



**Universitat de les  
Illes Balears**

Facultat de Ciències

**Memòria del Treball de Fi de Grau**

# “Química verde: Agua”

Raúl Bugarín Pérez

**Grau de Química**

Any acadèmic 2014-15

DNI de l'alumne: 43183358F

Treball tutelat per José M. Saá Rodríguez  
Departament de Química

S'autoritza la Universitat a incloure el meu treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línea, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació

Paraules clau del treball:  
química verde, medioambiente, principios, residuos, disolvente, agua, aplicaciones



<b>QUÍMICA VERDE .....</b>	<b>4</b>
<b>Definición.....</b>	<b>4</b>
<b>Principios de la “química verde” .....</b>	<b>4</b>
1. Principio primero: prevenir la formación de residuos. ....	4
2. Principio segundo: maximizar la “economía de átomos”. ....	5
3. Principio tercero: diseñar síntesis que empleen sustancias químicas lo menos nocivas posibles. ....	9
4. Principio cuarto: diseñar sustancias químicas y productos más seguros que mantengan su eficacia. ...	10
5. Principio quinto: evitar el empleo de sustancias auxiliares (disolventes) o emplear aquellos más seguros. ....	10
6. Principio sexto: incrementar la eficiencia energética del proceso. ....	12
7. Principio séptimo: emplear materia prima renovable. ....	12
8. Principio octavo: evitar la formación de derivados químicos intermedios.....	13
9. Principio noveno: emplear catalizadores.....	14
10. Principio decimo: diseñar compuestos químicos y productos degradables después de agotar su vida útil. ....	14
11. Principio decimoprimer: analizar en tiempo real para prevenir la formación de residuos.....	15
12. Principio decimosegundo: minimizar las posibilidades de accidente.....	15
<b>Disolventes: Agua.....</b>	<b>16</b>
<b>Aplicaciones .....</b>	<b>19</b>
1. Reacciones en medio acuoso:.....	19
2. Reacciones mediadas por ácidos de Lewis: .....	22
3. Reacciones de compuestos organometálicos .....	25
<b>Conclusiones .....</b>	<b>30</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>31</b>

## QUÍMICA VERDE

### Definición

La, así denominada, “química verde”, o “química sostenible”, es más que una simple aplicación de técnicas y tecnologías, es una visión completa del mundo, de la repercusión de la química en este y de la búsqueda de la forma de resolver los problemas medioambientales que la química ha creado, o pueda crear, a nivel mundial. Acorde a esta visión, hemos de reconocer en primer lugar que la química nos rodea en el mundo industrializado, se encuentra en la vida cotidiana de todos, forma parte de la economía globalizada. Este hecho tiene sus beneficios para la humanidad pero también genera, o puede generar, inconvenientes, entre los cuales destaca el daño provocado sobre la salud humana y el medioambiente por parte de ciertas sustancias químicas nocivas. En las últimas décadas, se han invertido trillones de dólares en la protección medioambiental y en la actualidad los químicos disponen del conocimiento suficiente como para diseñar sustancias y procesos químicos que conlleven el menor peligro posible. La “química verde”, a través de la investigación, aspira a diseñar sustancias, síntesis químicas y procesos químicos que sean benignos para el medioambiente y económicamente factibles.

Ante esta realidad, no es pues sorprendente que existan numerosas definiciones de “química verde”. La más comúnmente admitida se debe a Paul T. Anastas y John C. Warner (Environmental Protection Agency<sup>1</sup>, USA) que la definieron por primera vez como “la aplicación de un conjunto de principios que reduzcan o eliminen el uso o generación de sustancias nocivas en el diseño, manufactura y aplicación de productos químicos”.

A continuación se exponen los doce principios básicos, los doce mandamientos, de la “química verde”, de acuerdo con los criterios y propuestas de Anastas y Warner.<sup>2</sup>

### Principios de la “química verde”

#### 1. Principio primero: prevenir la formación de residuos.

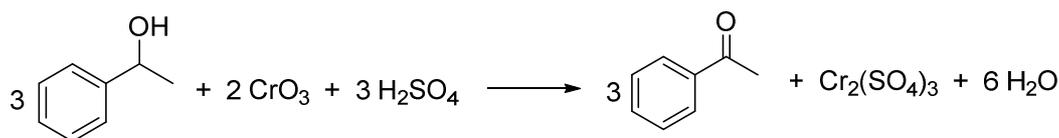
Una consideración importante relacionada con la eficacia del empleo de reactivos es el estudio de los residuos generados. No solo es necesario considerar la cantidad generada sino también la naturaleza de estos residuos puesto que pueden conllevar diferentes niveles de riesgo inmediato para la vida animal o vegetal así como, a medio o largo plazo, para el medioambiente. A la hora de sopesar todos estos detalles, también se deben plantear posibles alternativas al diseño que minimicen la generación de residuo alguno o que reduzcan el peligro y la cantidad de residuos generados. Una reducción de la cantidad de residuos implica un menor gasto en tratamientos y menor peligro para el medioambiente.

Un ejemplo trivial (Esquema 1) sirve para ilustrar este primer principio: las reacciones de oxidación de alcoholes por especies de Cr(VI) producen una cantidad equivalente

<sup>1</sup> EPA: Green Chemistry (<http://www2.epa.gov/green-chemistry>)

<sup>2</sup> P. T. Anastas, J. C. Warner, “Green Chemistry: Theory and practice”, *Oxford University Press*, 1998

de especies de Cr(III), especies que poseen una toxicidad bien reconocida<sup>3</sup>.



Esquema 1.

Obviamente se ha sugerido una metodología alternativa a la expuesta en el Esquema 1 de carácter “verde”, como se indica a continuación (Esquema 2):



Esquema 2.

En la anterior reacción se evita el la generación de productos secundarios de elevada toxicidad con una alternativa catalítica que emplea oxígeno molecular y un catalizador regenerable empleado en cantidad subestequiométrica sin apenas generación de residuos<sup>4</sup>.

## 2. Principio segundo: maximizar la “economía de átomos”.

El término “atom economy”, economía de átomos en español, se debe a Barry M. Trost<sup>5</sup>, prestigioso químico orgánico americano que en el año 1991 expuso lo que ahora consideramos un principio elemental, de enorme trascendencia para la “química verde”: la necesidad de conseguir que todos los átomos implicados en los productos de partida (sustrato y reactivos) aparezcan en los productos de reacción. Se trata pues de diseñar síntesis cuyo producto contenga el máximo porcentaje de los reactivos.

En este sentido hay que reconocer que nuestra manera común de expresar el rendimiento químico de una reacción, no proporciona información alguna sobre los residuos generados (y eventualmente desperdiciados, vertidos al medioambiente). Es más, es necesario advertir que la cantidad de residuos generados puede ser igual o más grande que la cantidad del producto deseado obtenido incluso cuando su rendimiento es del 100%. Por ello es importante el concepto de economía de átomos puesto que se fija en la cantidad de materia aprovechada al obtener el producto final del total empleado en la reacción. Acorde a la definición de economía de átomos, la síntesis ideal trata de crear una molécula compleja mediante una secuencia de reacciones solamente constructivas que no implican sustitución de grupos funcionales intermedios, que se dirija directamente hacia su objetivo, incluido un posicionamiento correcto de los grupos. Valga como ejemplo de economía de átomos la reacción de cicloadición expuesta en el Esquema 3.

<sup>3</sup> Toxicidad de sales de cromo: <http://www.epa.gov/ttnatw01/hlthef/chromium.html>

<sup>4</sup> Roger A. Sheldon, “Atom efficiency and catalysis in organic synthesis”, *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 1234

<sup>5</sup> B. M. Trost, “The atom economy: a search for synthetic efficiency”, *Science*, **1991**, 254, nº 5037, 1471-1477

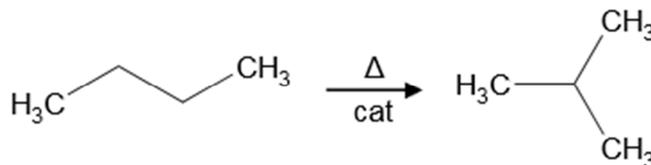


Esquema 3.

Se puede clasificar el tipo de reacción basándose en el aprovechamiento de los reactivos o en su “economía de átomos”:

○ **Reacciones de transposición:**

Debido a que solo ocurre una reorganización de los átomos, no hay pérdida de átomos (Esquema 4). Obviamente, además de la previsión que indica una ecuación química, debemos tomar en cuenta otros aspectos de la reacción como pueden ser el rendimiento, posibles reacciones paralelas y la aportación de energía necesaria para que ocurra la reacción.

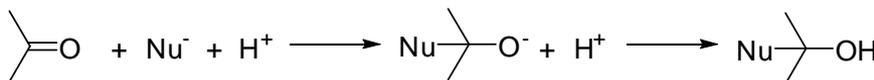


Esquema 4.

○ **Reacciones de adición:**

Este tipo de reacciones tiene como ventaja el aprovechamiento de los reactivos al completo para la obtención de un producto (economía de átomos máxima). En ellas (Esquemas 5 y 6) no se generan subproductos aunque, claro está, siempre es posible que haya alguna reacción paralela que produzca residuos que han de ser separados del producto deseado. El trabajo del químico es intentar minimizar tanto como sea posible la necesidad del empleo de técnicas de separación.

Esquema 5.

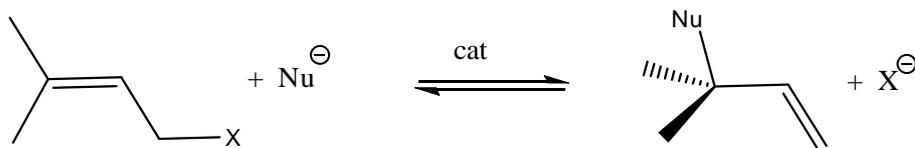


Esquema 6.

○ **Reacciones de sustitución:**

Es inevitable obtener subproductos indeseados en una reacción en que se cambia un grupo determinado por otro (Esquema 7). Por tanto los esfuerzos se concentran en minimizar el impacto de los grupos sustituidos eligiéndolos según su impacto y teniendo preparado el método más efectivo de tratamiento

posible habiendo realizado anteriormente un estudio de todos los productos obtenidos en la reacción.

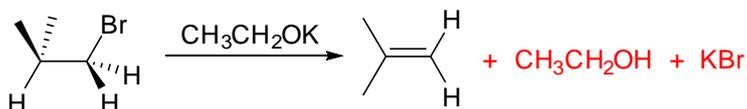


Esquema 7.

Además se debe escoger el catalizador cuya repercusión sea baja pero a su vez aumente la eficacia de la reacción lo máximo posible.

o **Reacciones de eliminación:**

En estas reacciones se quita un grupo de la molécula, el cual es un residuo inevitable y debe ser estudiado por sus implicaciones medioambientales ya que sus propiedades pueden diferir mucho al haberse liberado (Esquema 8).



Esquema 8.

o **Reacciones pericíclicas:**

En este tipo de reacciones (reacciones pericíclicas son aquellas en que todos los cambios de enlace tienen lugar simultáneamente en un único proceso que no implica la formación de intermedios de reacción) generalmente no tiene lugar la formación de subproductos, más allá de las reacciones competitivas indeseadas, puesto que en ellas, o bien se acoplan dos, o más, moléculas entre sí para formar una sola, o bien se trata de una reacción intramolecular. El ejemplo prototípico es el de una reacción de cicloadición Diels-Alder (Esquema 9):



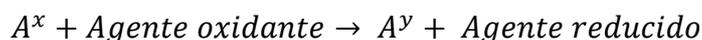
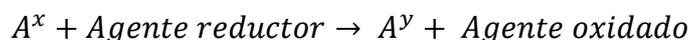
Esquema 9.

En ocasiones, el producto puede evolucionar de forma que pierda cierta parte, caso en el que, obviamente tendríamos formación de subproductos indeseados. Se debe estudiar la reacción en detalle por posibles reacciones paralelas y también se debe cuidar del tipo de materia prima empleada, puesto que suelen ser moléculas aromáticas o insaturadas, las cuales pueden acarrear cierta toxicidad.

○ **Reacciones****redox.**

Por definición una reacción redox es aquella en que se transfieren electrones (generalmente de forma asociada a la transferencia de núcleos de hidrógeno) desde un dador (un reductor) a un sustrato, o de forma exactamente opuesta, aquella en que el sustrato transfiere electrones (generalmente de forma asociada a la transferencia de núcleos de hidrógeno) a un aceptor externo (un oxidante). Pues bien, en ambos casos, dado que tan solo suele interesarnos el producto oxidado o reducido, la economía atómica es baja, razón por la cual es obvio que se trata de operaciones químicas de gran influencia medioambiental<sup>6</sup>. En general las reacciones de esta naturaleza se suelen llevar a cabo por dos métodos bien distintos. Por una parte, las reacciones redox mediadas por compuestos químicos encargados de aceptar o donar electrones a la molécula diana (Esquema 10).

- Método mediado por agentes redox.

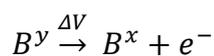
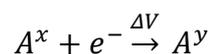


Esquema 10.

En la actualidad, una de las posibles alternativas “verdes” para estos métodos de oxidación que se trata de desarrollar emplea peróxido de hidrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) activado por un catalizador de hierro, el cual pasa a generar agua, siendo esta inocua.<sup>7</sup>

Por otro lado, las operaciones redox llevadas a cabo por métodos electroquímico suponen la aplicación directa de una corriente eléctrica que posibilite la donación o disminución de electrones de la molécula diana. En una simple comparación entre ambos métodos resulta evidente que los métodos electroquímicos son más beneficiosos, al menos aparentemente, para el medioambiente debido a que la mayoría de reactivos redox contiene iones metálicos pesados (capaces de presentar varios estados de oxidación fácilmente asequibles) que generalmente poseen toxicidades acusadas. De todas formas, no hay que olvidar que el requerimiento energético exigido por los métodos electroquímicos implica, de hecho, una contaminación indirecta (Esquema 11).

- Método electroquímico.



Esquema 11.

<sup>6</sup> N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, “Redox Economy in Organic Synthesis”, *Angew. Chem. Int.*, **2009**, *48*, 2854–2867

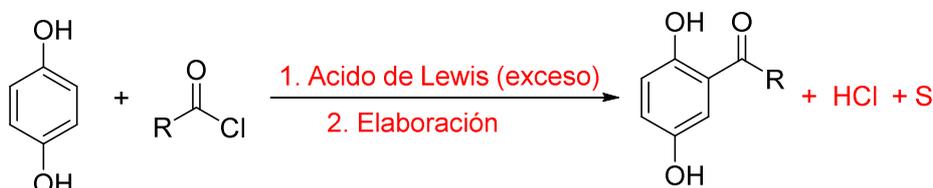
<sup>7</sup> R. A. Sheldon, “E factors, green chemistry and catalysis: an odyssey”, *Chem. Commun.*, **2008**, 3352–3365

Es evidente que el comúnmente empleado rendimiento químico no expresa la calidad de un proceso en términos de economía de átomos. En la práctica, una forma de asignar el valor teórico de la economía de átomos de un proceso químico es el empleo del factor E, el cual se calcula como el cociente de los kilos de residuos generados por los kilos de producto deseado obtenidos. El valor ideal del factor para las reacciones sería cero, pero como se observa en los ejemplos anteriores la mayor parte de las reacciones químicas, o procesos químicos, no cumplen con esta condición ideal. Es de justicia reconocer el papel de Roger A. Sheldon<sup>8</sup> en su labor al acuñar y exigir el empleo de los factores E a la hora de evaluar la bondad medioambiental de un proceso químico.

### 3. Principio tercero: diseñar síntesis que empleen sustancias químicas lo menos nocivas posibles.

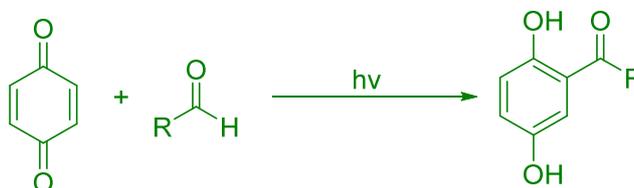
Este punto es bastante general puesto que es aplicable a cualquier sustancia empleada: materia prima, reactivos, productos, disolventes, residuos, etc. Se trata de diseñar una síntesis en que la participación de cualquier tipo de sustancia peligrosa sea evitada. Para ello es necesario estudiar todas las sustancias participantes del proceso, sus propiedades y sus alternativas. Se debe evitar cualquier paso con potencial nocivo, se debe evitar la formación de cualquier sustancia nociva y se debe evitar el empleo de cualquier reactivo nocivo.

El ejemplo que sigue pone de manifiesto el problema que presenta un proceso basado en la reacción de acilación Friedel-Crafts donde se emplea un cloruro de ácido y un ácido de Lewis como catalizador. Es evidente que si el ácido de Lewis se usa en exceso estamos ante un proceso medioambientalmente inaceptable (Esquema 12).



Esquema 12.

Pues bien, se ha propuesto sustituir esta metodología por un proceso fotoquímico (Esquema 13), sin duda mucho más eficaz (en términos de rendimiento E y de empleo y formación de sustancias menos nocivas) que el primero.



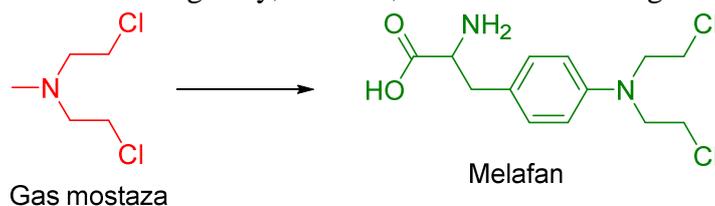
Esquema 13.

<sup>8</sup> Roger A. Sheldon, "Atom efficiency and catalysis in organic synthesis", *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 1234

4. **Principio cuarto: diseñar sustancias químicas y productos más seguros que mantengan su eficacia.**

Es un proceso que involucra el análisis de la estructura de un compuesto para identificar las unidades estructurales potencialmente nocivas y, si acaso, los grupos responsables de su actividad. Para ello hay dos métodos básicos, determinar el mecanismo de acción responsable de su toxicidad o evaluar la relación estructura-actividad. Mediante estos dos métodos es posible identificar las unidades estructurales responsables de la toxicidad, los cuales se pueden eliminar o bloquear, mientras que al identificar la estructura responsable de su actividad, se puede potenciar para obtener mejores rendimientos del producto. Desafortunadamente, en la mayor parte de los casos la información es escasa, razón por la cual se suele planificar o bien identificando grupos potencialmente tóxicos acorde a la experiencia acumulada, en cuyo caso se eliminan, o bien reduciendo su capacidad para alcanzar el locus en el que resulta nocivo (por ejemplo, dificultando la penetración de la membrana celular).

Esto suele llevarse a cabo generalmente en la industria farmacéutica para potenciar el efecto deseado del fármaco y disminuir los efectos secundarios del mismo. El Melafan es un fármaco que se desarrolló a partir de la sustitución del grupo metilo de la molécula de gas mostaza por un resto fenilalanina, resultando con ello un aumento de la selectividad anticancerígena y, con ello, un fármaco más seguro (Esquema 14).



Esquema 14.

5. **Principio quinto: evitar el empleo de sustancias auxiliares (disolventes) o emplear aquellos más seguros.**

Denominamos sustancias auxiliares a aquellas que son requeridas para que el proceso químico tenga lugar, en particular denominamos así a los disolventes. Los disolventes, una vez cumplida su labor como tales en un determinado proceso químico deben ser recuperados. Sin duda ello requiere de una gran inversión económica para su correcto tratamiento. En la industria química se emplean grandes cantidades de disolventes orgánicos relativamente volátiles y, en muchos casos, nocivos. La EPA americana ha clasificado los disolventes en tres grandes grupos según sus diferentes grados de toxicidad, a continuación se muestra una simplificación de la clasificación en tres clases:

Clase	Característica	Ejemplos
Clase 1	cancerígenos o medioambientalmente nocivos	CCl <sub>4</sub> , dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, benceno...
Clase 2	causantes de otra clase de toxicidad irreversible	Acetonitrilo, cloroformo, ciclohexano, hexano, metanol...
Clase 3	bajo potencial tóxico	Ácido acético, acetona, ácido fórmico, etanol, agua...

Tabla 1. Clasificación de los disolventes según su toxicidad.

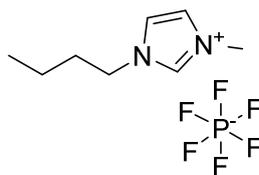
De entre todas las varias propuestas de alternativas más verdes es oportuno destacar las siguientes:

- El empleo de fluidos supercríticos como el dióxido de carbono, los cuales son inocuos y fácilmente separables una vez recuperan su comportamiento gaseoso. Por ejemplo, el CO<sub>2</sub> puede sustituir el tetracloroetileno, un disolvente contaminante y posiblemente cancerígeno. El empleo de fluidos supercríticos se está extendiendo a lo largo de la industria química para procesos como hidrogenación, alquilación y acilación de Friedel-Crafts, hidroformilación y eterificación.
- En algunos casos es viable obrar en ausencia de disolvente, como en el caso de que el reactivo sea capaz de disolverse a los reactivos, o que se lleve a cabo la reacción con los reactivos fundidos.
- El empleo de agua como medio auxiliar de reacción es en muchas ocasiones una magnífica alternativa puesto que el agua es un disolvente totalmente inocuo. Dada su relevancia este tema ha sido elegido en el presente trabajo para un análisis más detallado que pretende resaltar la capacidad de agua para acelerar reacciones químicas, la capacidad de manejar ciertos ácidos de Lewis en medios acuosos y, por último la posibilidad de actuar como disolvente de numerosas reacciones catalizadas por metales de transición<sup>9</sup>.
- El empleo de disolventes inmovilizados capaces de sustituir a los solventes tradicionales en su capacidad de solubilización pero sin el peligro de que se volatilicen y constituyan un peligro para la salud humana o al medioambiente.
- El empleo de líquidos iónicos, sales iónicas en estado líquido a temperaturas menores de 100°C. Como tal, normalmente están formados por un catión orgánico y un anión inorgánico. Sus características más relevantes son su baja volatilidad, su fácil reutilización y capacidad de disolución muy variable, según cuales sean los iones. En el Esquema 15<sup>10</sup> se muestra la estructura de un prototípico ejemplo de par iónico: hexafluorofosfato de 1-butil-3-

<sup>9</sup> S. Liu, J. Xiao, "Toward green catalytic synthesis—Transition metal-catalyzed reactions in non-conventional media", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2007**, 270, 1-43

<sup>10</sup> M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, "Greener Media in Chemical Synthesis and Processing", *Angew. Chem. Int.*, **2006**, 45, 3904 – 3908

metilimidazol

([BMIM]PF<sub>6</sub>)<sup>11</sup>.

Esquema 15.

- Naturalmente sustituir disolventes peligrosos por derivados con menor impacto sobre la salud o el medioambiente es una medida paliativa. El benceno se puede sustituir por tolueno, derivados del n-hexano con cadenas laterales, etc.

#### 6. Principio sexto: incrementar la eficiencia energética del proceso.

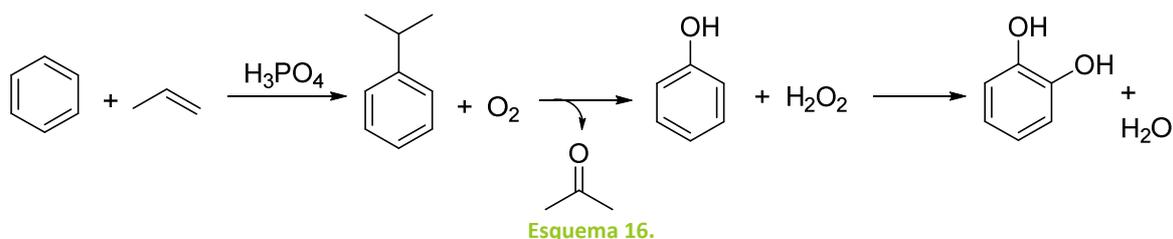
El reto de la química verde de reducir la cantidad de residuos generados también abarca los residuos generados indirectamente a través del consumo energético. Formas de ahorro energético son el uso de catalizadores, cercanía al proveedor de materia prima, aprovechamiento del calor desprendido, etc. y especialmente el empleo de reacciones a temperatura y presión ambiente. En conclusión, es necesario minimizar el requerimiento energético debido a su impacto económico y medioambiental. Mediante el desarrollo de metodología sintética operativa a temperatura y presión ambiente se evitaría en gran medida la inversión de una gran cantidad de energía para llevar a cabo un proceso. El problema principal es que no todas las reacciones tienen lugar en esas condiciones pero se debe tratar de acercarse al máximo posible a condiciones de temperatura y presión ambiente.

#### 7. Principio séptimo: emplear materia prima renovable.

Es preferible el empleo de sustancias renovables frente a no renovables tanto por los beneficios medioambientales como por la viabilidad del proceso a largo plazo, teniendo en cuenta la reducción de disposición de la sustancia en un futuro y su consecuente aumento del precio. Por otro lado, el empleo de materia prima renovable (de origen biológico) conlleva a su vez una inversión energética que no se puede despreciar y la disponibilidad en el momento que sea requerido en grandes cantidades puede variar. En los Esquemas 16 y 17<sup>12</sup> se muestran una síntesis de catecol a partir de benceno (materia que consideramos incluida en la definición de no renovable puesto que procede de combustibles fósiles) y de glucosa (materia que consideramos incluíble en el grupo de renovables) mediante el empleo de *E. coli* genéticamente modificadas:

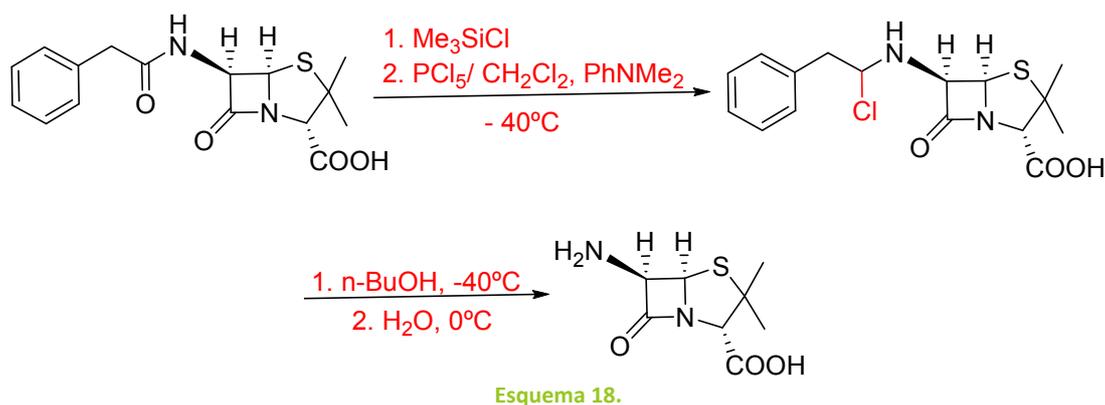
<sup>11</sup> [http://en.wikipedia.org/wiki/1-Butyl-3-methylimidazolium\\_hexafluorophosphate](http://en.wikipedia.org/wiki/1-Butyl-3-methylimidazolium_hexafluorophosphate)

<sup>12</sup> P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, "Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry", *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 686-694



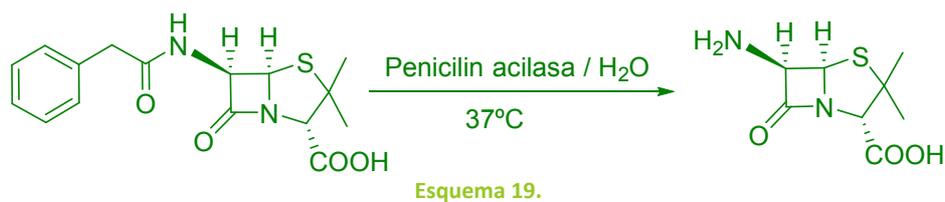
### 8. Principio octavo: evitar la formación de derivados químicos intermedios.

La derivatización entendida como la protección-desprotección de grupos funcionales, como el uso de grupos bloqueantes o como la realización de modificaciones temporales en procesos químicos o físicos, es probablemente prescindible y, por ello debe ser evitada<sup>13</sup>. Cada uno de estos pasos de síntesis en un determinado proceso requiere del empleo de reactivos adicionales y su consecuente generación de residuos y requiere además de un gasto energético. Es pues un principio fundamental de la “química verde” evitar pasos que tan solo acarrear modificaciones temporales cuyo aprovechamiento de materia es mínimo y reducir el número de pasos de síntesis necesarios para alcanzar un producto puesto que por cada paso se pierde materia. Los Esquemas 18 y 19<sup>14</sup> permiten visualizar este principio aplicado a la síntesis de antibióticos beta lactámicos. La síntesis mostrada en el Esquema 18 ha sido claramente superada en eficacia con el empleo de un enzima (Esquema 19).



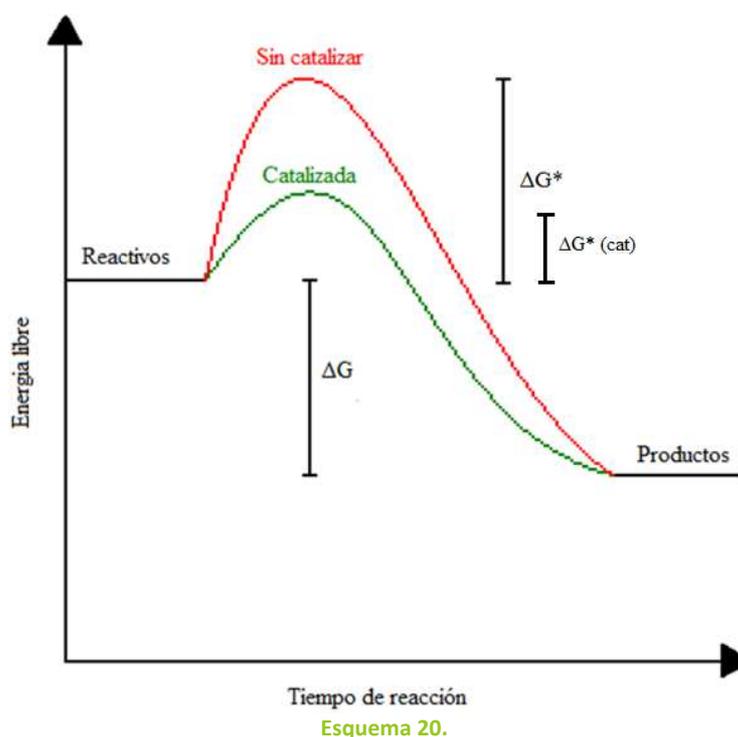
<sup>13</sup> P. S. Baran, T. J. Maimone, J. M. Richter, “Total synthesis of marine natural products without using protecting groups.”, *Nature*, **2007**, 446, 404-8.

<sup>14</sup> I. S. Young, P. S. Baran, “Protecting-group-free synthesis as an opportunity for invention”, *Nature Chemistry*, **2009**, 1, 193-205



### 9. Principio noveno: emplear catalizadores.

Un catalizador es una especie capaz de cambiar el mecanismo de una reacción haciéndola más rápida, como se muestra en el Esquema 20. Un catalizador, a diferencia de un promotor o activador, no se consume y, por ello suele ser reciclable. Consecuentemente, en general tan solo se necesita emplear una cantidad subestequiométrica del mismo. Un dato fundamental para describir la capacidad catalítica es el TON (turnover number). Así pues, es evidente que la “química verde” tiene que ser catalítica. De este modo, no solo se rebaja el coste de un proceso sintético, sino que se reduce la generación de residuos al mismo tiempo que se aumenta el rendimiento específicamente del producto deseado en detrimento de los demás. En resumen, reducen el impacto ambiental de un proceso. Son numerosísimos los ejemplos de procesos catalíticos, pero quiero hacer hincapié especialmente en la biocatálisis, basado en el uso de enzimas naturales<sup>15</sup>.

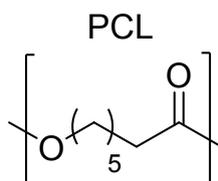


### 10. Principio decimo: diseñar compuestos químicos y productos degradables después de agotar su vida útil.

Una vez un compuesto o producto haya cumplido su propósito o haya concluido su vida útil, el tratamiento de dicha sustancia puede ser caro o, en caso de liberarse a la

<sup>15</sup> R. A. Sheldon, “Atom efficiency and catalysis in organic synthesis”, *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 7, 1233-1246

naturaleza, se puede acumular en el medioambiente por largos periodos de tiempo. Durante este tiempo, el compuesto mantiene su capacidad tóxica (si la tuviera) por lo que diseñar un compuesto que una vez liberado, por procesos naturales, se degrade rápidamente a compuestos inocuos puede evitar su acumulación y prevenir sus efectos adversos. Un ejemplo ad hoc es el desarrollo de plásticos biodegradables, como la policaprolactona (Esquema 22), el cual se degrada por compostaje, proceso biológico aeróbico mediante el cual los microorganismos actúan sobre la materia biodegradable, permitiendo obtener compost, CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O.

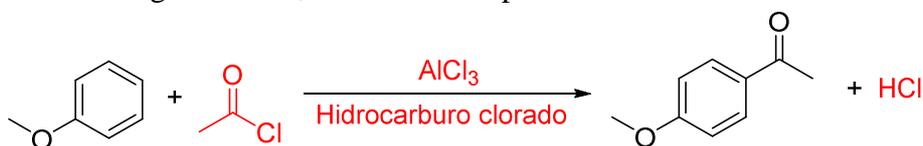


**11. Principio decimoprimero: analizar en tiempo real para prevenir la formación de residuos.**

El desarrollo de métodos analíticos de análisis y monitoreo en tiempo real de un determinado proceso facilitaría el trabajo de localizar irregularidades en las condiciones del mismo. La capacidad de regular el proceso, evitar irregularidades y la consecuente variación del rendimiento, evitaría la formación de subproductos en cantidades relevantes y mantendría la calidad del proceso constante a lo largo del tiempo.

**12. Principio decimosegundo: minimizar las posibilidades de accidente.**

Es absolutamente necesario diseñar procesos seguros, es decir, procesos en los cuales el estado físico de una sustancia es manipulado de tal manera que el peligro de accidente sea mínimo (explosión, inflamación, escapes, etc.). El Esquema 23<sup>16</sup> muestra un proceso de fabricación (basado en una reacción de acilación Friedel-Crafts) que hace uso de un ácido de Lewis (AlCl<sub>3</sub>), en cantidad superestequiométrica, cuya hidrólisis genera HCl, de difícil manipulación.



El Esquema 24 muestra una alternativa más “verde” dado que ahora el subproducto es ácido acético, de más fácil manipulación. Además, la operación se lleva a cabo en ausencia de disolvente y en un medio heterogéneo proporcionado por el uso de Zeolita

<sup>16</sup> Roger A. Sheldon, “Atom efficiency and catalysis in organic synthesis”, *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 7, 1233–1246

H-beta como ácido de Brönsted sólido. Claramente esta metodología combina varias características “verdes”.



Esquema 23.

A partir de estos amplios principios se hacen posibles muchas definiciones de “química verde”, dependiendo del enfoque que se le dé. De acuerdo con la definición expuesta en Wikipedia<sup>17</sup>, la “química verde” o “química sostenible” se puede definir como una filosofía centrada en la investigación química, e incluso en la ingeniería, que fomenta el diseño de productos y procesos que minimicen el impacto medioambiental. También se puede considerar la “química verde” como un tipo particular de prevención de la polución. Provee metodología fundamental para cambiar la naturaleza intrínseca de un producto o proceso químico de forma que sea intrínsecamente de menor riesgo para la salud humana y el medioambiente. Implica el diseño y rediseño de síntesis y productos químicos para prevenir la polución y por tanto solucionar problemas medioambientales. Por otro lado, la química verde puede considerarse como un intento por alcanzar el nivel de las reacciones que ocurren en la naturaleza y los doce principios serían reglas básicas que indican el camino hacia la meta.

Por tanto, el diseño de un proceso “verde” debe tener en cuenta cada uno de los detalles del proceso: materia prima, tipos de reacción, reactivos, solventes, condiciones de reacción y productos químicos. Para cada uno de estos puntos se puede analizar cada una de sus características para determinar sus ventajas frente otras posibilidades y alcanzar una decisión sobre qué posibilidad resulta más “verde”.

El presente trabajo de fin de grado (TFG) que aquí presento, únicamente aborda con cierta profundidad el uso de disolventes y, más en particular, el empleo de agua como disolvente en procesos de síntesis química.

## Disolventes: Agua

Los disolventes cumplen varios roles en un proceso químico desarrollado en la industria. Entre los diversos usos de un disolvente está el de reactivo, medio de reacción, agente de separación, agente de limpieza, etc. El disolvente ideal desde un punto de vista “verde” es aquel que permite el cumplimiento de su tarea con la mejor eficacia posible pero de una forma respetuosa con el medioambiente. Para asegurarse de ello es necesario un conocimiento mínimo sobre las propiedades/características del disolvente:

- Debe poseer una absorción reducida.
- Su toxicidad debe ser entendida.
- Las consecuencias de un vertido en el medioambiente deben ser comprendidas.

Es importante tener diversas alternativas para una misma función, para el cual se debe elegir el disolvente más adecuado. Para ello es necesario considerar la relación entre su rendimiento

<sup>17</sup> [http://en.wikipedia.org/wiki/Green\\_chemistry](http://en.wikipedia.org/wiki/Green_chemistry)

y su toxicidad, lo que, a su vez, requiere del empleo de la bases de datos de toxicología. Mediante este recurso es posible establecer una relación estructura-actividad que se puede emplear por extrapolación para hacerse una idea del potencial nocivo de cierto disolvente. Es importante tener en cuenta factores estructurales, que afectan a su actividad y absorción, biodisponibilidad y parámetros físicos, como puede ser la volatilidad. Cualquiera que sea el rol específico para el que se emplean los disolvente en un proceso químico, dado que no pasan a formar parte del producto de reacción, deben ser considerados como residuos y requieren de un tratamiento.

El siguiente esquema<sup>18</sup> resume los requerimientos exigidos a los disolventes:

- Consideraciones externas: reducción de exposición o accesibilidad.
  - o Propiedades relacionadas con la dispersión en el medioambiente.
    - Volatilidad/ densidad/ punto de fusión.
    - Solubilidad en agua.
    - Biodegradación:
      - Oxidación
      - Hidrólisis
      - Fotólisis
      - Degradación microbial
    - Conversión en sustancias biológicamente activas.
    - Conversión en sustancias biológicamente inactivas.
  - o Propiedades relacionadas a la absorción por parte de organismos.
    - Volatilidad.
    - Liposolubilidad.
    - Tamaño molecular.
    - Degradación.
    - Hidrólisis.
    - Efecto del pH.
    - Susceptibilidad a enzimas digestivos.
  - o Consideraciones relacionadas con rutas de absorción animal.
    - Piel/ ojos.
    - Pulmones.
    - Tracto gastrointestinal.
    - Branquias u otras rutas características de la especie.
  - o Reducción/ eliminación de impurezas.
    - Generación de impurezas de diferentes clases químicas.

---

<sup>18</sup> P. T. Anastas, T. C. Williamson, "Green Chemistry: frontiers in benign chemical synthesis and processes", Oxford University Press, 1998

- Presencia de homólogos tóxicos.
- Presencia de isómeros tóxicos.
- Consideraciones internas: rendimiento como disolvente.
  - Facilitar la reactividad.
    - Entendimiento mecanístico de especies solvatadas.
    - Condiciones de la disolución:
      - Temperatura
      - Agitación
      - Presión
    - Escala de tiempo.
  - Posibilitar la reactividad de la especie solvatada.
    - Reactividad aceptable.
    - Producto deseado.
  - Evitar reacciones paralelas indeseadas.
    - Entendimiento mecanístico del nuevo medio.
    - Reacción de puesta a punto.

El disolvente ideal sería aquel que disuelva aquellas sustancias de interés, aquel que favorezca la obtención del producto deseado frente a los posibles subproductos, aquel que facilite la separación de ciertas sustancias, etc. Ahora, desde la perspectiva de la “química verde” se le añade la necesidad de ser medioambientalmente favorable y es exigible a los manipuladores tener la mayor cantidad de información respecto su funcionamiento y sus consecuencias en el medioambiente.

De acuerdo con estas últimas exigencias, el disolvente líquido que mejor se corresponde con esas demandas es el agua. Es el líquido del que se tiene mayor conocimiento, es inocuo, no inflamable, no explosivo y es el disolvente más abundante en el planeta, lo que a su vez lo hace barato, por lo que se ha decidido centrar este trabajo en su empleo como disolvente en procesos químicos. Aparte del agua, existen otros disolventes considerados respetuosos con el medioambiente que presentan un amplio abanico de aplicaciones como pueden ser el tolueno, glicol-éteres, CO<sub>2</sub> supercrítico, etc.

Aunque el agua puede ser considerada el disolvente más respetuoso con el medioambiente, a la hora de encontrar su aplicación en la industria química existen dificultades<sup>19</sup> que, a priori, limitan sus posibilidades:

- La falta de solubilidad de los compuestos orgánicos en general.

---

<sup>19</sup> D. G. Blackmond, A. Armstrong, V. Coombe, A. Wells, “Water in organocatalytic processes: debunking the myths”, *Angew. Chem. Int.*, **2007**, 46, 3798–3800

- El agua actúa como reactivo frente a la mayoría de los ácidos de Lewis, hidrolizándolos.
- El agua puede actuar como reactivo frente a los compuestos organometálicos, hidrolizándolos.

Estas tres grandes limitaciones al empleo de agua como disolvente en procesos químicos de síntesis (orgánica) han sido asimismo el revulsivo científico para la búsqueda de objetivos, hasta hace muy poco tiempo, inalcanzables:

- Nuevas propiedades de las reacciones químico orgánicas llevadas a cabo en agua, habiéndose encontrado que en un buen número de casos existe aceleración y/o un incremento de la enantioselectividad de estas reacciones por efecto hidrofóbico.
- Ácidos de Lewis compatibles con agua.
- Complejos organometálicos (de transición) resistentes a la hidrólisis y, por tanto, capaces de promover o catalizar reacciones organometálicas singulares.

## Aplicaciones

He recogido una serie de aplicaciones publicadas en diferentes libros y artículos científicos de relevancia. Estos los he organizado en tres grandes bloques. Estas reacciones son meros ejemplos ilustrativos de la aplicabilidad y el efecto del agua sobre ellas, por lo que no entro en detalles de su mecanismo. Lo fundamental es atender a las ventajas que ofrece el agua en estas reacciones en comparación al empleo de otros disolventes orgánicos.

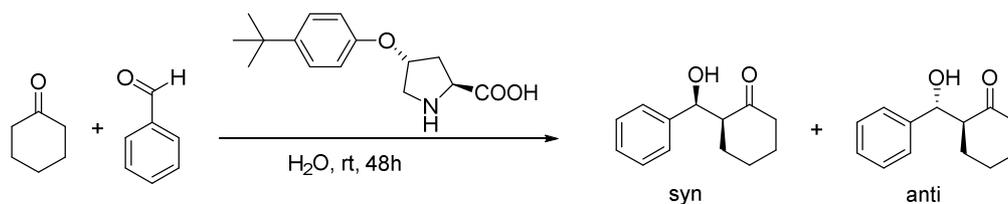
### 1. Reacciones en medio acuoso:

Este bloque recoge diversas reacciones orgánicas estándar, las cuales vienen relacionadas tradicionalmente con el empleo de disolventes orgánicos para su transcurso, que se han probado en medio acuoso bifásico, obteniéndose resultados satisfactorios. Generalmente, el efecto hidrofóbico favorece el encuentro de los reactivos, con lo que acelera la reacción. Esto junto con la formación de enlaces de hidrogeno favorecen una orientación específica de las moléculas entre si, dando como resultado en ocasiones un aumento de la estereoselectividad. Con estos ejemplos se deja patente la viabilidad del agua como sustituto de disolventes orgánicos para ciertas reacciones:

#### ○ *Reacción de condensación aldólica asimétrica*

Se ha probado la siguiente reacción (Esquema 24) sin disolvente, en un disolvente iónico y en agua<sup>20</sup>:

<sup>20</sup> J. Huang, X. Zhang, and D. W. Armstrong "Highly efficient asymmetric direct stoichiometric aldol reactions on/in water", *Angew. Chem. Int.*, **2007**, 46, 9073–9077



Esquema 24.

Tomando los datos de la reacción sin disolvente como estándar, se ha observado una reactividad muy pequeña en disolventes iónicos, por lo que no se considera viable su empleo. Por otro lado, se detectado un aumento de la enantioselectividad y la diastereoselectividad cuando se lleva a cabo en agua, tal como refleja la siguiente tabla:

	H <sub>2</sub> O (mol %)	Rendimiento (%)	Anti/syn	ee
<b>1</b>	0	85	69:31	61
<b>2</b>	50	84	89:11	94
<b>3</b>	100	84	90:10	91
<b>4</b>	200	84	90:10	94

Tabla 2. Incremento de la enantioselectividad a través del empleo de agua para la reacción aldólica.

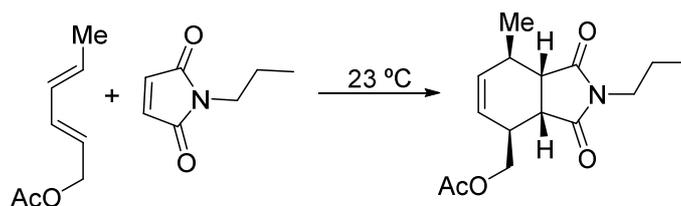
El papel del agua en esta reacción es la de agrupar los compuestos orgánicos hidrofóbicos en pequeñas gotas. Como se observa en la tabla, el hecho de aumentar la cantidad de agua empleada no se traduce en un mejora de la estereoselectividad de la reacción puesto que el efecto hidrófobo que tiene sobre los compuestos orgánicos se observa desde el momento en que ya existe una cantidad considerable de agua. El hecho de obtener unas selectividades tan altas da a entender que el agua participa en la reacción mediante la formación de enlaces de hidrogeno con los estados de transición.

Posterior investigación determinó que el empleo de  $\beta$ -ciclodextrina sulfatada, un anillo formado por 7 unidades de glucosa sulfatadas, favorece la reacción. El catalizador se asocia a la ciclodextrina mediante el grupo tert-butilfenil por interacciones hidrófobas. Este lo arrastra a la fase acuosa, facilitando de tal forma la catálisis de la reacción en la fase acuosa, dando como resultado un rendimiento y estereoselectividad mayores. Finalmente, se puede obtener el producto por filtración o separación de fases líquidas.

### o Diels-Alder

Las reacciones Diels-Alder en agua son reacciones heterogéneas, lo que posibilita el uso de grandes concentraciones de reactivos sin importar su solubilidad en fase acuosa. El agua funciona a modo de agrupador de los compuestos orgánicos por el efecto hidrofóbico lo que origina micelas donde estos compuestos se juntan, se orientan entre si y se acelera la reacción. Además se ha observado una gran selectividad hacia las formas endo, lo cual se debe también a la influencia de los puentes de hidrogeno formados entre el agua y el intermedio de reacción. Un ejemplo de este tipo de reacción se puede observar a continuación (Esquema 25)<sup>21</sup>:

<sup>21</sup> S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, "“On Water”: unique reactivity of Organic compounds in aqueous suspension", *Angew. Chem. Int.*, **2005**, *44*, 3275–3279



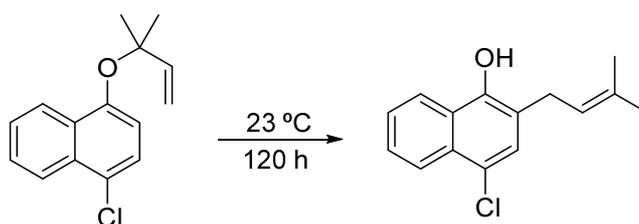
Esquema 25.

Disolvente	Conc. [M]	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
Tolueno	1	144	79
CH <sub>3</sub> CN	1	> 144	43
MeOH	1	48	82
Sin disolvente	3.69	10	82
H <sub>2</sub> O	3.69	8	81

Tabla 3. Comparación de rendimientos para la misma reacción pero diferentes disolventes.

### o Transposición de Claisen

Es un tipo de reacción pericíclica concertada, la cual se ha comprobado experimentalmente que se ve acelerada por la presencia de agua, pero todavía se desconoce el mecanismo exacto por el que el agua acelera la reacción. Un ejemplo ilustrativo del efecto acelerador del agua es el siguiente (Esquema 26)<sup>22</sup>:



Esquema 26.

Disolvente	Rendimiento (%)
Tolueno	16
DMF	21
CH <sub>3</sub> CN	27
MeOH	56
Sin disolvente	73
H <sub>2</sub> O	100

Tabla 4. Comparación de los rendimientos con diferentes disolventes.

<sup>22</sup> S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, "“On Water”: unique reactivity of Organic compounds in aqueous suspension", *Angew. Chem. Int.*, **2005**, *44*, 3275 –3279

## 2. Reacciones mediadas por ácidos de Lewis:

Para este bloque de reacciones se emplean sales metálicas en cantidades subestequiométricas que aceleran la reacción, las cuales funcionan a modo de ácidos de Lewis. Una propiedad química muy importante del agua para este apartado es que puede comportarse como una base, por lo que esta compite junto con los reactivos por interaccionar con el metal. La hidrólisis de la sal metálica conllevaría una ralentización de la reacción y como última consecuencia, podría involucrar la desactivación del catalizador y, por ende, la inviabilidad de la reacción. Para sobreponerse a esta gran limitación, Kobayashi llevó a cabo un estudio de diversos ácidos de Lewis en agua<sup>23</sup>, el cual plasmó en la siguiente tabla:

Li <sup>+1</sup> 13.64 4.7x10 <sup>7</sup>		Be		M <sup>+n</sup> pK <sub>h</sub> <sup>a</sup> WERC <sup>b</sup>																B <sup>+3</sup> — —			C — —			N — —			
Na <sup>+1</sup> 14.18 1.9x10 <sup>8</sup>		Mg <sup>+2</sup> 11.44 5.3x10 <sup>5</sup>																		Al <sup>+3</sup> 4.97 1.6x10 <sup>0</sup>			Si <sup>+4</sup> — —			P <sup>+5</sup> — —			
K <sup>+1</sup> 14.46 1.5x10 <sup>9</sup>		Ca <sup>+2</sup> 12.85 5x10 <sup>7</sup>		Sc <sup>+3</sup> 4.3 4.8x10 <sup>7</sup>		Ti <sup>+4</sup> ≤ 2.3 —		V <sup>+3</sup> 2.26 1x10 <sup>3</sup>		Cr <sup>+3</sup> 4.0 5.8x10 <sup>-7</sup>		Mn <sup>+2</sup> 10.59 3.1x10 <sup>7</sup>		Fe <sup>+2</sup> 9.5 3.2x10 <sup>6</sup>		Co <sup>+2</sup> 9.65 2x10 <sup>5</sup>		Ni <sup>+2</sup> 9.86 2.7x10 <sup>4</sup>		Cu <sup>+2</sup> 7.53 2x10 <sup>8</sup>		Zn <sup>+2</sup> 8.96 5x10 <sup>8</sup>		Ga <sup>+3</sup> 2.6 7.6x10 <sup>2</sup>		Ge <sup>+4</sup> — —		As — —	
Rb — —		Sr — —		Y <sup>+3</sup> 7.7 1.3x10 <sup>7</sup>		Zr <sup>+4</sup> 0.22 —		Nb <sup>+5</sup> (0.6) —		Mo <sup>+5</sup> — —		Tc — —		Ru <sup>+3</sup> — —		Rh <sup>+3</sup> 3.4 3x10 <sup>-6</sup>		Pd <sup>+2</sup> 2.3 —		Ag <sup>+1</sup> 12 >5x10 <sup>6</sup>		Cd <sup>+2</sup> 10.08 >1x10 <sup>8</sup>		In <sup>+3</sup> 4.00 4.0x10 <sup>4</sup>		Sn <sup>+4</sup> — —		Sb <sup>+5</sup> — —	
Cs — —		Ba <sup>+2</sup> 13.47 >6x10 <sup>7</sup>		Ln <sup>+3</sup> 7.6-8.5 10 <sup>6</sup> -10 <sup>8</sup>		Hf <sup>+4</sup> 0.25 —		Ta <sup>+5</sup> (-1) —		W <sup>+6</sup> — —		Re <sup>+6</sup> — —		Os <sup>+8</sup> — —		Ir <sup>+3</sup> — —		Pt <sup>+2</sup> 4.8 —		Au <sup>+1</sup> — —		Hg <sup>+2</sup> 3.40 2x10 <sup>9</sup>		Tl <sup>+3</sup> 0.62 7x10 <sup>5</sup>		Pb <sup>+2</sup> 7.71 7.5x10 <sup>9</sup>		Bi <sup>+3</sup> 1.09 —	
La <sup>+3</sup> 8.5 2.1x10 <sup>8</sup>		Ce <sup>+3</sup> 8.3 2.7x10 <sup>8</sup>		Pr <sup>+3</sup> 8.1 3.1x10 <sup>8</sup>		Nd <sup>+3</sup> 8.0 3.9x10 <sup>8</sup>		Pm — —		Sm <sup>+3</sup> 7.9 5.9x10 <sup>8</sup>		Eu <sup>+3</sup> 7.8 6.5x10 <sup>8</sup>		Gd <sup>+3</sup> 8.0 6.3x10 <sup>7</sup>		Tb <sup>+3</sup> 7.9 7.8x10 <sup>7</sup>		Dy <sup>+3</sup> 8.0 6.3x10 <sup>7</sup>		Ho <sup>+3</sup> 8.0 6.1x10 <sup>7</sup>		Er <sup>+3</sup> 7.9 1.4x10 <sup>8</sup>		Tm <sup>+3</sup> 7.7 6.4x10 <sup>6</sup>		Yb <sup>+3</sup> 7.7 8x10 <sup>7</sup>		Lu <sup>+3</sup> 7.6 6x10 <sup>7</sup>	

<sup>a</sup>pK<sub>h</sub> = -log K<sub>h</sub>. Reference 6a,b. <sup>b</sup>Exchange rate constants for substitution of inner-sphere water ligands. Reference 6c.

Tabla 27. Tabla periódica de los metales de transición compatibles con agua.

Esta tabla creada por Shu Kobayashi a partir de su estudio sobre el comportamiento de diversos ácidos de Lewis en agua es de vital importancia puesto que da una idea de cuales sales son estables en disolución acuosa. En ella se muestran las constantes de hidrólisis<sup>24</sup> de los ácidos de Lewis, es decir, la facilidad con que el agua penetra dentro de su esfera de coordinación; y la constante de velocidad de intercambio del agua que se encuentre unida al metal. Para el correcto funcionamiento de la sal metálica en el medio acuoso es necesario que el ácido de Lewis presente una constante de hidrólisis baja mientras que la constante del intercambio de agua sea lo mayor posible para facilitar la salida de las moléculas de agua que entre en la esfera de coordinación.

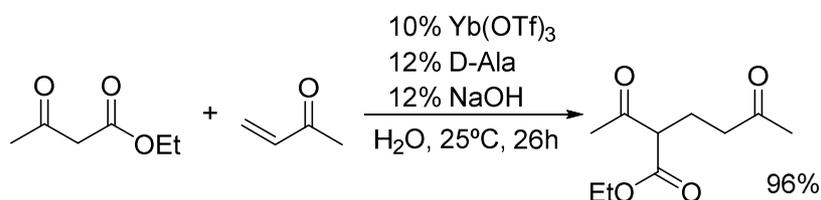
Conociendo esto, he recogido ejemplos de diversas reacciones donde se emplean diferentes sales metálicas como ácidos de Lewis, aunque todas ellas tienen en común que presentan triflatos como ligando puesto que ha demostrado ser un ligando beneficioso en medio acuoso.

<sup>23</sup> Shu Kobayashi, "Asymmetric catalysis in aqueous media", *Pure Appl. Chem.*, **2007**, 79, No. 2, 235–245

<sup>24</sup> [http://en.wikipedia.org/wiki/Hydrolysis\\_constant](http://en.wikipedia.org/wiki/Hydrolysis_constant)

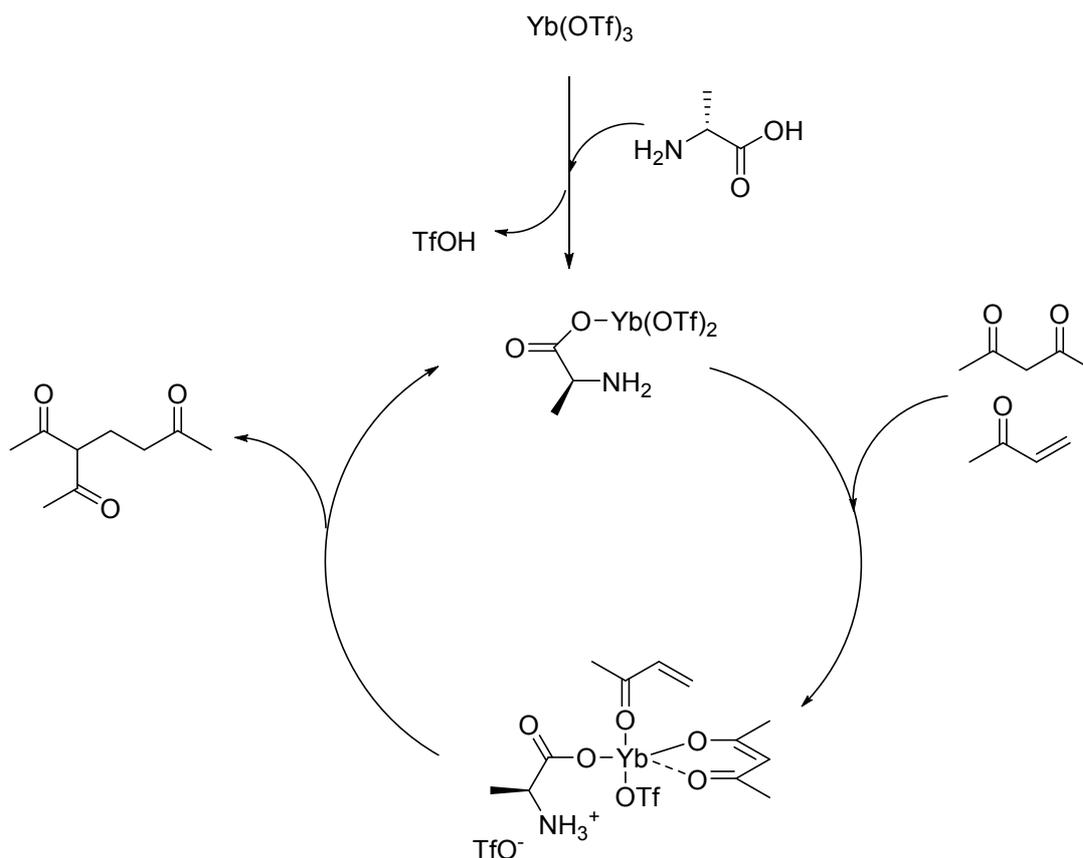
o **Adición Michael:**

Se lleva a cabo una reacción de tipo Michael en un medio acuoso bifásico donde los reactivos forman una suspensión. Esta reacción es catalizada por ácidos de Lewis en fase sólida (triflato de iterbio/alanina). La reacción siguiente se lleva a cabo con agitación para facilitar la mezcla de ambas fases (Esquema 28)<sup>25</sup>:



Esquema 28.

Una vez se ha completado la reacción, se detiene la agitación y se observa la formación de dos fases: una acuosa, donde se retiene el catalizador, y otra orgánica, formada en su mayor parte por el producto. Por una sencilla separación de fases se puede obtener el producto. Por el momento, esta reacción tan solo se ha llevado a cabo a nivel de laboratorio. Se ha propuesto el siguiente mecanismo de reacción (Esquema 29):



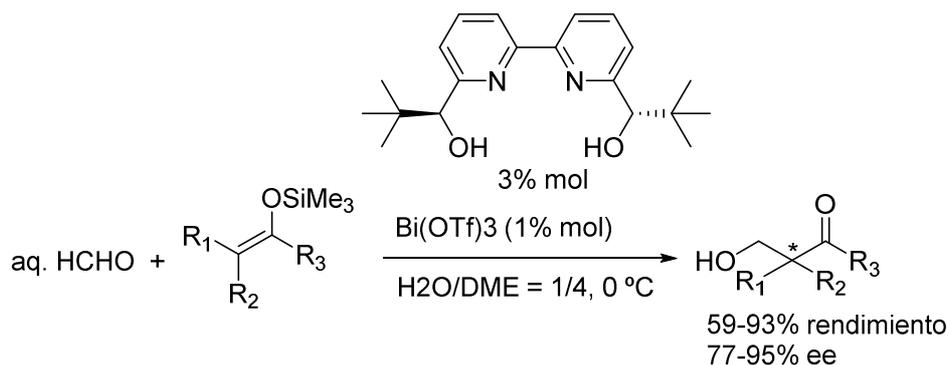
Esquema 29. Mecanismo de la reacción Michael.

<sup>25</sup> K. Aplander, R. Ding, U. M. Lindström, J. Wennerberg, S. Schultz, "α-Amino acid induced rate acceleration in aqueous biphasic Lewis acid catalyzed Michael addition reactions", *Angew. Chem. Int.*, **2007**, *46*, 4543–4546

Una alanina desplaza uno de los ligandos del  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ , la cual acelera la velocidad de la reacción. Con la adición de los reactivos, la forma cetoenólica bidentada desplaza otro triflato. La posterior coordinación de la enona acerca los reactivos para el siguiente paso de la adición.

### ○ Reacciones de condensación aldólica

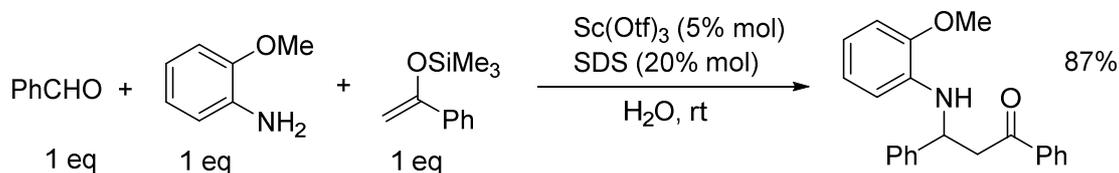
Un ejemplo asimétrico de la reacción de Michael en medio acuoso, en el cual se emplea un compuesto quiral para la obtención enantioselectiva del producto, es el siguiente (Esquema 30)<sup>26</sup>:



Se trata de una reacción en medio acuoso homogéneo, donde el DME es el cosolvente y permite la disolución de los compuesto orgánicos en agua, donde se encuentra el catalizador, una sal de bismuto. Es importante resaltar la alta selectividad enantiomérica que presenta la reacción, la cual depende de cuales sean las cadenas laterales (R).

### ○ Reacción de Mannich.

Consiste en la aminoalquilación de un carbono activado (grupo carbonilo). Esta reacción es catalizada por un ácido de Lewis, en este caso una sal de escandio, y se acelera mediante el empleo de un tensioactivo, en este caso dodecilsulfato sódico (SDS). Además, dicha reacción transcurre a temperatura ambiente (Esquema 31)<sup>27</sup>.



<sup>26</sup> Shu Kobayashi, "Asymmetric catalysis in aqueous media", *Pure Appl. Chem.*, **2007**, 79, No. 2, 235–245

<sup>27</sup> S. Kobayashi, K. Manabe "Green Lewis acid catalysis in organic synthesis", *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, No. 7, 1373–1380

### 3. Reacciones de compuestos organometálicos

Resulta importante recordar que por regla general los compuestos organometálicos tienden a reaccionar con agua. Por consiguiente, una reacción mediada por compuestos organometálicos resulta, a priori, inviable. El primer obstáculo a superar fue la hidrólisis de dichos compuestos mediante el empleo de metales compatibles con el agua. Basándose en los datos recogidos por Kobayashi, se ha podido discernir de entre los metales los más adecuados.

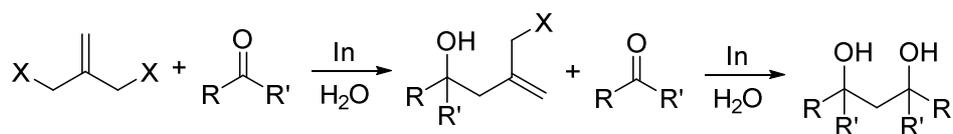
He añadido una serie de ejemplos de reacciones de compuestos organometálicos, para los que existe un metal específico cuya eficacia es más relevante que el resto para ese tipo de reacción.

#### o Reacciones de tipo Barbier:

Estas se basan en la formación de un compuesto intermedio organometálico entre un alcano halogenado y un metal resistente a la hidrólisis, puesto que se lleva a cabo la reacción en agua. Este compuesto resultante invierte la polaridad inicial del compuesto orgánico, dando lugar a un comportamiento nucleófilo. El indio ha demostrado ser un metal importante y eficaz para este tipo de reacciones.

#### ▪ Bisalilación de compuestos carbonílicos mediada por indio.

El empleo de agua para reacciones de tipo Barbier – Grignard ofrece diversas ventajas que favorece su elección frente a la de otros disolventes orgánicos. Por un lado, evitas el manejo de disolventes inflamables o anhidros, lo cual implicaba una cierta sensibilidad de la reacción frente a la humedad. Además, al tratarse de un disolvente prótico, se puede evitar ciertos pasos de protección y desprotección de grupos con hidrógenos ácidos. Por otro lado, el compuesto es soluble en agua por contener grupos carbonilos, lo que evita posibles derivatizaciones necesarias del reactivo para mejorar su solubilidad. Por último, cabe destacar que el indio es un metal con una energía de ionización suficientemente baja como para poder llevar a cabo esta reacción a temperatura ambiente. El Esquema 32<sup>28</sup> es un ejemplo ilustrativo de este tipo de reacción:



Esquema 32.

R-	R'-	X-	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
Ph-	H-	Br-	0.5	75
Ph-	H-	Cl-	1	18
p-MePh-	H-	Br-	1	68
3-ClPh-	H-	Br-	1	53
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	H-	Br-	3	61
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O		Br-	3	19

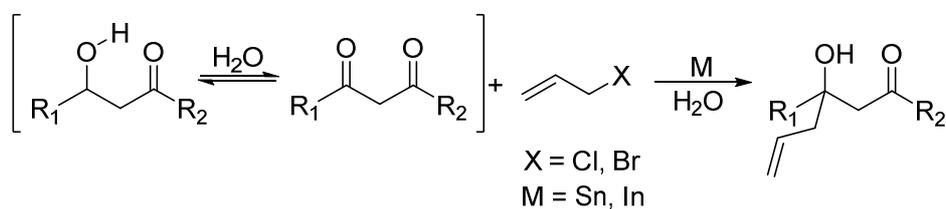
Tabla 5. Resultados con distintos sustituyentes.

<sup>28</sup> P. T. Anastas, T. C. Williamson, "Green Chemistry: frontiers in benign chemical synthesis and processes", Oxford University Press, 1998

En intervalos de tiempo relativamente cortos se han podido obtener resultados de rendimientos bastante positivos, lo cual abre las puertas para futuras probaturas sobre esta misma base.

- Alilación de compuestos 1,3-dicarbonílicos.

La adición de un reactivo organometálico a un grupo carbonílico de esta naturaleza es de gran importancia en la química orgánica. Sin embargo, la acidez del hidrogeno del carbono alfa dificulta este proceso. La gran diferencia de  $pK_a$  entre este hidrogeno y el reactivo organometálico da lugar a una reacción acido-base que genera un complejo estable con el enolato. Para evitar esta reacción lateral es necesario equilibrar la acidez y basicidad de los reactivos. Para superar esta dificultad se decidió emplear un proceso similar a la reacción Barbier anterior que emplea tanto indio como estaño como catalizadores (Esquema 33)<sup>29</sup>.

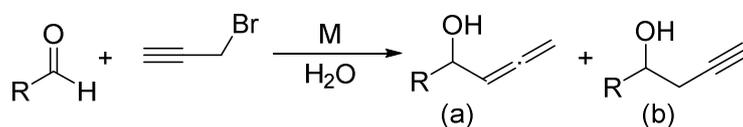


Esquema 33.

En agua la forma más común es la forma ceto, a diferencia de en un disolvente orgánico, donde la más abundante es la forma enol. La alilación tipo Barbier solo ocurre sobre la forma ceto, por ello este proceso solo puede transcurrir eficientemente empleando agua como disolvente.

- Propargilación/ alenilación de compuestos carbonílicos.

La reacción de propargil de bromuro con un aldehído en agua tiene como resultado la propargilación o la alenilación o una mezcla de ambas reacciones. Esta reacción mediada por indio da como resultado una alta regioselectividad y el producto viene determinado por la distribución electrónica y estérica (Esquema 34)<sup>30</sup>. Además, en Tabla 6 puede observarse el efecto del catalizador metálico sobre el producto y el rendimiento obtenidos:



Esquema 34.

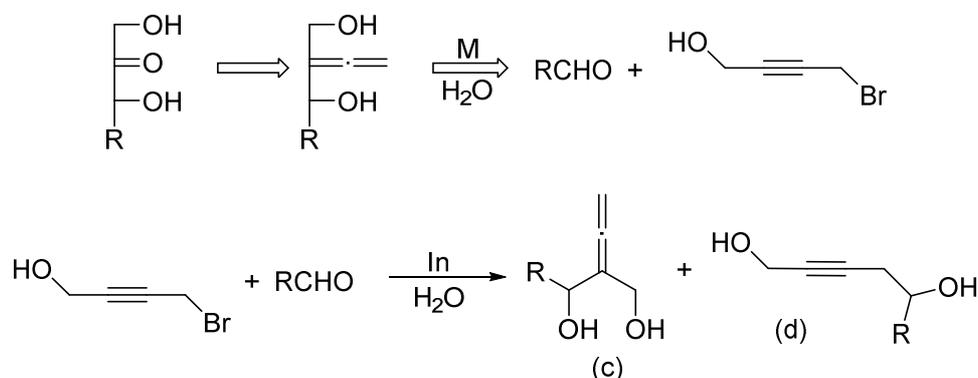
<sup>29</sup> P. T. Anastas, T. C. Williamson, "Green Chemistry: frontiers in benign chemical synthesis and processes", Oxford University Press, 1998

<sup>30</sup> P. T. Anastas, T. C. Williamson, "Green Chemistry: frontiers in benign chemical synthesis and processes", Oxford University Press, 1998

Prueba	R	Metal	Ratio (a:b)	Rendimiento combinado (%)
1	Ph-	In	1:6	72
2	n-Hexyl-	In	1:2	85
3	Ph-	Sn	1:5	60
4	n-Hexyl-	Sn	1:6	60
5	Ph-	Zn	1:3	64
6	n-Hexyl-	Zn	1:4.4	65
7	Ph-	Bi	1:5	83
8	n-Hexyl-	Bi	1:1	60
9	Ph-	Cd	1:1	60
10	n-Hexyl-	Cd	1:1	20

Tabla 6. Resultados obtenidos con diversos metales

En base a este estudio se ha observado que el metal tiene un papel crítico en la obtención del producto deseado. Como un ejemplo concreto de este método se ha propuesto la reacción del Esquema 35, por la cual se obtienen derivados de compuestos similares a cetosas naturales:



Prueba	R	Ratio (c:d)	Rendimiento combinado (%)
1	Ph-	2.2:1	84.5
2	p-MePh-	1.7:1	80
3	m-BrPh-	1.5:1	95
4	p-ClPh-	1.9:1	96
5	Hex-	2:1	67
6	CH <sub>2</sub> (OH)CH(OH)	1:1	82

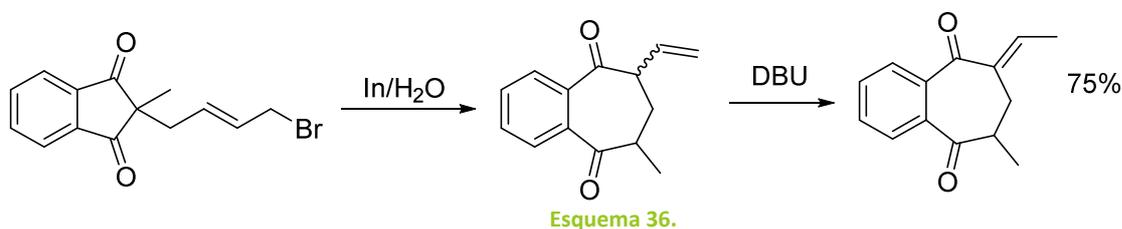
Tabla 7. Resultados con distintas cadenas laterales.

Como resultado a estas pruebas, se puede concluir que la presencia de un grupo hidroxilo en el alquino parece influir en el producto obtenido puesto que los ratios parecen haber variado por completo respecto al Esquema 34.

- Ampliación del tamaño de anillos.

Mediante una reacción de tipo Barbier, se ha desarrollado un método de ampliación de dos carbonos para cicloalcanos en agua. Se basa en la formación de un intermedio organometálico índico, el cual evoluciona para dar una mezcla enantiomérica del compuesto con el anillo

ampliado (Esquema 36)<sup>31</sup>. Se emplea DBU para transponer el doble enlace y perder el centro quiral, obteniendo así un solo compuesto. El empleo de agua para este método es vital y conduce a una posible alternativa simple para ampliar anillos.

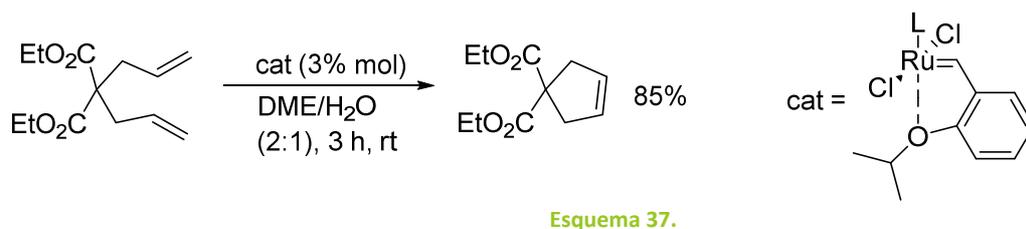


### o Reacciones de metátesis

La metátesis de olefinas es una reacción importante en síntesis orgánica para la formación de dobles enlaces C=C que, por razones medioambientales, ha evolucionado hacia el empleo de agua como disolvente. Para aumentar la eficacia este tipo de reacción se han desarrollado catalizadores de rutenio<sup>32</sup>, que han sido probados como aceleradores eficaces de las reacciones de metátesis, los cuales presentan una solubilidad en agua baja. Este hecho constituye una limitación en su empleo para reacciones en medio acuoso, por lo que se han investigado sobre las condiciones de reacción en la que el funcionamiento de estos catalizadores sea óptimo<sup>33</sup>. Existen dos posibilidades dentro de las reacciones de metátesis acuosas, que sean homogéneas o heterogéneas.

#### ▪ Metátesis en disolución acuosa homogénea.

Por razones de la solubilidad limitada que presentan en general los compuestos orgánicos en agua, este tipo de reacción es más complicada y se ve limitada a casos más concretos. Normalmente para lograr la homogeneización de la mezcla se añaden cosolventes en cantidad suficiente para conseguir que los reactivos se disuelvan totalmente en agua.



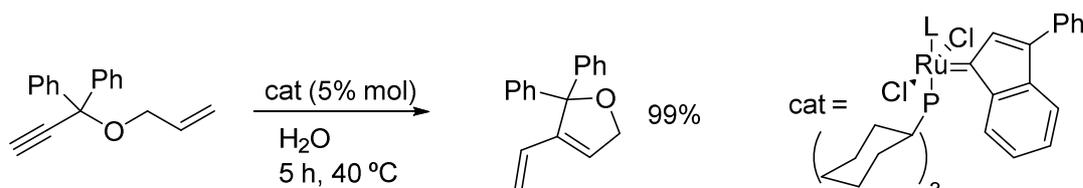
#### ▪ Metátesis en disolución acuosa heterogénea.

Como para otros tipos de reacciones se ha observado efectos positivos debido a la presencia del agua en reacciones en condiciones heterogéneas, se decidió comenzar la investigación en este campo. Una posibilidad para este campo es la aplicación de ultrasonidos para su mezcla y la aceleración de la reacción.

<sup>31</sup> P. T. Anastas, T. C. Williamson, "Green Chemistry: frontiers in benign chemical synthesis and processes", Oxford University Press, 1998

<sup>32</sup> Estos catalizadores han sido desarrollados por Robert H. Grubbs, específicamente para la catálisis de metátesis, por lo cual se le otorgó el premio Nobel ([http://en.wikipedia.org/wiki/Grubbs'\\_catalyst](http://en.wikipedia.org/wiki/Grubbs'_catalyst)).

<sup>33</sup> D. Burtscher, K. Grela, "Aqueous Olefin Metathesis", *Angew. Chem. Int.*, 2009, 48, 442 – 454

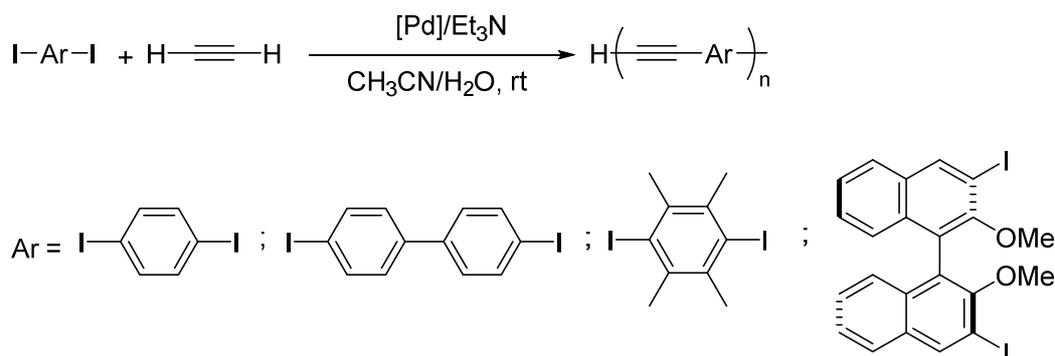


Esquema 38.

Las reacciones con alquenos insolubles en agua y reactivos electro-deficientes proceden a temperatura ambiente con alta eficacia y alta selectividad. Los productos se separan de la mezcla por filtración de la emulsión a través de gel de sílice y la subsiguiente limpieza con etil acetato.

### ○ *Acoplamiento de Sonogashira*

En un intento de sintetizar polímeros orgánicos se ha estudiado el acoplamiento de Sonogashira en agua (Esquema 39)<sup>34</sup>. Este se basa en el acoplamiento de alquenos terminales, es decir, la formación de enlaces C – C entre dos alquenos, el cual está catalizado por paladio. Estas reacciones se llevan a cabo en medio acuoso con trietilamina, que actúa de base, captando el haluro. Además, estas reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente en agua.



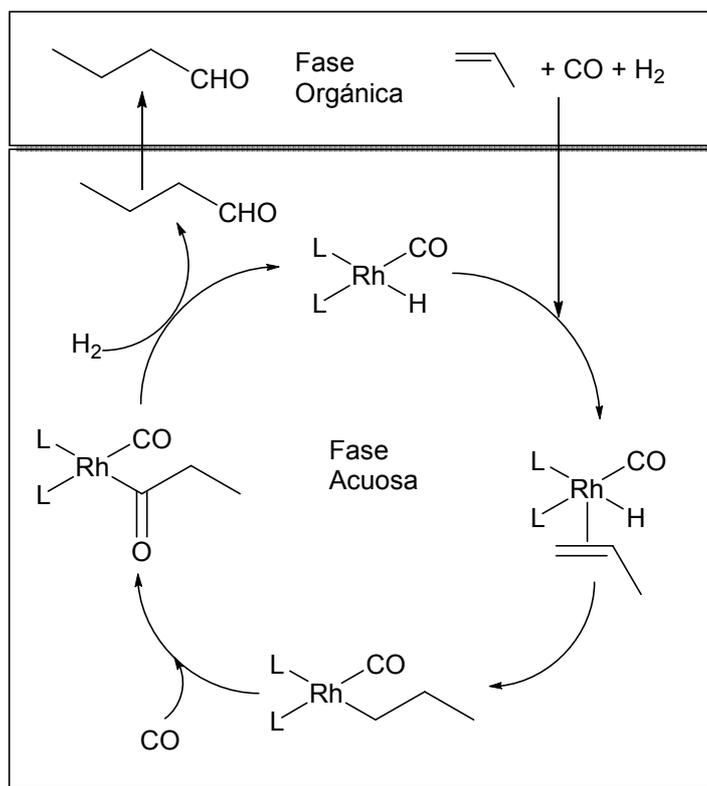
Esquema 39.

### ○ *Hidroformilación de olefinas (proceso industrial OXO).*

Es un proceso organometálico catalizado por complejos de rodio llevado a cabo en un sistema acuoso bifásico. Esta reacción implica la adición de un grupo aldehído y dos átomos de hidrógeno a un doble enlace (Esquema 40)<sup>35</sup>. Al final de la reacción, el producto forma prácticamente la totalidad de la fase orgánica restante. Se ha desarrollado este método para la producción industrial de grandes cantidades (millones de toneladas anuales) de butanal u otros aldehídos. Este proceso suele transcurrir a 120°C y 50 bar, lográndose rendimientos del 95% y selectividades del 99% después de la limpieza de la fase orgánica. Para ello se requiere de su dilución en agua, una primera extracción con una amina insoluble en agua y una segunda extracción con NaOH 5% en agua.

<sup>34</sup> P. T. Anastas, T. C. Williamson, "Green Chemistry: frontiers in benign chemical synthesis and processes", Oxford University Press, 1998

<sup>35</sup> R. A. Sheldon, I. Arends, U. Hanefeld, "Green Chemistry and Catalysis", Wiley VCH, 2007



Esquema 40.

## Conclusiones

Tal como afirma Paul T. Anastas en un artículo recientemente publicado en el volumen 48 de la revista *Aldrichimica Acta* 2015, volumen íntegramente dedicado a “química verde”, cuyo editor invitado es Bruce H. Lipshutz, creo que la “química verde” ha pasado de ser considerada un tema en evolución lenta, una mera posibilidad de futuro o una promesa en vano, a ser una auténtica revolución<sup>36</sup>. Revolución que John C. Warner concreta en una serie de prioridades que, en último término se resumen en una sola: educación<sup>37</sup>. Ambos términos merecen ser resaltados por su relevancia para la “química verde” o “química sostenible”.

El tema del presente trabajo, el empleo del agua como disolvente en favor de una química más respetuosa con el medioambiente, no es más que uno de los muchos pasos dentro del movimiento conocido como “química verde”. Cabe recordar que son doce principios los que caracterizan este movimiento y que nosotros tan solo nos hemos centrado en uno de los apartados de uno de los principios. Esto viene a demostrar el amplio alcance de la “química sostenible” y la enorme cantidad de cambios, en una dirección beneficiosa para el mundo y para los humanos, que puede traer al mundo de la química tradicional. Todavía le queda mucho por recorrer pero es inevitable pensar en las repercusiones que tendrá sobre el mundo.

<sup>36</sup> P.T. Anastas “Green Chemistry Next: Moving from Evolutionary to Revolutionary”, *Aldrichimica Acta* **2015**, 48, 3

<sup>37</sup> J.C. Warner “Where We Should Focus Green Chemistry Efforts”, *Aldrichimica Acta* **2015**, 48, 29.

## Bibliografía

- <http://www2.epa.gov/green-chemistry/basics-green-chemistry>  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Green\\_chemistry](http://en.wikipedia.org/wiki/Green_chemistry)  
<https://www.migreenchemistry.org/toolbox/definition-of-green-chemistry/>  
[http://www.greener-industry.org.uk/pages/atom/1atom\\_yield.htm](http://www.greener-industry.org.uk/pages/atom/1atom_yield.htm)  
<http://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/what-is-green-chemistry/definition.html>  
<http://www.epa.gov/sciencematters/june2011/principles.htm>
- P. T. Anastas, T. C. Williamson, “Green Chemistry: frontiers in benign chemical synthesis and processes”, *Oxford University Press*, **1998**
- P. T. Anastas, J. C. Warner, “Green Chemistry: Theory and practice”, *Oxford University Press*, **1998**
- R. A. Sheldon, I. Arends, U. Hanefeld, “Green Chemistry and Catalysis”, *Weley VCH*, **2007**
- R. A. Sheldon, “Atom efficiency and catalysis in organic synthesis”, *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 1234
- B. M. Trost, “The atom economy: a search for synthetic efficiency”, *Science*, **1991**, 254, n° 5037, 1471-1477
- N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, “Redox Economy in Organic Synthesis”, *Angew. Chem. Int.*, **2009**, 48, 2854–2867
- R. A. Sheldon, “E factors, green chemistry and catalysis: an odyssey”, *Chem. Commun.*, **2008**, 3352–3365
- S. Liu, J. Xiao, “Toward green catalytic synthesis—Transition metal-catalyzed reactions in non-conventional media”, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2007**, 270, 1-43
- M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, “Greener Media in Chemical Synthesis and Processing”, *Angew. Chem. Int.*, **2006**, 45, 3904 – 3908
- P. T. Anastas, T. C. Williamson, “Green Chemistry: frontiers in benign chemical synthesis and processes”, *Oxford University Press*, **1998**
- Shu Kobayashi, “Asymmetric catalysis in aqueous media”, *Pure Appl. Chem.*, **2007**, 79, No. 2, 235–245
- S. Kobayashi, K. Manabe “Green Lewis acid catalysis in organic synthesis”, *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, No. 7, 1373–1380
- K. Aplander, R. Ding, U. M. Lindström, J. Wennerberg, S. Schultz, “ $\alpha$ -Amino acid induced rate acceleration in aqueous biphasic Lewis acid catalyzed Michael addition reactions”, *Angew. Chem. Int.*, **2007**, 46, 4543 –4546
- B. M. Trost, “On inventing reactions for atom economy”, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 695-705
- I. S. Young, P. S. Baran, “Protecting-group-free synthesis as an opportunity for invention”, *Nature Chemistry*, **2009**, 1, 193-205
- P. S. Baran, T. J. Maimone, J. M. Richter, “Total synthesis of marine natural products without using protecting groups.”, *Nature*, **2007**, 446, 404-8
- J. Huang, X. Zhang, and D. W. Armstrong “Highly efficient asymmetric direct stoichiometric aldol reactions on/in water”, *Angew. Chem. Int.*, **2007**, 46, 9073 –9077
- S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, ““On Water”: unique reactivity of Organic compounds in aqueous suspension”, *Angew. Chem. Int.*, **2005**, 44, 3275 –3279
- D. Burtscher, K. Grela, “Aqueous Olefin Metathesis”, *Angew. Chem. Int.*, **2009**, 48, 442 – 454
- D. G. Blackmond, A. Armstrong, V. Coombe, A. Wells, “Water in organocatalytic processes: debunking the myths”, *Angew. Chem. Int.*, **2007**, 46, 3798–3800