-240.618188	-240.524954

<b>BuOHLi (2c)</b>	-241.101349	-240.992586
<b>3c</b>	-893.366889	-893.200394
<b>4c<sup>•</sup></b>	-666.173635	-665.888079
<b>4c</b>	-666.657614	-666.355619
<b>5c<sup>•</sup></b>	-893.357443	-893.188265
<b>5c</b>	-893.831467	-893.649806
<b>6c<sup>•</sup></b>	-1091.716357	-1091.237842
<b>6c</b>	-1092.207557	-1091.711762
<b>LiCl (c)</b>	-467.861214	-467.881362
<b>TS(1c→3c)</b>	-893.290976	-893.125919
<b>TS'(1c→3c)</b>	-893.267792	-893.105040
<b>TS(1c→5c<sup>•</sup>)</b>	-893.275164	-893.111562
<b>TS'(1c→5c<sup>•</sup>)</b>	-893.265580	-893.104502
<b>TS(5c<sup>•</sup>→3c)</b>	-893.332772	-893.166334
<b>TS(3c→4c<sup>•</sup>)</b>	-666.099817	-665.815687
<b>TS(4c<sup>•</sup>→6c<sup>•</sup>)</b>	-1091.656552	-1091.177588
<b>OH<sup>•</sup> (d)</b>	-75.912725	-75.920087
<b>H<sub>2</sub>O (d)</b>	-76.428660	-76.424794
<b>1d</b>	-652.682638	-652.633958
<b>iPrO<sup>•</sup> (2d<sup>•</sup>)</b>	-201.320731	-201.253805
<b>iPrOH (2d)</b>	-201.805561	-201.723140
<b>3d</b>	-854.031412	-853.889624
<b>4d<sup>•</sup></b>	-587.579389	-587.342586
<b>4d</b>	-588.062111	-587.813952
<b>5d<sup>•</sup></b>	-854.060907	-853.918610

---

<b>5d</b>	-854.536502	-854.381107
<b>6d</b>	-973.820269	-973.420873
<b>6d</b>	-974.312853	-973.899731
<b>LiCl (d)</b>	-467.861724	-467.881879
<b>TS(1d→3d)</b>	-853.993059	-853.855105
<b>TS'(1d→3d)</b>	-893.267792	-893.105040
<b>TS(1d→5d)</b>	-853.978057	-853.841001
<b>TS'(1d→5d)</b>	-853.968468	-853.833322
<b>TS(5d→3d)</b>	-854.036135	-853.896644
<b>TS(3d→4d)</b>	-587.501866	-587.270435
<b>TS(4d→6d)</b>	-973.765791	-973.3637
<b>OH (f)</b>	-75.914706	-75.922067
<b>H<sub>2</sub>O (f)</b>	-76.428791	-76.424924
<b>1f</b>	-652.682784	-652.634104
<b>CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OLi (2f)</b>	-459.778028	-459.763652
<b>CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OHLi (2f)</b>	-460.24429	-460.217398
<b>3f</b>	-1112.510693	-1112.423587
<b>4f</b>	-1104.459302	-1104.330801
<b>4f</b>	-1104.937205	-1104.795046
<b>5f</b>	-1112.500322	-1112.411344
<b>5f</b>	-1112.973821	-1112.872971
<b>6f</b>	-1749.147028	-1748.899764
<b>6f</b>	-1749.631436	-1749.368354
<b>LiCl (f)</b>	-467.863008	-467.883180
<b>TS(1f→3f)</b>	-1112.446395	-1112.360599

<b>TS'(1f→3f)</b>		
<b>TS(1f→5f)</b>	-1112.430839	-1112.345827
<b>TS'(1f→5f)</b>	-1112.427164	-1112.344655
<b>TS(5f→3f)</b>	-1112.475263	-1112.387947
<b>TS(3f→4f)</b>	-1104.395874	-1104.270154
<b>TS(4f→6f)</b>	-1749.080998	-1748.83844
<b>OH<sup>-</sup> (g)</b>	-75.887531	-75.894902
<b>H<sub>2</sub>O (g)</b>	-76.427032	-76.423134
<b>1g</b>	-652.680862	-652.632192
<b>PhOLi (2g)</b>	-314.434022	-314.369671
<b>PhOHLi (2g)</b>	-314.873336	-314.797508
<b>3g</b>	-967.145541	-967.009810
<b>4g<sup>-</sup></b>	-813.769684	-813.544568
<b>4g</b>	-814.234769	-813.995452
<b>5g<sup>-</sup></b>	-967.151551	-967.015413
<b>5g</b>	-967.607658	-967.458401
<b>6g<sup>-</sup></b>	-1313.123485	-1312.731194
<b>6g</b>	-1313.596954	-1313.190690
<b>LiCl (g)</b>	-467.846246	-467.866103
<b>TS(1g→3g)</b>	-967.097334	-966.964757
<b>TS'(1g→3g)</b>		
<b>TS(1g→5g)</b>	-967.080207	-966.949703
<b>TS'(1g→5g)</b>	-967.079688	-966.947083
<b>TS(5g→3g)</b>	-967.119858	-966.985056
<b>TS(3g→4g)</b>	-813.706497	-813.48503

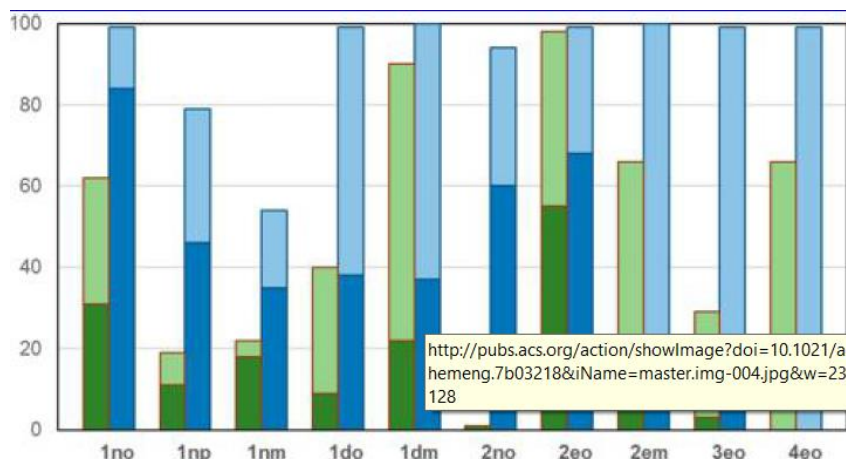
**TS(4g→6g)**

-1313.054558

-1312.667222

## 5. Resultados experimentales, numeración y energía de las estructuras calculadas en el estudio del efecto de los sustituyentes en la acidólisis de modelos de lignina

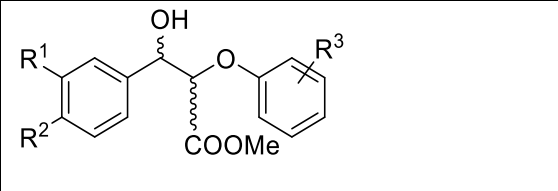
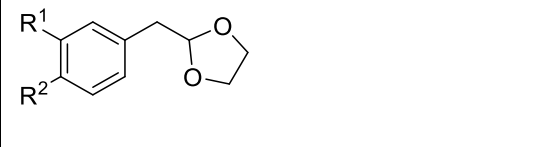

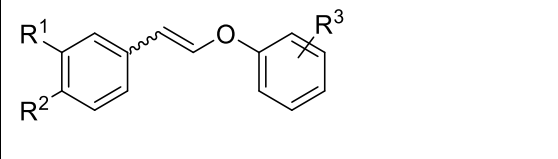
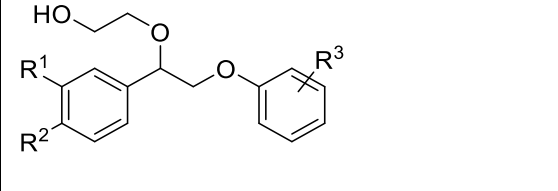
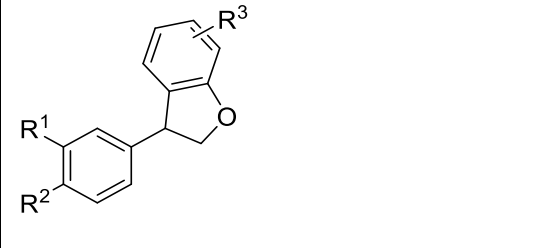
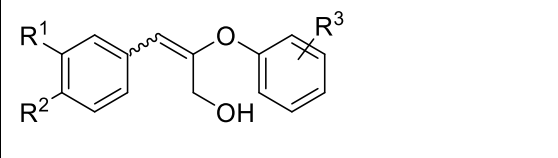
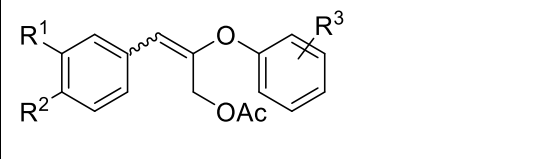
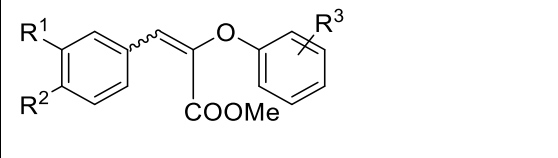
### 5.1. Conversión y rendimiento fenólico experimentales de la reacción de acidólisis de modelos de lignina tipo 1- y 2-



**Figura i.** Conversión (barra completa) y rendimiento fenólico (barra oscurecida) en la acidólisis a 140 °C (MW 300 W) durante 1 h en dioxano al 1 % molar (verde) y al 10 % molar (azul) de catalizador Nafion SAC-13.

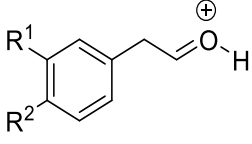
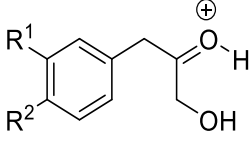
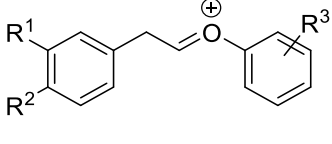
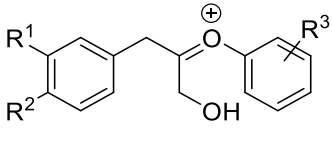
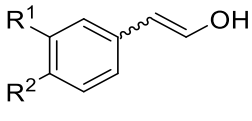
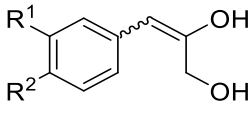
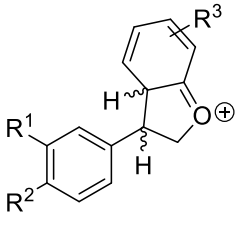
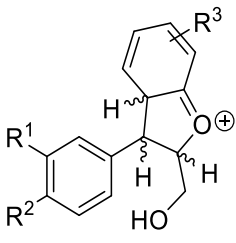
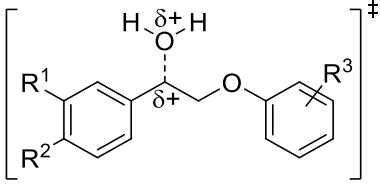
### 5.2. Códigos para todas las estructuras estudiadas

Estructura	Código
	1
	2
	3

 <p>4</p>	
 <p>5</p>	
 <p>6</p>	
 <p>7</p>	
 <p>8</p>	
 <p>9</p>	
 <p>10</p>	
 <p>11</p>	
 <p>12</p>	

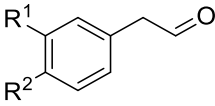
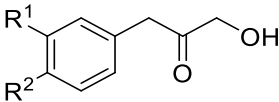
	<p><b>13</b></p>
	<p><b>14</b></p>
	<p><b>15</b></p>
	<p><b>16</b></p>
	<p><b>17</b></p>
	<p><b>18</b></p>
	<p><b>19</b></p>
	<p><b>20</b></p>
	<p><b>21</b></p>



	22
	23
	24
	25
	26
	27
	28
	29
	30

	<p><b>31</b></p>
	<p><b>32</b></p>
	<p><b>33</b></p>
	<p><b>34</b></p>
	<p><b>35</b></p>
	<p><b>36</b></p>
	<p><b>37</b></p>
	<p><b>38</b></p>

	39
	40
	41
	42
	43
	44
	45

	<b>46</b>
	<b>47</b>

<b>Sustituyentes del fenilo unido a C</b>	<b>Primera letra del código</b>
$R^1 = R^2 = H$	<b>n</b>
$R^1 = H, R^2 = OH$	<b>h</b>
<b>Sustituyente del fenilo unido a O</b>	<b>Segunda letra del código</b>
$R^3 = H$	<b>n</b>
$R^3 = OMe$	<b>o</b>

### 5.3. Energías de las estructuras optimizadas al nivel M06-2X/6-311++G(d,p)

Compuesto Modelo	M06-2X/6-311++G(d,p)			
	ZPE (Ha)	E <sub>elec</sub> + ZPE (Ha)	E <sub>elec</sub> (Ha)	G (Ha)
1nn	0.249625	-692.003737	-692.25336237	-692.045827
6n	0.105283	-307.317755	-307.42303862	-307.346721
7nn (E)	0.220278	-615.587408	-615.80768550	-615.627643
7nn (Z)	0.220444	-615.584950	-615.80539389	-615.624756
9nn	0.222598	-615.611230	-615.83382819	-615.649821
14nn	0.261281	-692.314804	-692.57608521	-692.357427
16nn	0.261867	-692.318882	-692.58074829	-692.362394
18nn	0.231900	-615.894178	-616.12607857	-615.935000
20nn	0.150028	-384.967204	-385.11723254	-385.000900
22nn	0.151779	-384.981034	-385.13281264	-385.013689
24nn	0.232290	-615.911785	-616.14407527	-615.953088
26nn	0.138886	-384.665497	-384.80438270	-384.698374
28nn (trans)	0.234520	-615.919402	-616.15392188	-615.957793
28nn (cis)	0.234601	-615.919406	-616.15400730	-615.957954
30nn	0.257138	-692.306864	-692.56400238	-692.350288
32nn	0.230313	-1076.321007	-1076.55132011	-1076.363257
34nn	0.228789	-615.878777	-616.10756580	-615.918911
36nn	0.259049	-692.275339	-692.53438843	-692.318513
38nn (trans)	0.232123	-615.887029	-616.11915276	-615.925539
38nn (cis)	0.232414	-615.885400	-616.11781418	-615.923792

<b>40nn</b>	0.148014	-384.953570	-385.10158429	-384.986000
<b>42nn</b>	0.149050	-845.397007	-845.54605720	-845.432279
<b>46n</b>	0.138532	-384.676660	-384.81519205	-384.711017
<b>47n</b>	0.172235	-499.166814	-499.33904939	-499.204191
<b>1no</b>	0.282644	-806.481885	-806.76452924	-806.526737
<b>6o</b>	0.138802	-421.799575	-421.93837774	-421.831866
<b>7no (E)</b>	0.252836	-730.062685	-730.31552178	-730.108269
<b>7no (Z)</b>	0.253466	-730.063529	-730.31699525	-730.063529
<b>9no</b>	0.255907	-730.085809	-730.34171610	-730.12738
<b>14no</b>	0.293011	-806.819864	-807.11287532	-806.864371
<b>16no</b>	0.294739	-806.805742	-807.10048050	-806.851911
<b>18no</b>	0.268681	-730.391021	-730.65970164	-730.432444
<b>20no</b>	0.150028	-384.967204	-385.11723254	-385.0009
<b>24no</b>	0.265675	-730.39207	-730.65774591	-730.435059
<b>26no</b>	0.138886	-384.665497	-384.80438270	-384.698374
<b>28no (trans)</b>	0.267592	-730.397849	-730.66544163	-730.439481
<b>28no (cis)</b>	0.267283	-730.397941	-730.66522414	-730.439871
<b>30no</b>	0.290833	-806.7918	-807.08263267	-806.8371
<b>32no</b>	0.263304	-1190.798465	-1191.06176865	-1190.843354
<b>34no</b>	0.262289	-730.365587	-730.62787640	-730.408587
<b>36no</b>	0.292076	-806.76335	-807.04820099	-806.807175
<b>38no (trans)</b>	0.265927	-730.364323	-730.63025006	-730.405678
<b>38no (cis)</b>	0.265945	-730.364076	-730.63002070	-730.405269
<b>40no</b>	0.148014	-384.95357	-385.10158429	-384.986

<b>42no</b>	0.14905	-845.397007	-845.54605720	-845.432279
<b>1hn</b>	0.253393	-767.224429	-767.47782239	-767.268477
<b>7hn (E)</b>	0.224219	-690.806204	-691.03042331	-690.848617
<b>7hn (Z)</b>	0.224851	-690.808165	-691.03301547	-690.850812
<b>9hn</b>	0.227313	-690.830979	-691.05829211	-690.870349
<b>14hn</b>	0.265398	-767.538259	-767.80365684	-767.581836
<b>16hn</b>	0.265323	-767.527383	-767.79270521	-767.570483
<b>18hn</b>	0.236361	-691.126381	-691.36274155	-691.169755
<b>20hn</b>	0.155147	-460.203939	-460.35908576	-460.238965
<b>22hn</b>	0.156532	-460.207184	-460.36371593	-460.240806
<b>24hn</b>	0.237207	-691.134724	-691.37193081	-691.17671
<b>26hn</b>	0.143128	-459.887489	-460.03061665	-459.922583
<b>28hn (trans)</b>	0.239055	-691.140054	-691.37910904	-691.180057
<b>28hn (cis)</b>	0.238542	-691.140322	-691.37886328	-691.180375
<b>30hn</b>	0.262683	-767.536014	-767.79869721	-767.580435
<b>32hn</b>	0.234799	-1151.551288	-1151.78608702	-1151.595426
<b>34hn</b>	0.2333	-691.105641	-691.33894160	-691.14707
<b>36hn</b>	0.263344	-767.498106	-767.76145006	-767.542065
<b>38hn (trans)</b>	0.237028	-691.11661	-691.35363769	-691.156162
<b>38hn (cis)</b>	0.237272	-691.115796	-691.35306790	-691.155389
<b>40hn</b>	0.152322	-460.179997	-460.33231873	-460.213803
<b>42hn</b>	0.153996	-920.624586	-920.77858247	-920.661438
<b>46h</b>	0.142877	-459.896665	-460.03954279	-459.932496
<b>47h</b>	0.176310	-574.386849	-574.56315861	-574.425759

<b>1ho</b>	0.286929	-881.701996	-881.98892489	-881.748206
<b>7ho (E)</b>	0.257564	-805.282088	-805.53965258	-805.327515
<b>7ho (Z)</b>	0.257925	-805.283689	-805.54161338	-805.329582
<b>9ho</b>	0.260166	-805.30582	-805.56598603	-805.348732
<b>14ho</b>	0.297475	-882.042124	-882.33959922	-882.087013
<b>16ho</b>	0.299245	-882.027362	-882.32660779	-882.074985
<b>18ho</b>	0.272787	-805.613819	-805.88660561	-805.656728
<b>24ho</b>	0.270367	-805.619234	-805.88960126	-805.663336
<b>28 (cis)</b>	0.272051	-805.618483	-805.89053399	-805.618483
<b>28 (trans)</b>	0.272119	-805.618637	-805.89075637	-805.661008
<b>30ho</b>	0.296416	-882.019991	-882.31640702	-882.06612
<b>32ho</b>	0.267636	-1266.028633	-1266.29626942	-1266.075317
<b>34ho</b>	0.266492	-805.592169	-805.85866116	-805.636603
<b>36ho</b>	0.29647	-881.985895	-882.28236487	-882.031319
<b>38ho (trans)</b>	0.270699	-805.594041	-805.86473982	-805.636617
<b>38ho (cis)</b>	0.270129	-805.594316	-805.86444540	-805.637635
<b>40ho</b>	0.152322	-460.179997	-460.33231873	-460.213803
<b>42ho</b>	0.153996	-920.624586	-920.77858247	-920.661438
<b>2nn (like)</b>	0.283445	-806.494426	-806.77787117	-806.539569
<b>2nn (unlike)</b>	0.283849	-806.494053	-806.77790191	-806.537854
<b>10nn (E)</b>	0.220278	-615.587408	-615.80768550	-615.627643
<b>13nn (unlike)</b>	0.256528	-730.101257	-730.35778464	-730.142228
<b>13nn (like)</b>	0.255543	-730.10116	-730.35670324	-730.143385
<b>15nn (like)</b>	0.294616	-806.811356	-807.10597156	-806.857426



<b>15nn (unlike)</b>	0.29462	-806.822592	-807.11721188	-806.867465
<b>17nn (unlike)</b>	0.294863	-806.81473	-807.10959273	-806.859604
<b>17nn (like)</b>	0.296013	-806.807491	-807.10350382	-806.85201
<b>19nn</b>	0.266522	-730.388669	-730.65519145	-730.431907
<b>21nn</b>	0.184875	-499.465295	-499.65017041	-499.501791
<b>23nn</b>	0.184569	-499.495569	-499.68013713	-499.532591
<b>25nn</b>	0.264488	-730.409876	-730.67436353	-730.454236
<b>27nn</b>	0.173718	-499.160658	-499.33437660	-499.196695
<b>29nn</b>	0.268099	-730.417266	-730.68536537	-730.458942
<b>31nn (like)</b>	0.291382	-806.802647	-807.09402947	-806.847499
<b>31nn (unlike)</b>	0.291218	-806.800589	-807.09180747	-806.845738
<b>33nn</b>	0.264811	-1190.812022	-1191.07683286	-1190.85679
<b>35nn</b>	0.262395	-730.366584	-730.62897887	-730.409993
<b>37nn (unlike)</b>	0.291869	-806.777808	-807.06967729	-806.824261
<b>37nn (like)</b>	0.292804	-806.771573	-807.06437649	-806.816997
<b>(2R*-3R*-4R*)-39nn</b>	0.266064	-730.378791	-730.64485467	-730.419662
<b>(2R*-3S*-4S*)-39nn</b>	0.26587	-730.378987	-730.64485675	-730.420426
<b>(2R*-3S*-4R*)-39nn</b>	0.265075	-730.382938	-730.64801253	-730.424877
<b>(2R*-3R*-4S*)-39nn</b>	0.265583	-730.377318	-730.64290125	-730.418629
<b>41nn</b>	0.181572	-499.445345	-499.62691660	-499.480921
<b>43nn</b>	0.183448	-959.90062	-960.08406836	-959.938478
<b>44nn</b>	0.264481	-1190.820593	-1191.08507444	-1190.866817
<b>45nn</b>	0.182752	-959.896968	-960.07971985	-959.935911
<b>2no (like)</b>	0.316407	-920.976892	-921.29329902	-921.025566

<b>2no (unlike)</b>	0.317057	-920.973362	-921.29041983	-921.020555
<b>10no (E)</b>	0.286567	-844.54836	-844.83492748	-844.595388
<b>10no (Z)</b>	0.287086	-844.553284	-844.84036908	-844.600543
<b>13no (unlike)</b>	0.289794	-844.576246	-844.86603955	-844.620541
<b>13no (like)</b>	0.28934	-844.575476	-844.86481512	-844.620574
<b>15no (like)</b>	0.327195	-921.313661	-921.64085622	-921.359646
<b>15no (unlike)</b>	0.325434	-921.31204	-921.63747406	-921.358687
<b>17no (unlike)</b>	0.328625	-921.300907	-921.62953210	-921.348633
<b>17no (like)</b>	0.328552	-921.303714	-921.63226580	-921.352276
<b>19no (like)</b>	0.301647	-844.88248	-845.18412655	-844.927676
<b>19no (unlike)</b>	0.301788	-844.877127	-845.17891463	-844.92176
<b>25no</b>	0.297671	-844.89598	-845.19365110	-844.942832
<b>29no</b>	0.30104	-844.898262	-845.19930153	-844.942715
<b>31no (like)</b>	0.324506	-921.281249	-921.60575503	-921.328982
<b>31no (unlike)</b>	0.324204	-921.28067	-921.60487453	-921.329227
<b>33no</b>	0.297068	-1305.302871	-1305.59993852	-1305.350257
<b>35no</b>	0.295503	-844.853479	-845.14898134	-844.89989
<b>37no (unlike)</b>	0.325116	-921.265372	-921.59048839	-921.314119
<b>37no (like)</b>	0.325915	-921.257673	-921.58358815	-921.306147
<b>(2R*-3R*-4R*)-39no</b>	0.299069	-844.857638	-845.15670683	-844.901569
<b>(2R*-3S*-4R*)-39no</b>	0.298881	-844.859969	-845.15884992	-844.904876
<b>(2R*-3R*-4S*)-39no</b>	0.298828	-844.854812	-845.15364030	-844.899237
<b>(2R*-3S*-4S*)-39no</b>	0.298937	-844.861534	-845.16047065	-844.904926
<b>44no</b>	0.297365	-1305.296288	-1305.59365345	-1305.345651

<b>2hn (like)</b>	0.287514	-881.714930	-882.00244396	-881.761946
<b>2hn (unlike)</b>	0.287718	-881.714165	-882.00188319	-881.759883
<b>10hn (E)</b>	0.258450	-805.297480	-805.55593030	-805.342827
<b>10hn (Z)</b>	0.258294	-805.299200	-805.55749396	-805.343915
<b>13hn (unlike)</b>	0.260981	-805.321333	-805.58231332	-805.363732
<b>13hn (like)</b>	0.260420	-805.320761	-805.58118024	-805.364111
<b>15hn (like)</b>	0.299483	-882.046254	-882.34573733	-882.092248
<b>15hn (unlike)</b>	0.298962	-882.030704	-882.32966551	-882.077075
<b>17hn (unlike)</b>	0.299455	-882.035314	-882.33476883	-882.082315
<b>17hn (like)</b>	0.298962	-882.039679	-882.33864127	-882.086784
<b>19hn</b>	0.271200	-805.625511	-805.89671160	-805.670185
<b>21hn</b>	0.190192	-574.701790	-574.89198190	-574.739463
<b>23hn</b>	0.189563	-574.717073	-574.90663566	-574.754902
<b>25hn</b>	0.269888	-805.637476	-805.90736355	-805.681931
<b>27hn</b>	0.177840	-574.381021	-574.55886048	-574.418718
<b>(2R*-3R*-4R*)-29hn</b>	0.271844	-805.629967	-805.90181132	-805.672723
<b>(2R*-3S*-4R*)-29hn</b>	0.272251	-805.638208	-805.91045902	-805.681316
<b>(2R*-3R*-4S*)-29hn</b>	0.272918	-805.639540	-805.91245832	-805.681772
<b>(2R*-3S*-4S*)-29hn</b>	0.272148	-805.640888	-805.91303557	-805.684053
<b>31hn (like)</b>	0.296102	-882.032861	-882.32896281	-882.079995
<b>31hn (unlike)</b>	0.297050	-882.028980	-882.32603038	-882.075065
<b>33hn (E)</b>	0.268881	-1266.039593	-1266.30847329	-1266.086931
<b>33hn (Z)</b>	0.268646	-1266.039724	-1266.30836953	-1266.087005
<b>35hn</b>	0.266611	-805.594576	-805.86118737	-805.639880

<b>37hn (unlike)</b>	0.296080	-882.000011	-882.29609060	-882.047728
<b>37hn (like)</b>	0.295713	-881.989720	-882.28543265	-882.035497
<b>(2R*-3R*-4R*)-39hn</b>	0.270707	-805.607975	-805.87868141	-805.650147
<b>(2R*-3S*-4R*)-39hn</b>	0.270567	-805.611779	-805.88234540	-805.654596
<b>(2R*-3R*-4S*)-39hn</b>	0.271443	-805.607611	-805.87905384	-805.649668
<b>(2R*-3S*-4S*)-39hn</b>	0.270944	-805.610512	-805.88145583	-805.653503
<b>41hn</b>	0.186060	-574.672391	-574.85845083	-574.709293
<b>43hn</b>	0.187180	-1035.129119	-1035.31629854	-1035.168588
<b>44hn (E)</b>	0.268477	-1266.044625	-1266.31310243	-1266.092893
<b>44hn (Z)</b>	0.267268	-1266.040793	-1266.30806089	-1266.087751
<b>45hn</b>	0.186458	-1035.122560	-1035.30901830	-1035.163116
<b>2ho (like)</b>	0.3207	-996.197152	-996.51785152	-996.2463
<b>2ho (unlike)</b>	0.320697	-996.192734	-996.51343100	-996.242685
<b>10ho (E)</b>	0.292314	-919.777379	-920.06969291	-919.824024
<b>10ho (Z)</b>	0.291894	-919.775428	-920.06732196	-919.82084
<b>13ho (unlike)</b>	0.293872	-919.796785	-920.09065750	-919.842686
<b>13ho (like)</b>	0.29349	-919.795581	-920.08907150	-919.842027
<b>15ho (like)</b>	0.33034	-996.532156	-996.86249639	-996.580978
<b>15ho (unlike)</b>	0.331241	-996.533787	-996.86502786	-996.5809
<b>17ho (unlike)</b>	0.33257	-996.520464	-996.85303463	-996.569553
<b>17ho (like)</b>	0.332682	-996.525145	-996.85782606	-996.575531
<b>19ho (unlike)</b>	0.306175	-920.099431	-920.40560599	-920.144904
<b>19ho (like)</b>	0.305625	-920.105427	-920.41105225	-920.152112
<b>21ho</b>	0.190193	-574.701789	-574.89198183	-574.739463

<b>25ho</b>	0.302746	-920.116459	-920.41920546	-920.164943
<b>(2R*-3R*-4S*)-29ho</b>	0.305911	-920.117549	-920.42346010	-920.162912
<b>(2R*-3S*-4R*)-29ho</b>	0.30532	-920.116237	-920.42155754	-920.162557
<b>(2R*-3S*-4S*)-29ho</b>	0.305252	-920.118643	-920.42389459	-920.164798
<b>(2R*-3R*-4R*)-29ho</b>	0.304838	-920.108508	-920.41334606	-920.154357
<b>31ho (like)</b>	0.330079	-996.509452	-996.83953041	-996.558047
<b>31ho (unlike)</b>	0.33011	-996.508466	-996.83857604	-996.557653
<b>33ho</b>	0.302362	-1380.521999	-1380.82436029	-1380.570278
<b>35ho</b>	0.300402	-920.080698	-920.38110029	-920.127873
<b>37ho (unlike)</b>	0.330067	-996.489548	-996.81961568	-996.537376
<b>37ho (like)</b>	0.330761	-996.479095	-996.80985647	-996.52731
<b>(2R*-3S*-4R*)-39ho</b>	0.303323	-920.089591	-920.39291470	-920.135671
<b>(2R*-3R*-4S*)-39ho</b>	0.304027	-920.085404	-920.38943076	-920.130857
<b>(2R*-3R*-4R*)-39ho</b>	0.303893	-920.085905	-920.38979734	-920.131421
<b>(2R*-3S*-4S*)-39ho</b>	0.304323	-920.089082	-920.39340560	-920.134022
<b>44ho</b>	0.302047	-1380.533512	-1380.83555968	-1380.5823
<b>H<sub>2</sub>O</b>	0.021621	-76.399268	-76.42088886	-76.416902
<b>H<sub>2</sub>CO</b>	0.027145	-114.460069	-114.48721344	-114.481062
<b>H<sup>+</sup></b>	0.000000	0.000000	0.00000000	-0.010000
<b>(H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup></b>	0.057430	-153.118062	-153.17549199	-153.142807
<b>Cl<sup>-</sup></b>	0.000000	-460.268034	-460.26803447	-460.283057
<b>HCl</b>	0.006871	-460.789542	-460.79641290	-460.807422