



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Instituto Universitario Mixto de Tecnología Química

Reacciones de metátesis intramolecular carbonil olefina
mediante el uso de catalizadores sólidos.

Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario en Química Sostenible

AUTOR/A: Velazquez Ojeda, David

Tutor/a: Palomares Gimeno, Antonio Eduardo

Cotutor/a externo: Leyva Perez, Antonio

Director/a Experimental: Mingueza Verdejo, Paloma

CURSO ACADÉMICO: 2023/2024



INSTITUTO DE
TECNOLOGÍA
QUÍMICA



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

UNIVERSIDAD POLITECNICA DE VALENCIA

Instituto Universitario Mixto de Tecnología Química

(UPV-CSIC)

Reacciones de metátesis intramolecular carbonilo olefina mediante el uso de catalizadores sólidos

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

MÁSTER EN QUÍMICA SOSTENIBLE

AUTOR: David Velázquez Ojeda

TUTOR: Antonio Leyva Pérez

DIRECTORA EXPERIMENTAL: Paloma Minguenza Verdejo

CURSO ACADÉMICO: 2023/2024

Trabajo de fin de máster: Reacciones de metátesis intramolecular carbonilo olefina mediante el uso de catalizadores sólidos. *David Velázquez Ojeda*

Agradecimientos

Quiero agradecer a mi tutor, Antonio Leyva Pérez, la oportunidad de realizar este trabajo en el Grupo de Catálisis para Reacciones Orgánicas Sostenibles, también a Paloma por estar trabajando codo con codo conmigo cada día para sacar este trabajo adelante.

Al programa de Ayudas del Aula CIMSA Sostenibilidad a la realización de Trabajos Fin de Máster en Química Sostenible.

Por último, quiero dar las gracias a todos los miembros del grupo, a mi pareja y familia que me soportan y aún me siguen preguntando: “¿Qué es eso de la metátesis?”.

Resumen

Mediante las reacciones de metátesis se pueden obtener productos de alto valor añadido a partir de fuentes renovables. Este tipo de reacciones permiten unir cadenas cortas que no habrían sido de tanta utilidad o que incluso habrían sido desechadas.

En este trabajo se va a utilizar esta técnica de manera intramolecular para crear moléculas cíclicas, para ello se utiliza el doble enlace olefinico y de un grupo carbonilo de la misma molécula. En la duración de este trabajo se intentarán alcanzar dos objetivos principalmente, el primero encontrar las condiciones y catalizadores más adecuados para llevar a cabo esta ciclación en la molécula modelo reportada y el segundo tratar de reproducir esta reacción con ciclos de diferentes tamaños.

Abstract

Through metathesis reactions, high value products can be obtained from renewable sources. These reactions allow short chains, that would not have been as useful or would have even been discarded, to be joined together.

In this work, this technique will be used intramolecular alkene carbonyl metathesis reactions to create cyclic molecules. To do this, the olefinic double bond and a carbonyl group of the same molecule are used. During the duration of this work, we will try to achieve two main objectives, the first is to find the most suitable conditions and catalysts to carry out this cyclization for the reported model molecule and the second is to try to reproduce this reaction with cycles of different sizes.

Abreviaturas

ADMET	Metátesis de polimerización de dienos acíclicos
CM	Metátesis cruzada
COM	Metátesis carbonilo olefina
COMP	Metátesis de polimerización
crossCOM	Metátesis cruzada carbonilo olefina
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilfurano
GC	Cromatografía de gases
GC-MS	Cromatografía de masas
HFIP	Hexafluoroisopropanol
IR	Espectroscopía infrarroja
PTSA	Ácido paratoluensulfónico
RcCOM	Metátesis de cierre de anillo carbonilo olefina
RCM	Metátesis de cierre de anillo
RMN	Resonancia magnética nuclear
RoCOM	Metátesis de apertura de anillo
ROM	Metátesis de apertura de anillo
ROMP	Metátesis de polimerización por apertura de anillo
TaCOM	Metátesis transanular

Índice

Agradecimientos	2
Resumen.....	3
Abstract	3
Abreviaturas	4
1. Introducción.....	6
1.1 La química sostenible.....	6
1.2 La metátesis	7
1.2.1 Aparición	7
1.2.2 Metátesis de olefinas.....	9
1.2.3 Metátesis carbonilo olefina.....	10
2. Antecedentes	14
3. Objetivos.....	16
4. Resultados y discusión	17
4.1 Paso 1: Reacción de metátesis olefínica cruzada	17
4.2 Paso 2: Reacción de sustitución nucleofílica.....	20
4.3 Paso 3: COM intramolecular	23
4.3.1- Reacción de formación de macrociclos	33
5. Materiales y metodología	35
5.1 Reactivos	35
5.2 Técnicas de caracterización	35
5.3 Procedimiento de síntesis del reactivo de partida:	36
5.3.1 Metátesis intermolecular.....	36
5.3.2 Reacción de sustitución nucleofílica.....	38
5.4 Procedimiento de metátesis intramolecular carbonilo-olefina	40
6. Conclusiones	43
7. Futuras líneas de investigación	44
Bibliografía	45

1. Introducción

1.1 La química sostenible

La importancia de la industria química en un mundo en el que cada vez se demandan materiales con mejores prestaciones y procesos más rápidos y efectivos es indudable. Esta relevancia debe ir unida a un respeto por el medioambiente de modo que este desarrollo no afecte al futuro del planeta. Para alcanzarlo se desarrollaron los 12 principios de la química sostenible¹:

1. **Prevención.** Es preferible evitar la producción de residuos a tratarlos una vez formados.
2. **Economía atómica.** Los procesos de síntesis deben maximizar la incorporación de todos los materiales utilizados en el producto final.
3. **Procesos químicos menos peligrosos.** Se intentará que las metodologías sintéticas se diseñen de manera que se utilicen y generen sustancias con poca o ninguna toxicidad para la salud humana y el medio ambiente.
4. **Productos finales más seguros.** Se deben diseñar productos químicos que mantengan de forma eficaz su función mientras que se reduce su toxicidad.
5. **Reducción del uso de sustancias auxiliares.** Se debe intentar evitar o reducir el uso de sustancias auxiliares, como disolventes o agentes de separación. En caso de ser necesarios, deben ser inocuos.
6. **Reducción del consumo energético.** Se debe minimizar el consumo de energía. Se intentará realizar las reacciones químicas a presión atmosférica y temperatura ambiente.
7. **Uso de materias primas renovables.** Se utilizarán materias primas renovables siempre que sea técnica y económicamente viable.
8. **Reducción de la derivatización.** Se intentará evitar las etapas de protección y desprotección y otras modificaciones temporales, ya que son etapas adicionales que implican el uso de reactivos adicionales que pueden generar residuos.
9. **Uso de catalizadores.** Se debe priorizar el uso de sistemas catalíticos frente a los estequiométricos.
10. **Diseño para la degradación.** Los productos químicos deben diseñarse de forma que al terminar su vida útil no queden en el entorno, sino que puedan ser degradados a productos inocuos.
11. **Análisis en tiempo real para la prevención de contaminación.** Se deben desarrollar tecnologías analíticas que permitan el seguimiento y control de los procesos en tiempo real para ver si los productos que se forman son tóxicos.
12. **Minimización del riesgo de accidentes químicos.** Las sustancias y la forma en que se utilizan en un proceso químico deben escogerse para minimizar el potencial de accidentes químicos, teniendo en cuenta vertidos, explosiones e incendios.

Trabajo de fin de máster: Reacciones de metátesis intramolecular carbonilo olefina mediante el uso de catalizadores sólidos. *David Velázquez Ojeda*

En la actualidad se está haciendo un gran esfuerzo por encontrar procesos más seguros, menos contaminantes y fuentes de energía y materias primas renovables.

En cuanto a materias primas renovables, una de las más prometedoras actualmente es la biomasa. El uso de biomasa para obtener productos químicos y combustibles puede ayudar a reducir la dependencia de los recursos fósiles, mitigar impactos ambientales² y revalorizar residuos.

Para ello el diseño de biorrefinerías integradas que puedan fraccionar la biomasa en sus componentes (celulosa, hemicelulosa, lignina) permitiría producir biocombustibles y productos químicos a partir de biomasa lignocelulósica.

Los productos químicos obtenidos de esta forma permitirían sintetizar polímeros biodegradables a partir de monómeros renovables, como el ácido poliláctico a partir de ácido láctico, como alternativas a los plásticos derivados del petróleo³.

Sin embargo, siguen existiendo desafíos para hacer que la conversión de biomasa sea económicamente viable a gran escala, por ello el desarrollo de nuevos catalizadores⁴ y nuevas rutas sintéticas que puedan convertir eficazmente la biomasa serán clave para aprovechar todo el potencial de esta materia prima en la química sostenible.

La presente memoria se enmarca en el desarrollo de nuevas rutas sintéticas, en la que se lleva a cabo el estudio de la reacción de metátesis carbonilo olefina intramolecular (COM).

Las reacciones de metátesis permiten aprovechar componentes orgánicos, independientemente de su procedencia, de forma más eficiente o que incluso en otras circunstancias habrían sido desechados.

1.2 La metátesis

Desde el punto de vista de la química sostenible el desarrollo de nuevos procedimientos catalíticos eficientes y selectivos para formar enlaces carbono-carbono es un paso clave para el avance de la química sintética.

La reacción de metátesis es una de las herramientas más poderosas a la hora de formar enlaces carbono-carbono entre dos sustratos insaturados, especialmente las reacciones de metátesis catalíticas. Este tipo de reacciones ha tenido un profundo impacto en las moléculas provenientes del petróleo, en materiales, agricultura y farmacia. En el futuro se espera que tenga un impacto aún mayor al permitir obtener de fuentes renovables productos que en la actualidad se obtienen del petróleo.

1.2.1 Aparición

La reacción de metátesis de alquenos se descubrió por accidente en los años 60 cuando se estaban estudiando polimerizaciones de Ziegler⁵ con sistemas metálicos alternativos. A partir de entonces se investigó en profundidad, pero hasta que el grupo de Chauvin no propuso un mecanismo⁶ que involucraba los dobles enlaces de ambas olefinas y su posterior ruptura (mecanismo del carbeno) no se empezaron a desarrollar catalizadores adecuados.

La metátesis de olefinas requirió catalizadores estables y bien definidos que reaccionaran solo con dobles enlaces y no afectaran otras partes de las moléculas. Además, la reactividad necesitaba la capacidad de ajustarse al propósito.

Trabajo de fin de máster: Reacciones de metátesis intramolecular carbonilo olefina mediante el uso de catalizadores sólidos. *David Velázquez Ojeda*

Cada grupo que investigaba sobre el tema proponía un catalizador diferente, Schrock propuso un catalizador de molibdeno de este tipo:

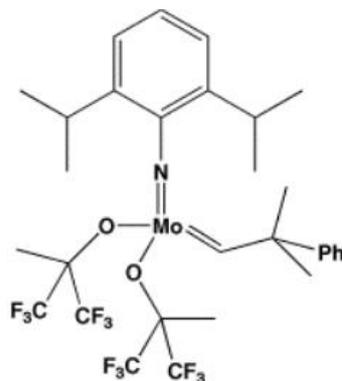


Ilustración 1: Catalizador de Schrock

Grubbs y sus colaboradores descubrieron un catalizador con rutenio, este era estable en el aire y demostró mayor selectividad, pero menor reactividad que los catalizadores de Schrock. El nuevo catalizador también tenía la capacidad de iniciar metátesis en presencia de alcoholes, agua y ácidos carboxílicos. Grubbs continuó mejorando sus catalizadores, que eventualmente se convirtieron en los primeros catalizadores bien definidos para procesos generales de metátesis.



Ilustración 2: Catalizadores de Grubbs 1ª y 2ª generación

Las contribuciones de Chauvin, Grubbs⁷ y Schrock⁸ transformaron el desarrollo y la producción de productos químicos, caucho y productos farmacéuticos.

La investigación posterior llevó al desarrollo de diferentes tipos de metátesis dependiendo de cómo fuese el sustrato insaturado.

1.2.2 Metátesis de olefinas

Este fue el primer tipo que se encontró, como se ha dicho en el apartado anterior, y el mecanismo fue clave para el diseño de nuevos catalizadores más estables y efectivos, al avanzar las investigaciones se propusieron nuevas teorías para los mecanismos.

Una de las más populares es el de la cicloadición [2+2] con un alquilideno metálico para formar un ciclo de 4 miembros y después una cicloversión [2+2] que da lugar a dos alquenos con las cadenas intercambiadas.

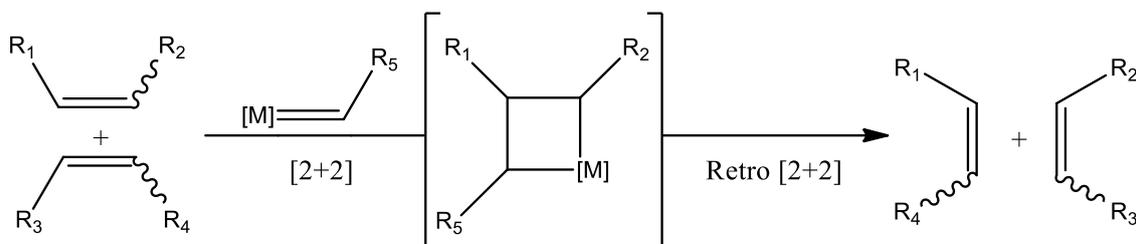


Ilustración 3: Mecanismo de la metátesis de olefinas

Dependiendo del catalizador y las condiciones empleadas se obtienen mayoritariamente unos productos frente a otros, los tipos diferentes de metátesis de olefinas que existen son:

- **Metátesis cruzada (CM):** Es una reacción entre dos alquenos para formar dos nuevos alquenos más funcionalizados, lo que lleva a la producción de nuevos productos alquenos.

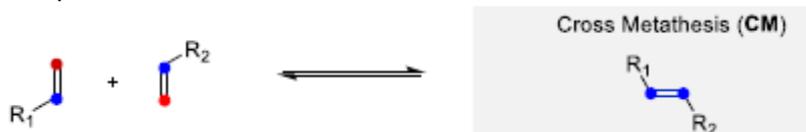


Ilustración 4: Metátesis cruzada⁹

- **Metátesis de apertura de anillo (ROM):** este tipo de metátesis ocurre entre alquenos lineales y cíclicos, lo que resulta en la formación de dienos acíclicos. La liberación de la tensión del anillo impulsa la reacción hacia la generación de estos dienos acíclicos.

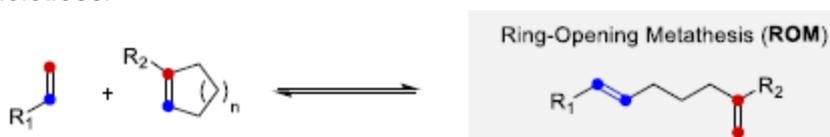


Ilustración 5: Metátesis de apertura de anillo⁹

- **Metátesis de cierre de anillo (RCM):** Representa reacciones intramoleculares de alquenos para producir productos insaturados mediante la formación de cicloalquenos. Este tipo de metátesis juega un papel importante en la síntesis de compuestos cíclicos.



Ilustración 6: Metátesis de cierre de anillo⁹

- **Metátesis de polimerización por apertura de anillo (ROMP):** Técnica de polimerización que implica el reordenamiento cíclico de grupos funcionales dentro de un monómero para formar una cadena polimérica.

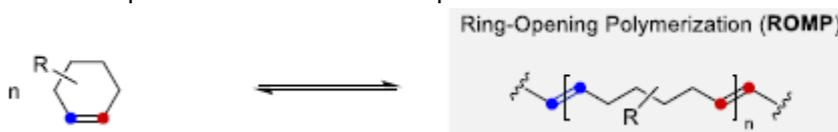


Ilustración 7: Metátesis de polimerización por apertura de anillo⁹

- **Metátesis de polimerización de dienos acíclicos (ADMET):** Los monómeros de dienos acíclicos se someten a una serie de reacciones de metátesis para producir polímeros de alto peso molecular con un control preciso sobre la estructura y las propiedades del polímero.

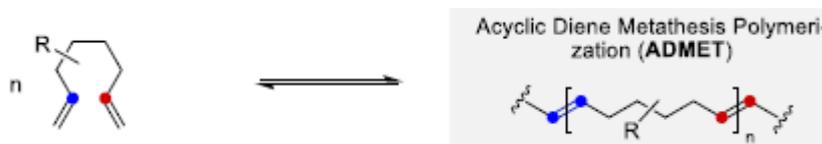


Ilustración 8: Metátesis de polimerización de dienos acíclicos⁹

1.2.3 Metátesis carbonilo olefina

De modo similar a como ocurre en la metátesis de olefinas, podemos tomar el doble enlace de un grupo carbonilo⁹ para llevar a cabo esta reacción, ya que utilizar este grupo funcional abre paso a un amplio abanico de reacciones y de productos que se pueden obtener de fuentes renovables. Por ejemplo, los compuestos provenientes de la biomasa son en muchos casos alquenos y aldehídos aromáticos, lo que permitiría su reactividad mediante esta reacción.

- **Metátesis cruzada carbonilo olefina (crossCOM):** Reacción entre un compuesto carbonílico y una olefina, lo que resulta en la formación de nuevos alquenos con sus restos alquílicos intercambiados.

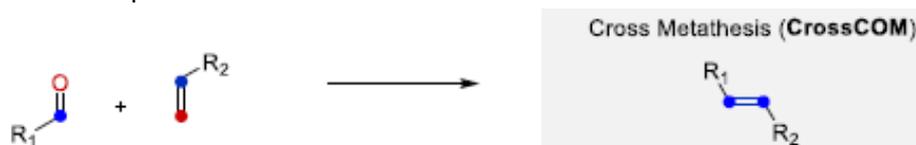


Ilustración 9: Metátesis cruzada carbonilo olefina⁹

- **Metátesis de apertura de anillo (RoCOM):** este tipo de metátesis consiste en la apertura de anillos de compuestos carbonílicos cíclicos a través de reacciones con olefinas.

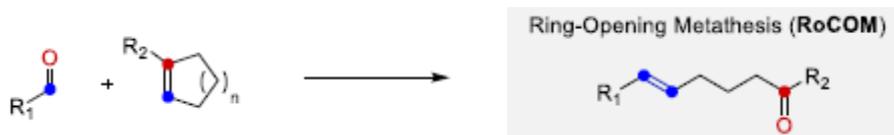


Ilustración 10: Metátesis de apertura de anillo⁹

- **Metátesis de cierre de anillo carbonilo olefina (RcCOM):** metátesis intramolecular entre un compuesto carbonílico y una olefina dentro de la misma molécula, lo que conduce a la formación de estructuras cíclicas mediante procesos de cierre de anillos.



Ilustración 11: Metátesis de cierre de anillo carbonilo olefina⁹

- **Metátesis de polimerización (COMP):** Proceso de polimerización que implica la reacción de metátesis entre compuestos carbonílicos y olefinas, lo que lleva a la formación de polímeros mediante la redistribución de átomos similar a las reacciones de metátesis de olefinas.

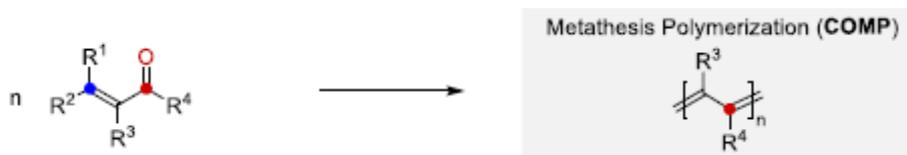


Ilustración 12: Metátesis de polimerización⁹

- **Metátesis transanular (TaCOM):** Este tipo de metátesis ocurre entre grupos funcionales que se encuentran dentro del mismo sistema de anillos y provoca una ruptura de la estructura anular.

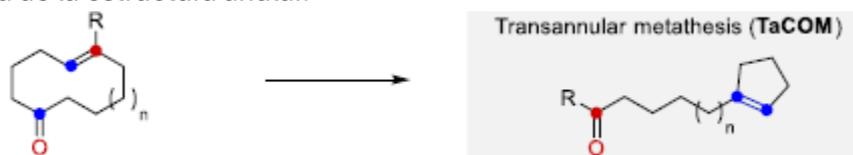


Ilustración 13: Metátesis transanular⁹

Trabajo de fin de máster: Reacciones de metátesis intramolecular carbonilo olefina mediante el uso de catalizadores sólidos. *David Velázquez Ojeda*

Los mecanismos propuestos para este tipo de reacción son algo diferentes a la metátesis de olefinas. En este, caso el intermedio de 4 miembros que se forma es un oxetano. A la hora de diseñar catalizadores deben cumplir la condición de que el metal tiene que catalizar una adición [2+2] y después una fragmentación catalítica.

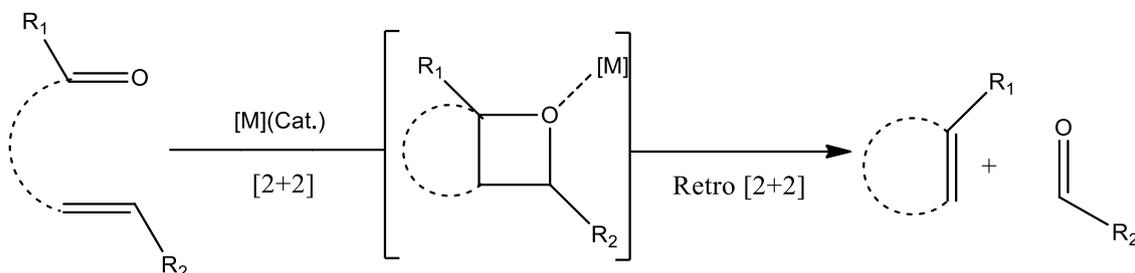


Ilustración 14: Mecanismo de diseño de catalizadores para COM

Dependiendo de cómo se produzca la ruptura catalítica del oxetano proporcionará unos productos u otros. Como se puede ver en la siguiente ilustración, al utilizar ácidos de Lewis y dependiendo del areno utilizado, la reacción sigue una ruta u otra.

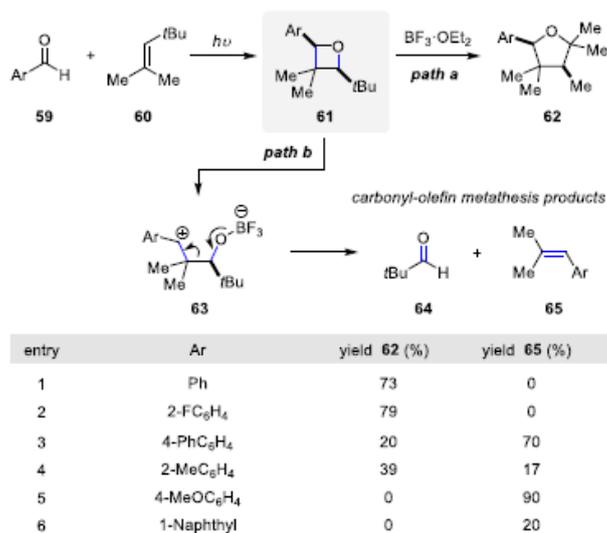


Ilustración 15: Fragmentación de oxetanos usando ácidos de Lewis⁹

En nuestro trabajo, nos vamos a centrar en las metátesis carbonilo olefina de cierre de anillo (RcCOM), esta se puede explicar según dos mecanismos diferentes, en el mecanismo por pasos se forma el oxetano y después de produce la ruptura catalítica para dar los productos.

Trabajo de fin de máster: Reacciones de metátesis intramolecular carbonilo olefina mediante el uso de catalizadores sólidos. *David Velázquez Ojeda*

En el mecanismo concertado se forma un intermedio similar al oxetano y la formación y ruptura de enlaces para dar lugar a los productos tiene lugar de forma simultánea.

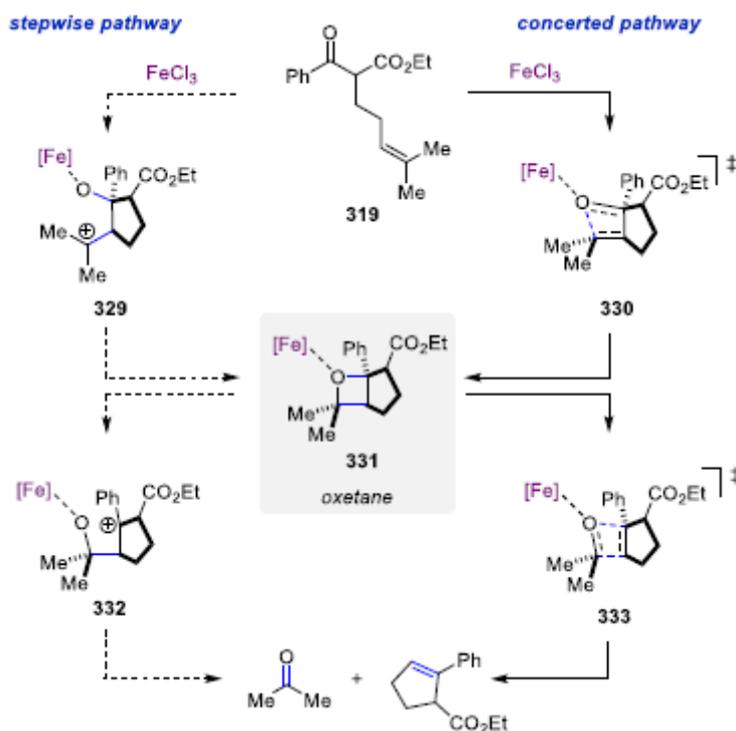
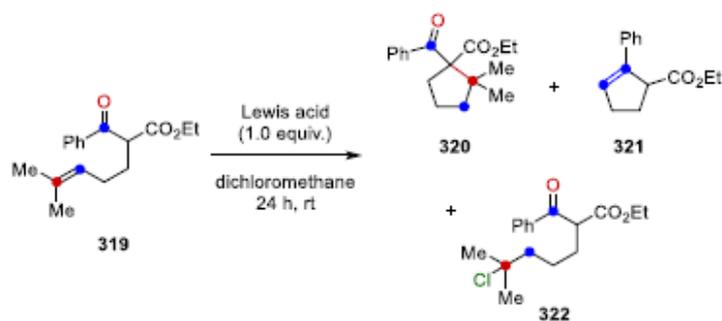


Ilustración 16: Mecanismos para RcCOM⁹

La reacción que aparece en estas gráficas es la misma que se va a llevar a cabo en este trabajo, y como podemos ver en los estudios iniciales de esta reacción, se llevó a cabo con diferentes ácidos de Lewis utilizando diferentes elementos de transición.



entry	Lewis acid (1.0 equiv)	yield 320 (%)	yield 321 (%)	yield 322 (%)	conv. (%)
1	ZnCl ₂	-	-	-	0
2	SnCl ₄	47	24	-	99
3	InCl ₃	-	78	-	99
4	GaCl ₃	-	71	-	99
5	FeCl ₃	-	50	-	99
6	AlCl ₃	-	-	66	99

Ilustración 17: Estudios iniciales de RcCOM⁹

2. Antecedentes

En el grupo que se ha realizado el trabajo se ha optado por el estudio de zeolitas como catalizadores para producir la COM cíclica, ya que habían conseguido realizar la reacción crossCOM en flujo utilizando como catalizador la montmorillonita K10¹⁰.

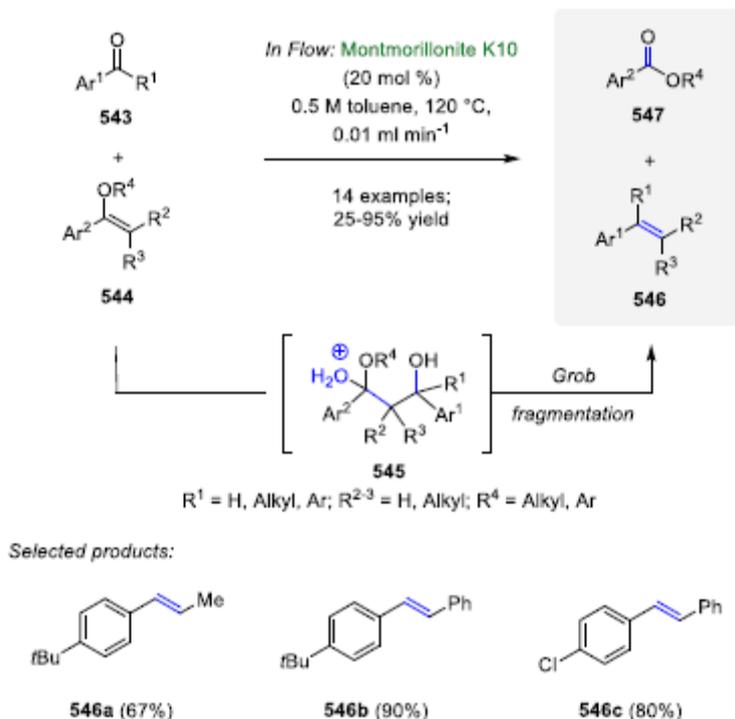


Ilustración 18: Reacción COM intermolecular en flujo⁹

Al utilizar ácidos sólidos en un lecho fijo, se consiguió evitar reacciones secundarias, en concreto la hidrólisis del éster vinílico que reportaban otros grupos al trabajar en batch.

El mecanismo de esta reacción se lleva a cabo en dos pasos. El primero es la formación del enlace carbono-carbono y el segundo una fragmentación tipo Grob. Para este tipo de fragmentaciones, los arilaldehídos han demostrado ser muy efectivos estabilizando los carbocationes del producto intermedio.

En esta memoria se ha decidido implementar estos conocimientos en las reacciones RcCOM, para este tipo de reacciones, y ya se demostró¹¹ que el HCl, como ácido de Brønsted en combinación con un espacio confinado autoensamblado, era capaz de llevar a cabo la RcCOM.

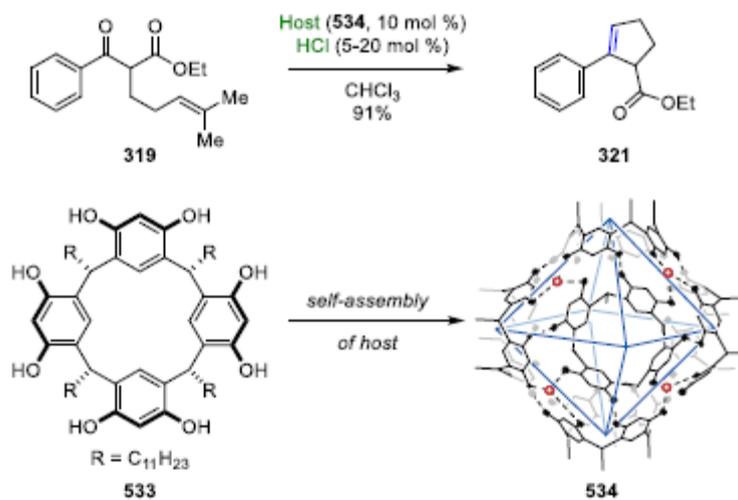


Ilustración 19: RcCOM en espacio supramolecular autoensamblado⁹

En este caso los intermedios catiónicos se encuentran estabilizados por las interacciones π del complejo autoensamblado, que permiten una formación gradual del oxetano intermedio.

Explorados estos antecedentes, se decidió probar ácidos heterogéneos que tuvieran cavidades por sí mismos y que pudieran replicar este efecto de confinamiento. Para lograr este objetivo las resinas sulfónicas y las zeolitas se presentan como los mejores candidatos para poder llevar a cabo esta reacción de forma efectiva.

3. Objetivos

El objetivo de este trabajo es la realización de la metátesis intramolecular utilizando el doble enlace de los grupos carboniloos para crear moléculas macrocíclicas.

Los objetivos específicos son:

- Optimización de las condiciones de reacción para la reacción metátesis carbonilo olefina intramolecular (COM) utilizando catalizadores homogéneos.
- Estudio de la actividad de diferentes catalizadores ácidos de Lewis y de Brønsted soportados.
- Creación de moléculas cíclicas de diferente tamaño de cadena.

4. Resultados y discusión

La reacción estudiada en este trabajo es la síntesis del 2-fenilciclopent-2-en-1-carboxilato de etilo, esta reacción se ha utilizado ampliamente como reacción modelo en los estudios de COM intramolecular¹².

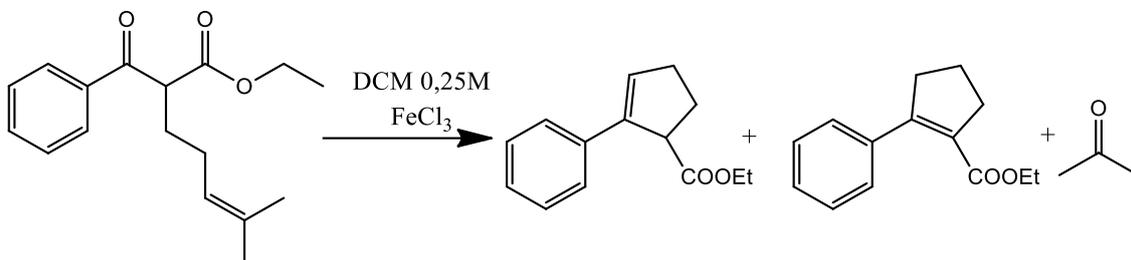


Ilustración 20: Reacción COM modelo

Esta reacción puede dar lugar a dos productos, debido a la isomerización,¹² como se recoge en la ilustración anterior.

Para las distintas reacciones llevadas a cabo se determinó la conversión del producto de partida mediante cromatografía de gases (GC), también acoplada a cromatografía de masas (GC-MS). En este caso, no se pudieron separar los diferentes productos obtenidos. Todos los detalles sobre la determinación de los resultados se encuentran recogidos en la parte experimental de esta memoria.

El reactivo de partida para esta reacción no es comercial de forma que hubo que sintetizarlo y purificarlo para poder utilizarse.

4.1 Paso 1: Reacción de metátesis olefínica cruzada

El primer paso para la síntesis del reactivo de partida es la síntesis del producto bromado terminal a partir de una olefina trisustituída, mediante un proceso de metátesis cruzada.

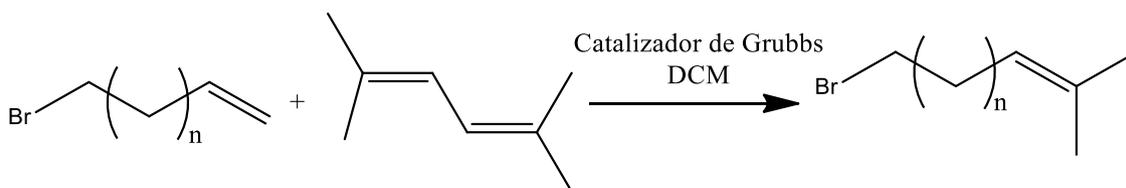


Ilustración 21: Reacción de metátesis intramolecular

La optimización de este proceso es un paso clave para llevar a cabo las COM intramoleculares con cadenas de diferentes longitudes.

Optimización de las condiciones de reacción

Se partió desde las condiciones reportadas,¹³ con un exceso de 5 equivalentes del dieno, un 2.5 mol% de catalizador y ajustadas para obtener 0.25mmol del producto bromado y a una temperatura de 55°C.

Para obtener las condiciones de reacción adecuadas se realizaron diferentes experimentos:

Optimización de los reactivos de partida

En primer lugar, se llevaron a cabo pruebas en las condiciones mencionadas en el apartado anterior utilizando como diferentes reactivos de partida.

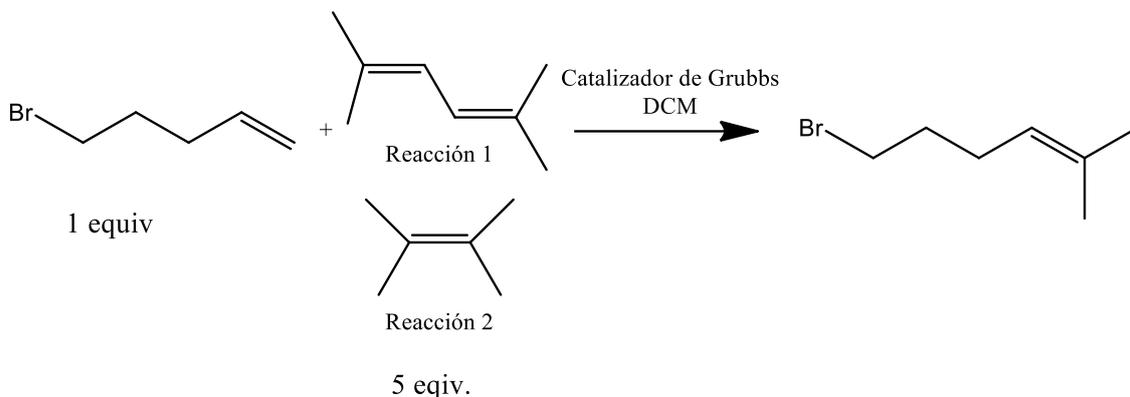


Ilustración 22: Reacciones de metátesis intramolecular con diferentes reactivos de partida

Reacción	Reactivo utilizado	Conversión (%)
1	2,5-dimetil-2,4-hexadieno	80
2	2,3-dimetil-2-buteno	0

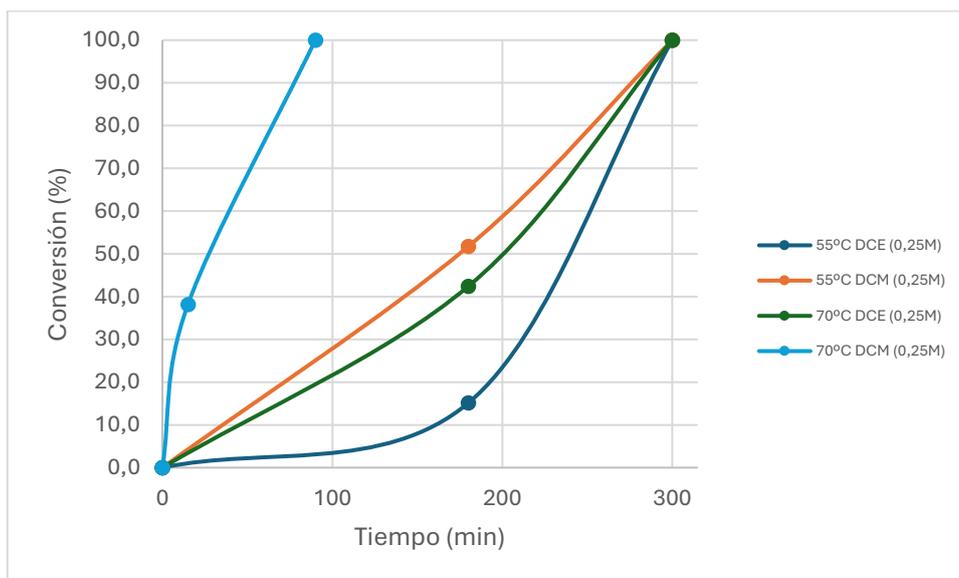
Tabla 1: Conversión a tiempo de reacción 2h

Con esto se comprobó que para las condiciones a las que se está trabajando la influencia del dieno es necesaria para llevar a cabo la reacción.

Una vez seleccionados los reactivos de partida se procede a optimizar las condiciones de reacción. El catalizador empleado es el catalizador Hoveyda-Grubbs, que es el que mejor selectividad presenta al producto deseado¹⁴.

Optimización de la temperatura y disolvente

Se ensayó la reacción en DCM y DCE y a dos temperaturas distintas: 55°C y 70°C.



Gráfica 1: Optimización de Temperatura y disolvente para metátesis intramolecular

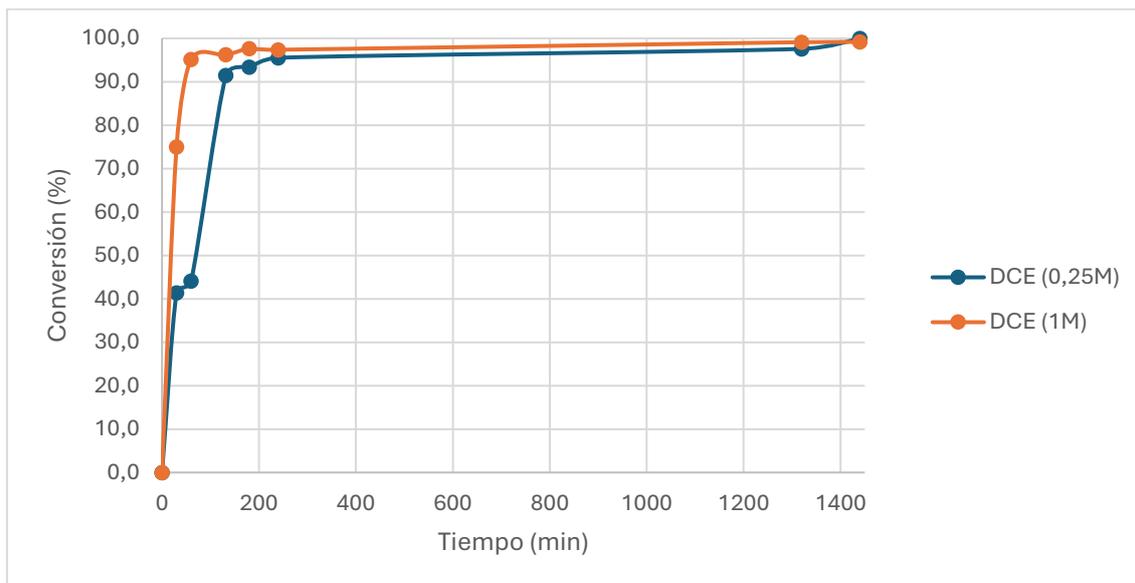
Trabajo de fin de máster: Reacciones de metátesis intramolecular carbonilo olefina mediante el uso de catalizadores sólidos. *David Velázquez Ojeda*

En cuanto al disolvente, los mejores resultados se obtuvieron en DCM para ambas temperaturas, aunque es cierto que todas las reacciones, independientemente del disolvente, alcanzan conversión completa en un tiempo máximo de 5 horas.

Las condiciones óptimas para llevar a cabo esta reacción son 70°C usando DCM como disolvente, que proporciona una conversión completa a los 90 min.

Optimización de la concentración

Otro factor que puede tener influencia en la reacción es la concentración de trabajo, en este caso se ensayó a dos concentraciones diferentes: 0,25M y 1M.



Gráfica 2: Optimización de la concentración para metátesis intramolecular

Como se puede observar, la velocidad de reacción es algo mayor para la más concentrada, pero ambas alcanzan más de un 90% de conversión a las 2,5 horas. Se decide seguir trabajando a 0,25M para tener una mejor solubilidad y cantidad de muestra en el medio.

Trabajo de fin de máster: Reacciones de metátesis intramolecular carbonilo olefina mediante el uso de catalizadores sólidos. *David Velázquez Ojeda*

4.1.1-Síntesis de cadenas más largas

Una vez optimizada la reacción, se lleva a cabo una síntesis de cadena más larga para sintetizar el reactivo de partida de futuros macrociclos.

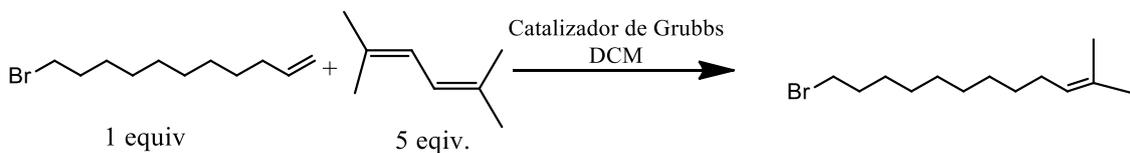
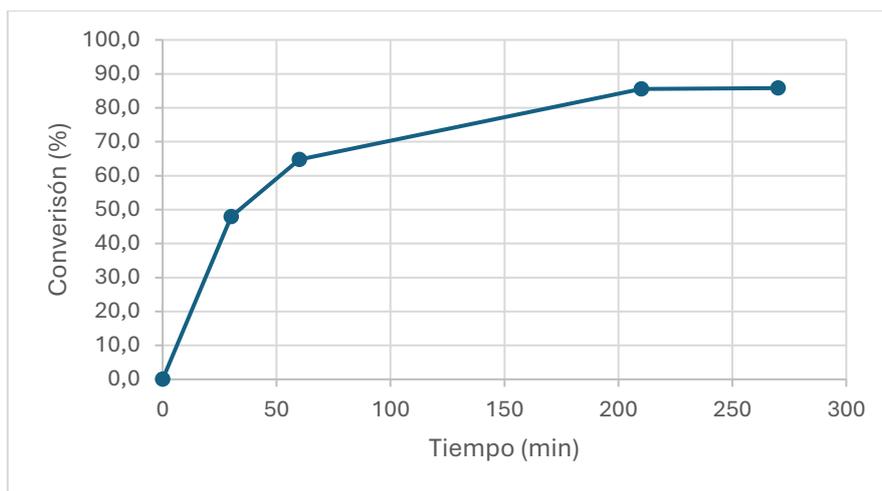


Ilustración 23: Síntesis del 12-bromo-2,2-dimetil-2-dodeceno



Gráfica 3: Síntesis de 12-bromo-2,2-dimetil-2-dodeceno

Con este producto se procedió de la misma forma que con el resto de los ensayos y experimentos.

4.2 Paso 2: Reacción de sustitución nucleofílica

El segundo paso de la síntesis del reactivo de partida es la introducción de la cadena bromada, formada en el paso anterior, en benzoilacetato de etilo, mediante sustitución nucleofílica.

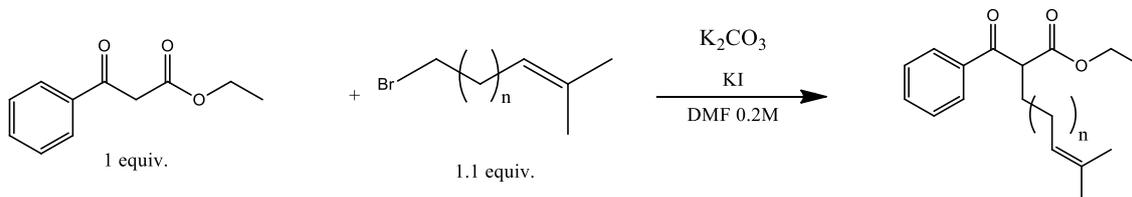
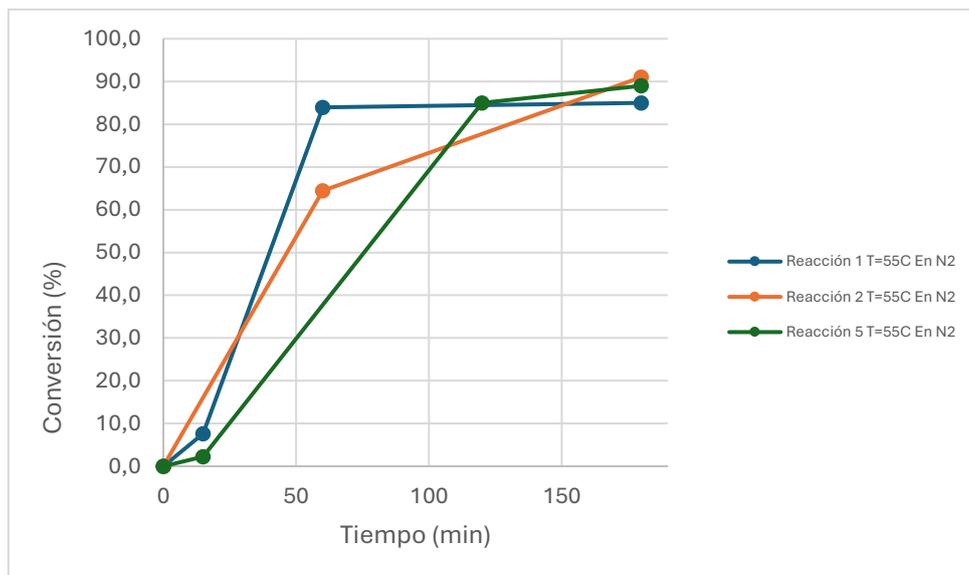


Ilustración 24: Reacción de sustitución nucleofílica

Para este paso se han seguido las condiciones reportadas por otros miembros del grupo¹⁴ a una temperatura de 55°C, una concentración de DMF 0,2M, 1,1 equivalentes del producto 5-Bromo-2-metil-2-penteno, 0,75 equivalentes de KI y 1,5 equivalentes de K₂CO₃.



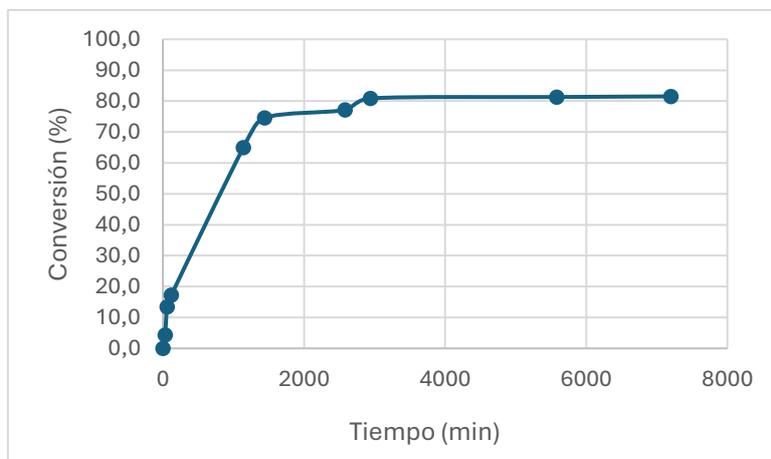
Gráfica 4: Ejemplos de reacciones de sustitución nucleofílica realizadas

El tiempo de reacción en este paso son 2 horas, para obtener una conversión completa con un rendimiento al producto deseado entorno al 85%.

El proceso de separación y purificación del producto se encuentra descrito en el apartado 5 de esta memoria.

4.2.1-Síntesis de macrociclos

Continuando con la síntesis de futuros macrociclos, se lleva a cabo la sustitución nucleofílica de benzoilacetato de etilo, en las mismas condiciones en las que se han llevado a cabo el resto de las sustituciones.



Gráfica 5: Síntesis del etil-2-benzoil-13-metiltetradec-12-enoato

Como se puede observar, se alcanza una conversión similar a las reacciones anteriores, después el producto de reacción, etil-2-benzoil-13-metiltetradec-12-enoato es sometido al mismo proceso de separación y purificación que el resto de las sustituciones y que se detalla en el apartado 5 de esta memoria.

Este producto, se separó mediante columna cromatográfica y se caracterizó por RMN.

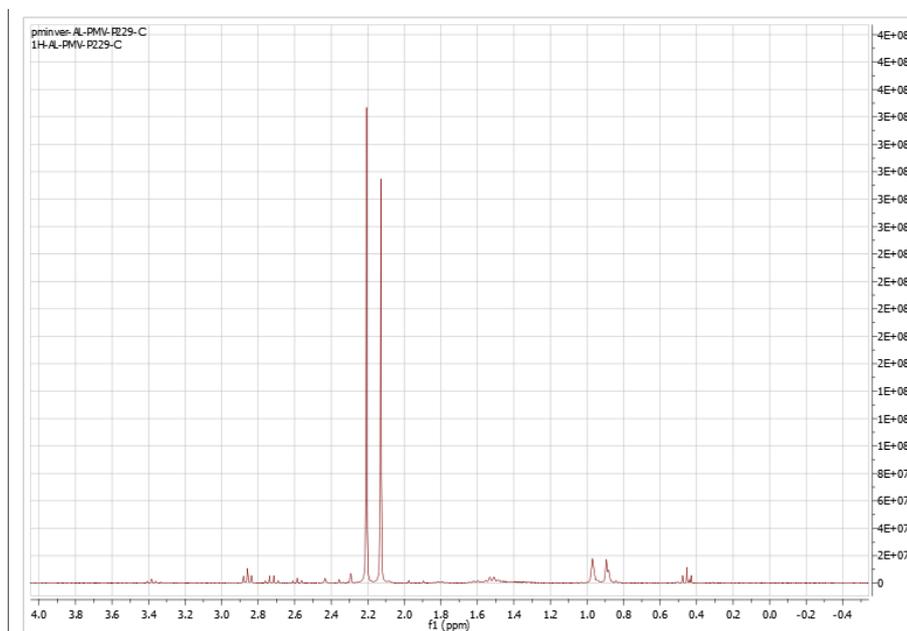


Ilustración 25: 1H-RMN del producto macrocíclico

4.3 Paso 3: COM intramolecular

Por último, una vez tenemos disponibles todos los reactivos, se puede llevar a cabo el estudio de la reacción objetivo. El primer paso es la comprobación de la reacción reportada.¹²

Optimización de las condiciones de reacción usando catalizadores homogéneos

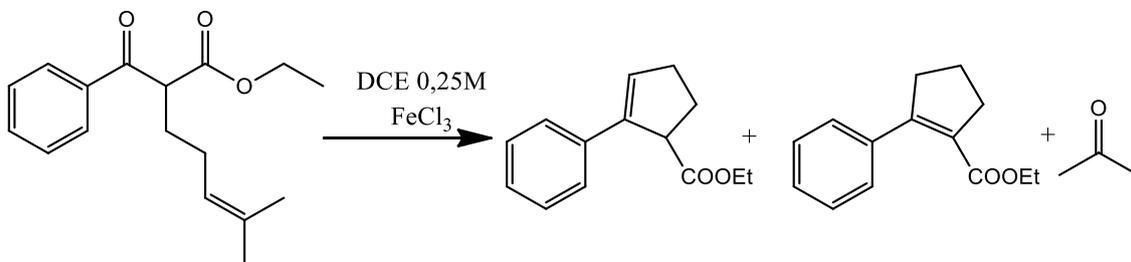


Ilustración 26: Reacción RcCOM modelo

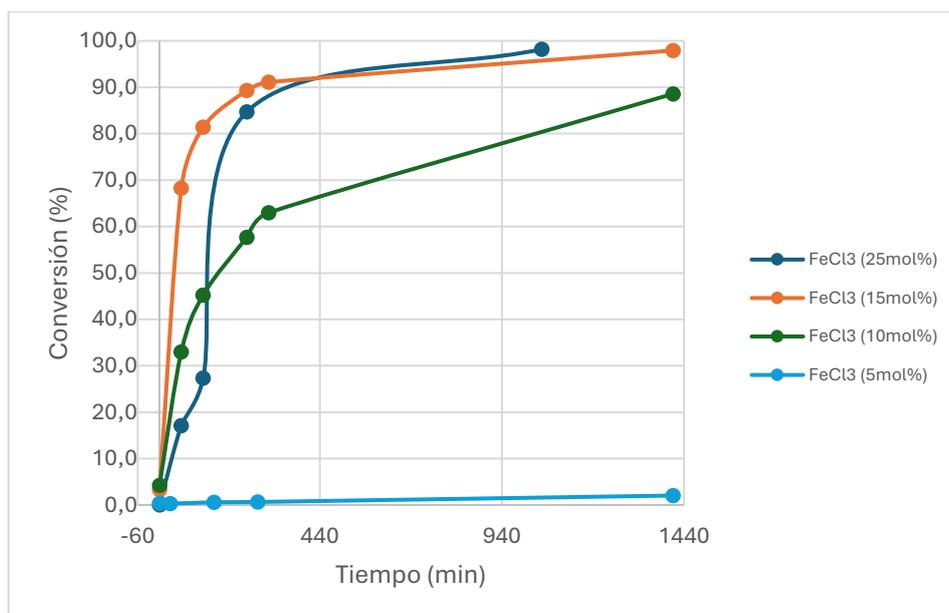
Se eligió este sustrato como modelo porque el proceso de síntesis de este reactivo de partida se encontraba bien optimizado en el grupo, además los ciclos que se forman se encuentran favorecidos termodinámicamente, esto hace que sea una reacción adecuada para optimizar el proceso para futuras investigaciones.

Las condiciones de partida para la reacción son a temperatura ambiente:

Reactivos	Cantidades
Etil-2-benzoil-6-metilhept-5-enoato	0,5 mmol
FeCl ₃ (catalizador)	5 mol%
DCE	0,25M

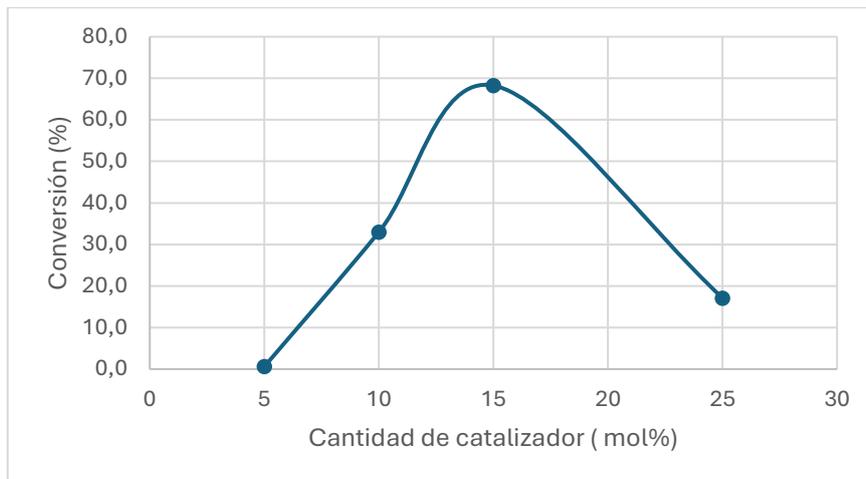
Cantidad de catalizador y temperatura

En las condiciones reportadas no se obtuvo ningún resultado significativo, por ello se propuso realizar la reacción a una temperatura de 70°C, ya que resultó ser la temperatura adecuada para las COM reportadas por el grupo, y optimizar la cantidad de catalizador.



Gráfica 6: Optimización de cantidad de catalizador a 70°C

Como se puede ver en la gráfica anterior, para un 5 mol% de FeCl_3 no se consiguió ningún tipo de conversión, al comparar las conversiones a una hora y misma temperatura, se obtuvieron los siguientes resultados.

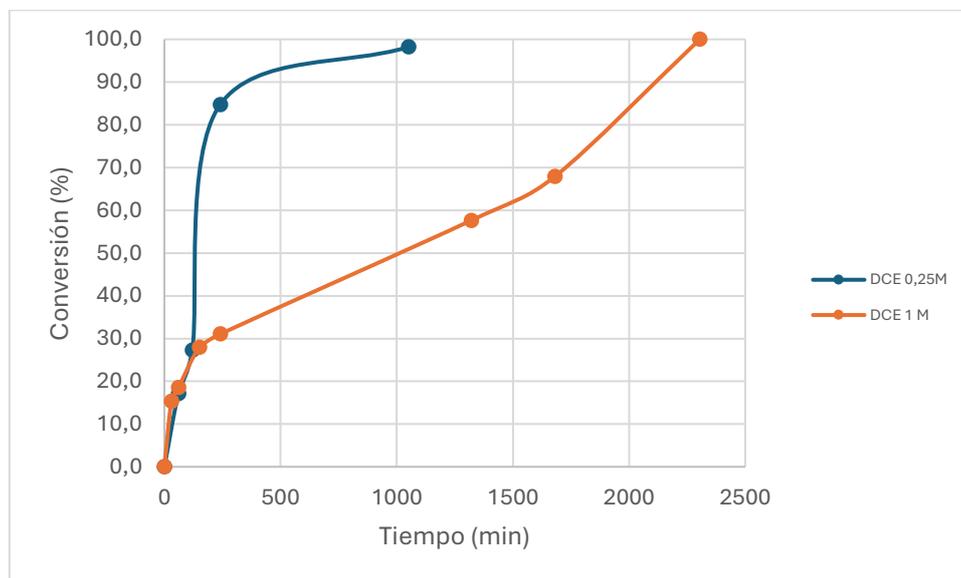


Gráfica 7: Conversión con diferentes cantidades de catalizador a 1 hora

Como se puede observar para el FeCl_3 , se aprecia un máximo de actividad para una cantidad de catalizador de 15 mol%.

Concentración

Para comprobar la influencia de la concentración en la reacción, a una temperatura de 70°C y una cantidad de catalizador de 25 mol%, se ensayaron reacciones a concentraciones de 0,25M y 1M. En ambos casos se llevó la reacción hasta conversión completa.



Gráfica 8: Optimización de la concentración

Como se puede apreciar en la gráfica, la velocidad de reacción es similar, hasta alcanzar un 30% de conversión, esto puede deberse a que los nuevos productos formados impidan el contacto directo con las moléculas de FeCl_3 disponibles en el medio. En el caso de la reacción menos concentrada, al haber una mejor dispersión de reactivos, productos y catalizadores, la reacción ocurre a una velocidad mayor.

Selección de catalizadores ácidos homogéneos

Para comprobar la influencia de los diferentes tipos de acidez en el proceso, se seleccionaron catalizadores homogéneos que permitieran conocer más del proceso.

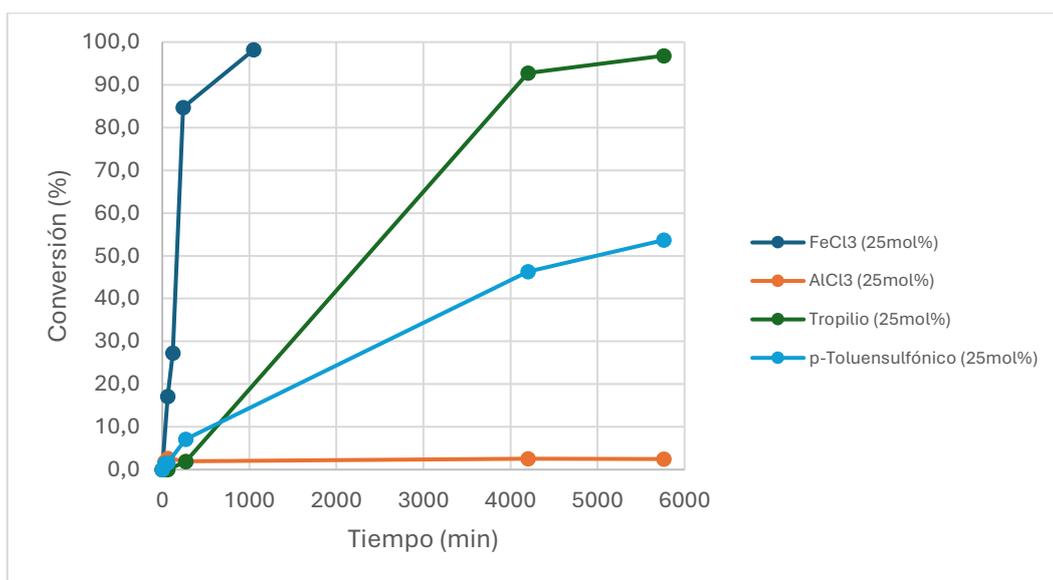
En primer lugar, se ensayó el FeCl_3 , este es un ácido de Lewis que lleva años reportándose para las COM^{12,15}.

También se ensayó el AlCl_3 , que se ha reportado extensamente en sistemas bimetálicos $\text{AlCl}_3/\text{AgSF}_6$ y $\text{AlCl}_3/\text{AgSF}_6$ ^{16,17}

Las sales de tropilio, también se encontraban reportadas¹⁸ para este tipo de reacción, por lo que también se decidió utilizarlo.

El ácido paratoluensulfónico (PTSA) que en el trabajo reportado por Tuong lo utilizan en combinación con el hexafluoroisopropanol (HFIP) para crear una catálisis asistida por ácidos de Brönsted¹⁹.

Para todos los catalizadores nombrados en el apartado anterior, se llevaron a cabo las reacciones en las condiciones descritas con anterioridad, es decir, $T=70^\circ\text{C}$, disolvente dicloroetano con una concentración de 0,25M y una carga de catalizador de 25 mol%



Gráfica 9: Reacciones modelo con catalizadores homogéneos

En cuanto a los ácidos de Lewis, los que alcanzan conversión completa son el FeCl_3 y el ión tropilio.

Selección de catalizadores ácidos heterogéneos

En la literatura, como ya se ha comentado anteriormente, la mayor parte de los catalizadores empleados son ácidos de Lewis, pero existen pocos casos reportados para catalizadores con acidez de Brönsted. En este grupo,¹⁰ se han trabajado para este tipo de reacción en flujo con diferentes catalizadores ácidos y homogéneos.

Todos los catalizadores heterogéneos se ensayan de dos maneras con el catalizador húmedo (húmedo), es decir, directamente del bote y usado directamente sin ningún tipo de tratamiento previo, y con un tratamiento de secado (seco), que se describe en el apartado 5.

Trabajo de fin de máster: Reacciones de metátesis intramolecular carbonilo olefina mediante el uso de catalizadores sólidos. *David Velázquez Ojeda*

Con esta experiencia previa, decidieron probarse los siguientes catalizadores con diferentes grupos funcionales.

Resinas sulfónicas

Este grupo de catalizadores se caracteriza porque su centro activo es el grupo funcional SO_3H . Se decidió utilizar este tipo de catalizadores por su similitud al PTSA; entre los catalizadores ensayados se encuentran Amberlyst A-15 y Amberlyst A-16: son resinas de intercambio iónico con una acidez fuerte, la A-16 es capaz de resistir mayores temperaturas (130 en lugar de 115°C).

Dentro del grupo de catalizadores anterior también se ensayó la Amberlyst BD20, que es una resina polimérica utilizada en estudios de eterificación de ácidos grasos²⁰ junto con las Amberlyst anteriores.

Por último, se decidió utilizar un catalizador sulfónico con una matriz de distinta naturaleza, Nafión SAC-13. Se trata de una matriz más hidrófoba, lo que podría facilitar el acceso de los reactivos a los sitios catalíticos, funcionalizada con grupos perfluoroalquilsulfónicos.

Tabla 2: Catalizadores sulfónicos seleccionados

Catalizadores sulfónicos	
Catalizador	Funcionalización (mmol H⁺/g)
Amberlyst A-15	4,7
Amberlyst A-16	3,3
Amberlyst BD20	5,1
Nafión SAC-13	0,3

Zeolitas

En este grupo se recogen aluminosilicatos de intercambio catiónico, se seleccionaron zeolitas con diferentes relaciones Si/Al y con diferentes tamaños de poro. En el caso de estos sólidos, la acidez de Brønsted proviene de los protones intercambiados en la estructura.

Los aluminosilicatos ensayados fueron la ZSM5, zeolita HY con diferentes relaciones Si/Al, alúmina ácida y la zeolita macroporosa MCM-41.

También se decidió probar la silicoalúmina amorfa para comprobar la influencia de los canales de las zeolitas en la reacción, y la Z-NaY-100 para comprobar la influencia de la disminución de la cantidad de protones en la red.

Tabla 3: Catalizadores zeolíticos seleccionados

Catalizadores zeolíticos	
Catalizador	Funcionalización (mmol H⁺/g)
ZSM5	0,297
MCM 41	0,087
Z-β	0,204
Z-HY (CBV 720)	0,274
Z-HY (CBV 740)	0,131
Z-HY (CBV 760)	0,087
Z-HY (CBV 780)	0,087
NaY-100	0
Silicoalúmina	0,02-0,1

Alúmina ácida A-150	0,02-0,1
---------------------	----------

Ensayos

Para todos los catalizadores heterogéneos, se llevaron a cabo las reacciones en las condiciones descritas con anterioridad, es decir, T=70°C y disolvente dicloroetano con una concentración de 0,25M. En este caso, la cantidad de catalizador empleada depende de la funcionalización de los mismos, para los catalizadores menos funcionalizados se ha utilizado una carga de catalizador menor, se indican la cantidad de catalizador empleada para cada uno de ellos y los datos de conversión a las 24 horas en la siguiente tabla.

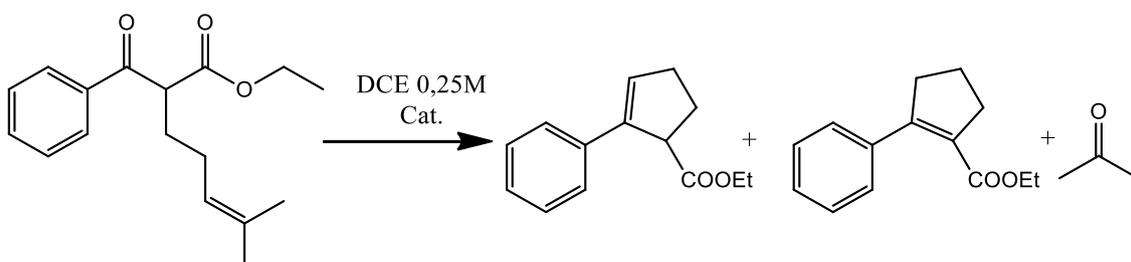


Ilustración 27: Reacción RcCOM modelo

Tabla 4: Conversión con catalizadores heterogéneos a 24 horas

Catalizador	Cantidad de catalizador (mol%)	Conversión 24h (%)
Nafión SAC-13 (húmedo)	5	1,1
Amberlyst A-15 (húmedo)	25	4,8
Amberlyst A-15 (seco)	50	15,5
Amberlyst A-16 (húmedo)	25	6,1
Amberlyst A-16 (seco)	50	8,6 (40,6 en 93 horas)
Amberlyst BD20 (húmedo)	25	0
Z-HY (CBV 720) (húmedo)	5	27,2
Z-HY (CBV 720) (seco)	5	84,5
ZSM5 (húmedo)	5	21,3
ZSM5 (seco)	5	4
MCM 41 (húmedo)	5	6,6
MCM 41 (seco)	5	4,5
NaY-100 (seco)	10	0
Silicoalúmina	10	6,2
Z-β (húmedo)	10	7,6
Z-β (seco)	10	5,1
Alúmina ácida (húmedo)	10	0
Alúmina ácida (seco)	10	0

Los mejores resultados en estas condiciones los proporciona la Zeolita Y (CBV 720) seca, esto nos animó a trabajar con esta familia de zeolitas, y se decidió estudiar la influencia del agua en el catalizador mediante un estudio de secado, que se verá más adelante.

Relación Si/Al en las zeolitas HY

A raíz del buen resultado obtenido con la Z-HY (CBV720), se decide investigar con diferentes relaciones Si/Al en la zeolita para determinar cuál es la más adecuada para nuestra reacción. Se ha seleccionado la zeolita HY con las siguientes relaciones Si/Al:

Tabla 5: Relación Si/Al en las Z-HY seleccionadas

Zeolitas	Relación Si/Al
Z-HY (CBV 720)	30
Z-HY (CBV 740)	40
Z-HY (CBV 760)	55
Z-HY (CBV 780)	80

En todos los casos se ha comparado el catalizador tras el proceso de secado (seco) y el catalizador sin secar (húmedo).

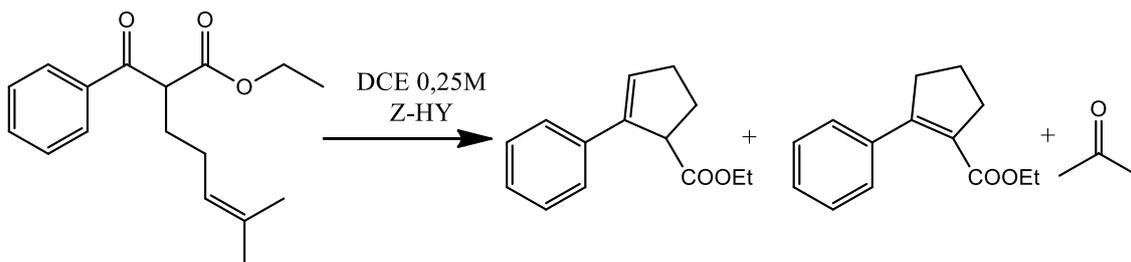
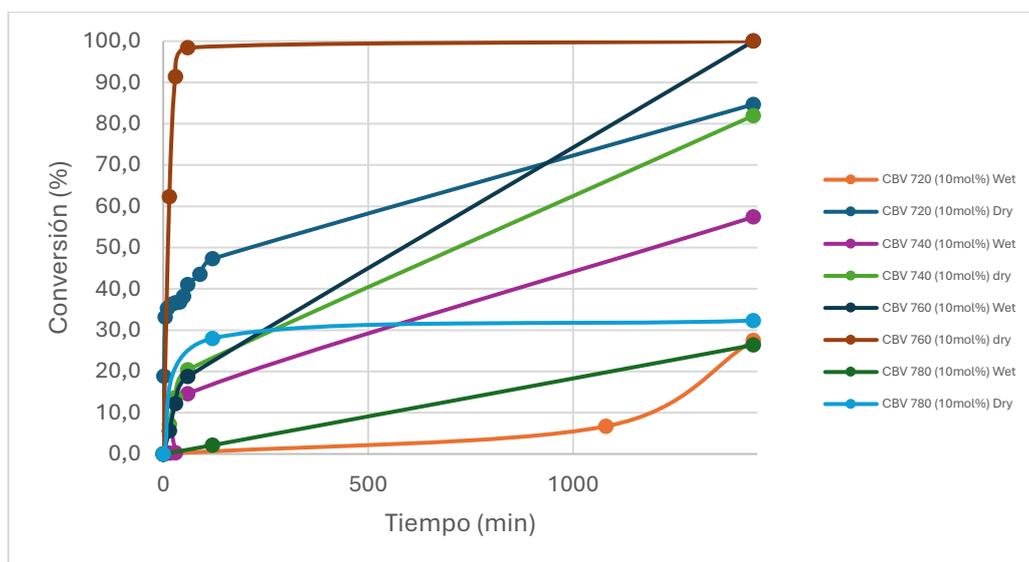


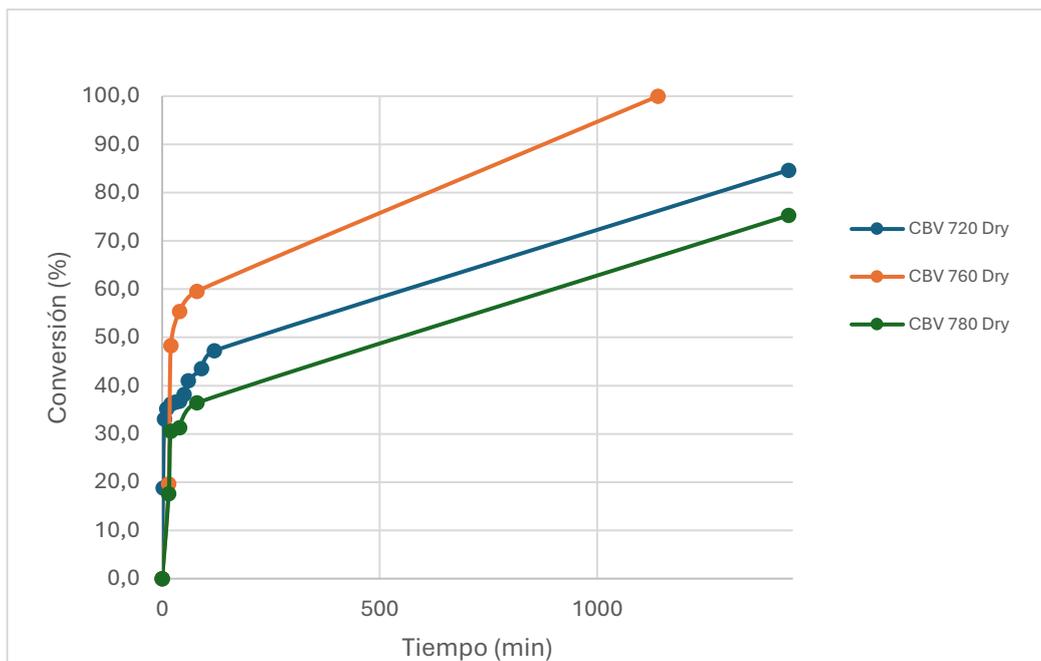
Ilustración 28: Reacción modelo con zeolita HY



Gráfica 10: Reacción modelo con diferentes relaciones Si/Al

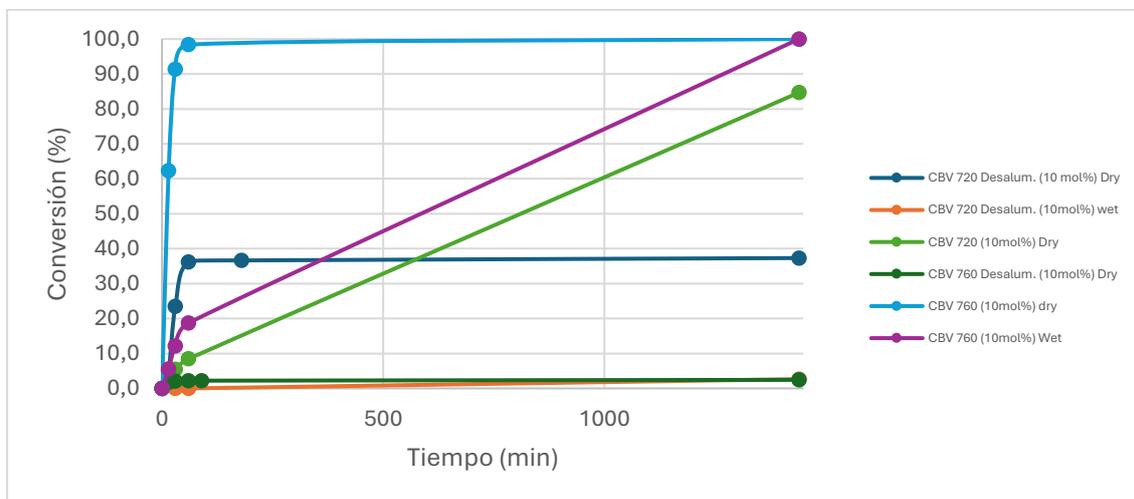
Como se puede observar en la gráfica los catalizadores que se sometieron a un proceso de secado, presentan una mayor velocidad de reacción inicial y mayor conversión a las 24 horas que sus homólogos sin secar.

Para comparar la actividad de los catalizadores, se realiza un ensayo con la misma cantidad en peso.



Gráfica 11: Comparación de la reacción modelo con la misma cantidad en masa

Como último paso se decide comprobar la influencia del aluminio extrarred. Para ello se desaluminizan dos de las zeolitas que se están ensayando, la CBV 720 y la 760. El proceso de desaluminizado consiste en hacer reaccionar la zeolita con una disolución 0,085M de fluorosilicato de amonio durante 20 horas, para posteriormente secarla dos días a 100°C en la estufa y una noche a 250°C y vacío. Se obtuvieron los siguientes resultados.

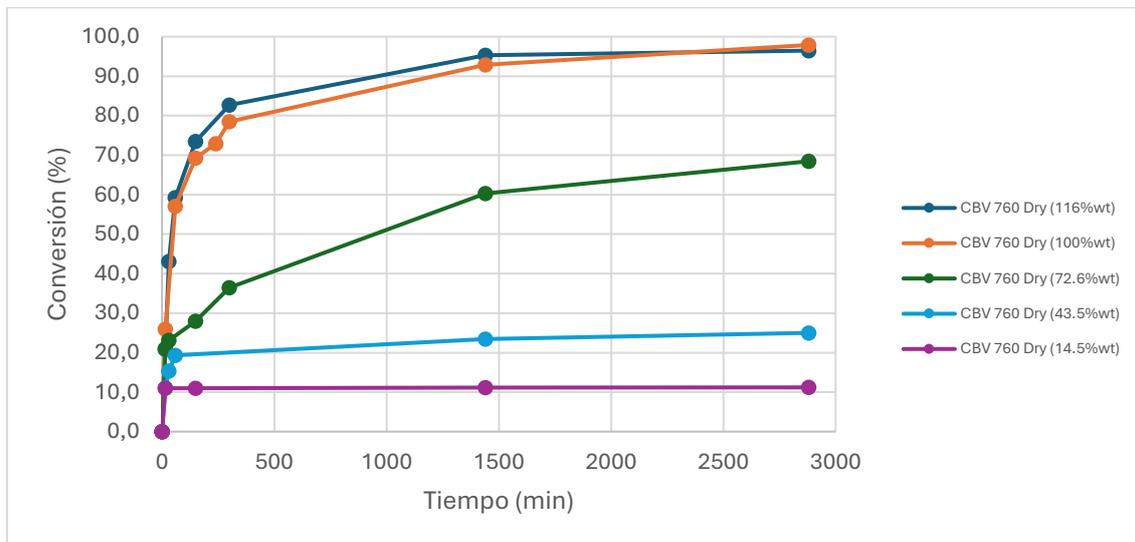


Gráfica 12: Influencia del aluminio extrarred

Como se puede observar, la influencia del aluminio extrarred es fundamental para llevar a cabo la reacción, es decir, al reducir la acidez de Lewis, la actividad también lo hace. La reacción por tanto necesita una conjunción de acidez de Lewis y de Brönsted para producirse de forma óptima.

Obtenemos que la zeolita que presenta la relación Si/Al más adecuada para esta reacción es la CBV 760.

Al comparar la actividad por masa de este catalizador, se hace necesario optimizar la cantidad necesaria para la reacción, por ello se realiza el siguiente ensayo con diferentes cantidades de catalizador.



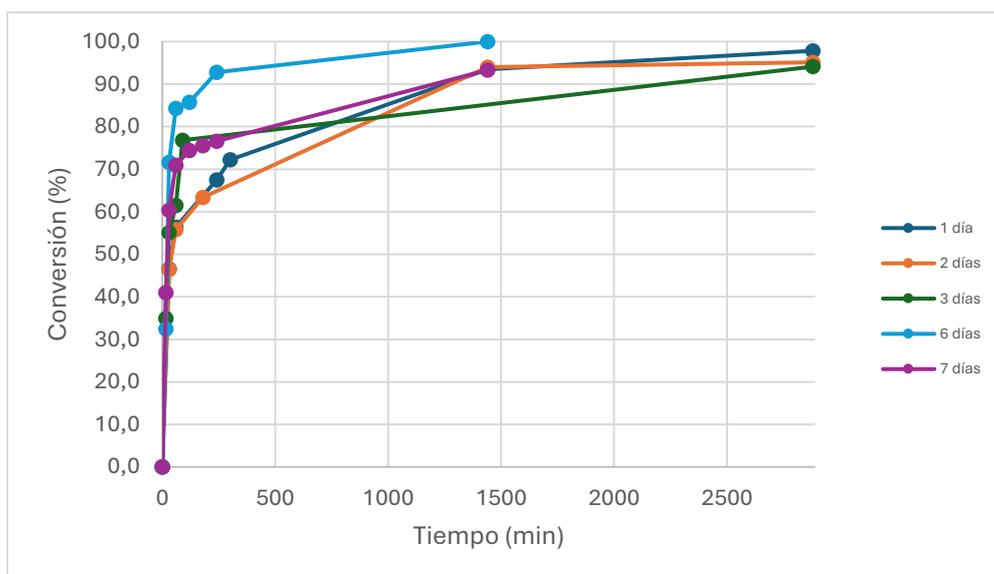
Gráfica 13: Optimización de la cantidad de Z-HY(CBV760) en peso

Se decide continuar los siguientes experimentos con la misma cantidad de catalizador que se estaba utilizando, es decir, un 116% en peso de catalizador.

Estudio de secado de los catalizadores

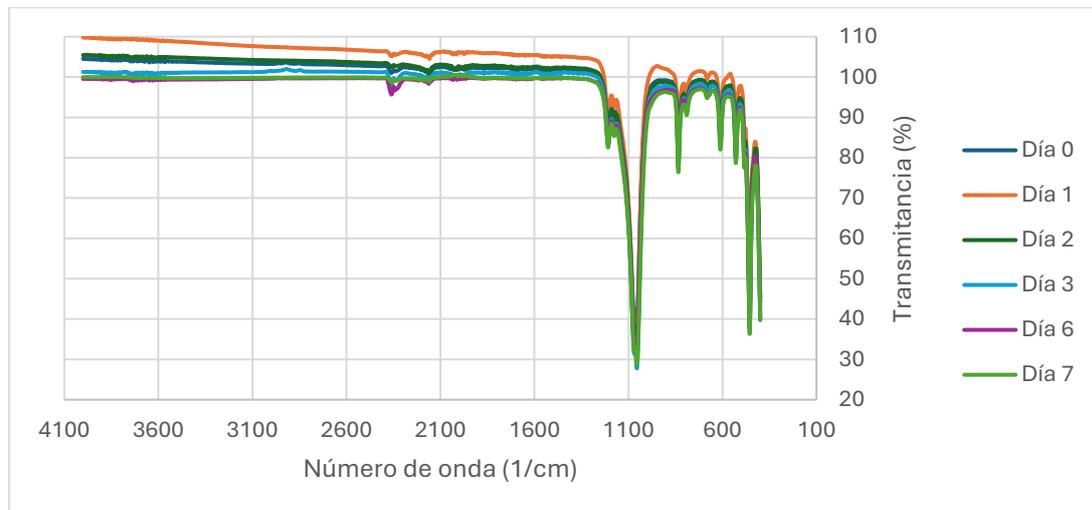
Como se comprobó en varias ocasiones anteriormente, la cantidad de agua adsorbida en los catalizadores heterogéneos influye de forma crítica en su actividad, por ello, utilizando la zeolita HY CBV760, se llevó a cabo un estudio de secado.

Para este estudio, se secó el catalizador en una línea de vacío a 250°C durante 12 horas y después en una estufa a 100°C durante la noche. Para comprobar la actividad del catalizador cada día, durante la siguiente semana se repitió la reacción COM.



Gráfica 14: Estudio de secado

De forma paralela cada día se realizó sobre la muestra una prueba de IR cada día, para comprobar la aparición de agua en el espectro, en este caso no se observó a lo largo de los 7 días la aparición de la banda relativa a los enlaces O-H.

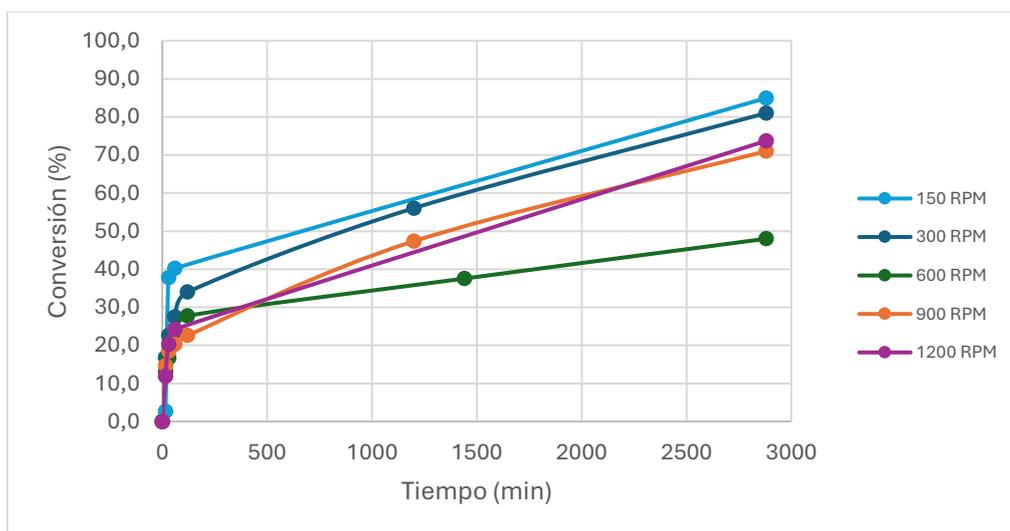


Gráfica 15: Espectros de IR de secado

Como se puede observar, la reacción no es tan sensible como se pensaba a la cantidad de agua adsorbida por el catalizador, ya que deberían aparecer bandas entre $3600\text{-}2800\text{cm}^{-1}$ (pico ancho) y a 1600 cm^{-1} (pico agudo), y esto no ocurre.

Estudio de difusión

Al estar trabajando con materiales microporosos tales como las zeolitas, se decidió comprobar si la difusión del reactivo influía en la velocidad de reacción, para ello se llevaron a cabo de forma paralela diferentes repeticiones de la reacción modelo a distintas velocidades de agitación.



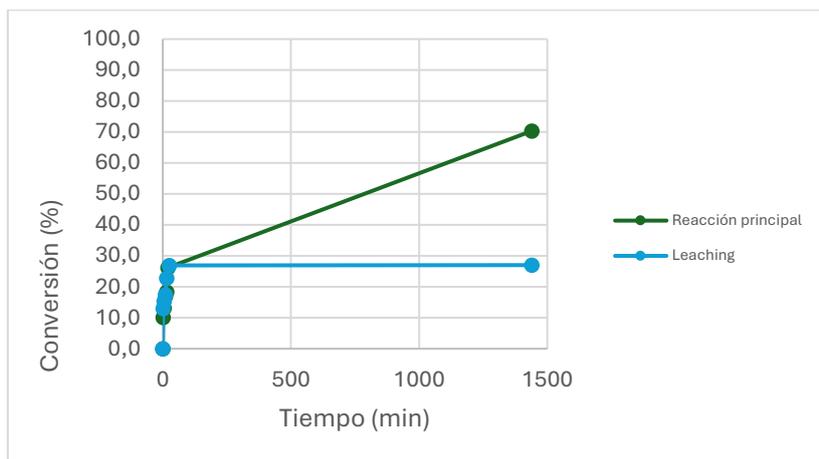
Gráfica 16: Estudio de difusión

Como se puede comprobar, no hay una diferencia significativa entre los diferentes experimentos llevados a cabo, de modo que podemos determinar que la difusión no es un factor que limite la velocidad del proceso.

Leaching del catalizador

Para comprobar si existe lixiviación de las especies activas en el catalizador que le haga disminuir su actividad, se lleva a cabo una prueba en la que se realizan dos reacciones modelo en las mismas condiciones, es decir, $T=70^{\circ}\text{C}$, disolvente dicloroetano con una concentración de 0,25M y una cantidad de Z-HY CBV760 de 110%wt, al mismo tiempo.

Una de las reacciones (reacción principal) no se le realiza ningún procedimiento adicional más allá de las tomas de muestra, en la segunda reacción (leaching), a los 30 minutos, se ha retirado el catalizador, el procedimiento en más detalle se explica en el apartado 5.



Gráfica 17: Leaching del catalizador

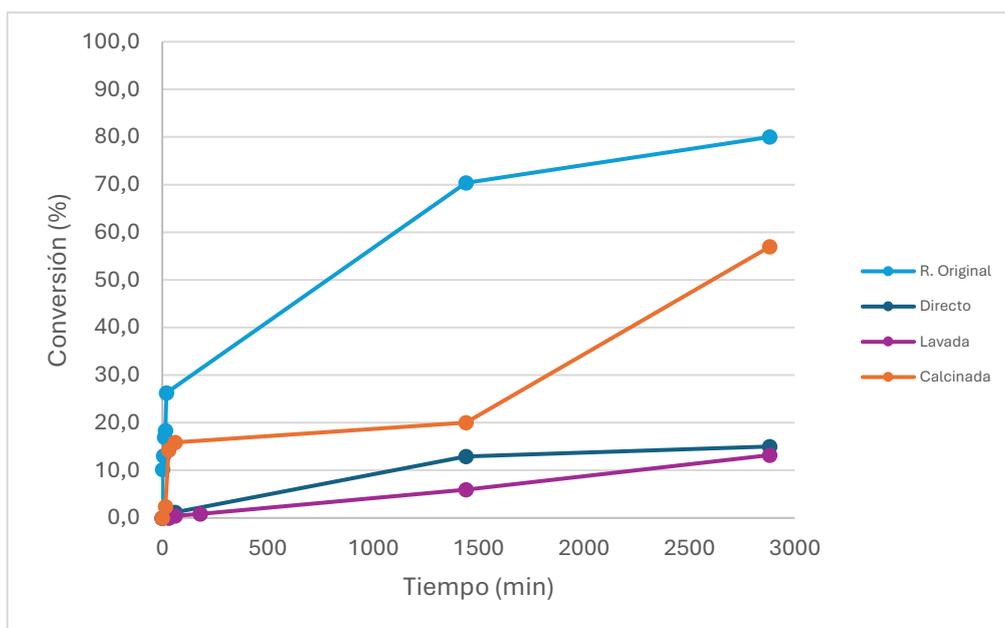
Como se puede observar, al retirar el catalizador en una de las reacciones, esta se detiene completamente, lo que quiere decir que no existe lixiviación en el catalizador empleado.

Reutilización del catalizador

Por último, siendo que estamos trabajando con catalizadores heterogéneos, se llevó a cabo un estudio de reutilización del catalizador.

Para llevarlo a cabo se partió de una reacción original que se llevó a mayor escala para tener una mayor cantidad de catalizador, y se dividió en tres partes que permitieron estudiar diferentes formas de reutilización:

- Directa: Se tomó directamente el catalizador al terminar la reacción e inmediatamente se llevó a cabo una nueva reacción.
- Lavada: El catalizador se lavó con hexano y se centrifugó, este procedimiento se repitió hasta que el hexano utilizado no presentase cambio de color.
- Calcinada: El catalizador se lleva a un horno de calcinación en el que aumentamos $1^{\circ}\text{C}/2\text{min}$ durante 4 horas para alcanzar los 500°C , una vez a esta temperatura lo mantendremos durante 5 horas.



Gráfica 18: Reutilización del catalizador

En todos los casos se puede apreciar una disminución más que considerable de la actividad en el primer ciclo, excepto para la muestra calcinada, para los otros dos casos la conversión era prácticamente cero en el segundo ciclo.

4.3.1- Reacción de formación de macrociclos

Tras purificar el producto de cadena larga, etil-2-benzoil-13-metiltetradec-12-enoato, según el procedimiento experimental descrito en el apartado 5.3.2, se llevó a cabo la reacción en las condiciones optimizadas (0,25M, 70°C y 25 mol% de catalizador).

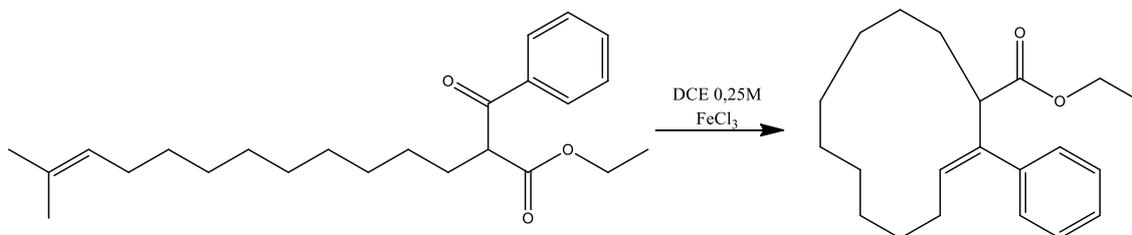
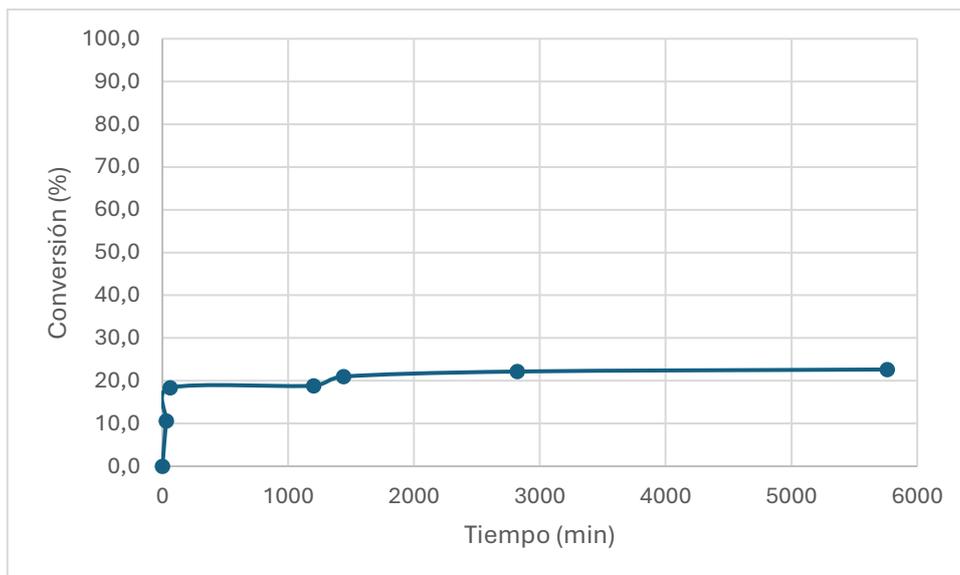


Ilustración 29: Reacción RcCOM de macrociclo



Gráfica 19: Reacción RcCOM de macrociclo

El catalizador seleccionado en este caso fue el FeCl_3 porque se buscaba las mejores condiciones posibles para la reacción, a pesar de esto la conversión no supera el 23%, lo cual confirma que la formación del ciclo de 5 está termodinámicamente favorecida.

En el caso de la formación de ciclos superiores será necesario encontrar una nueva estrategia sintética.

5. Materiales y metodología

5.1 Reactivos

Todos los reactivos se utilizan tal y como llegan de la casa comercial, salvo en el caso de los catalizadores heterogéneos, a los que se sometió a un proceso de secado que consistía en tenerlos a vacío a una temperatura de 250°C durante 12 horas y una noche en una estufa a 100°C.

Los reactivos que se han utilizado para llevar a cabo este trabajo son:

Diclorometano (DCM); dicloroetano (DCE); Dimetilfurano (DMF); HFIP; 5-Bromo-2-metil-2-penteno; 5-bromo-1-penteno; 2,5-dimetil-2,4-hexadieno; 2,3-dimetil-2-buteno, benzoilacetato de etilo, yoduro de potasio, carbonato de potasio.

Además de estos se han utilizado catalizadores homogéneos Catalizador de Grubbs-Hoveyda, Tricloruro de Hierro, Tricloruro de aluminio, ácido paratoluensulfónico, tropilio.

También se implementó el uso de catalizadores heterogéneos, como las resinas sulfonadas Amberlyst-15, Amberlyst-16, Amberlyst-20; las Zeolitas ZSM5, MCM-41, Zeolita Y CBV720, Zeolita Y CBV720, Zeolita Y CBV740, Zeolita Y CBV760 y Zeolita Y CBV780.

5.2 Técnicas de caracterización

Cromatografía de gases (CG)

Esta técnica ha sido utilizada para la obtención de la conversión de las reacciones y las cinéticas de reacción. Todas las conversiones se han obtenido mediante el uso de un patrón interno (dodecano), que se introducía en las muestras en una cantidad conocida que no se consume ni causa interacción de ningún tipo. Previamente, utilizando este patrón, obtenemos una recta de calibrado para cada uno de los reactivos que nos permite obtener los factores de respuesta.

Las medidas por cromatografía de gases de muestras líquidas se han realizado en un instrumento Bruker 430-GC equipado con una columna HP-5MS (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm), cuya fase estacionaria está constituida por un 5% de fenilmetilsiloxano.

Todas las muestras de esta memoria se han preparado de la misma manera, en un vial de 2 ml se han añadido 1 ml de DCM, 25 µl del crudo de reacción filtrado con un filtro de jeringa y 1 µl de dodecano (patrón).

Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-MS)

Para poder caracterizar las señales obtenidas en GC se ha utilizado esta técnica, que permite determinar los productos y subproductos formados, mediante su patrón de fragmentación después de la ionización de las diferentes moléculas.

Estas medidas se han llevado a cabo con un instrumento Agilent 6890N equipado con una columna HP-5MS (30m x 0,25 mm x 0,25 µm) cuya fase estacionaria está constituida por un 5% de fenilmetilsilicona y un detector 5973N.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

La técnica de RMN nos permite conocer con exactitud los productos y subproductos de las reacciones, para ello se han realizado espectros de ¹H, ¹³C y DEPT tanto en un instrumento

Trabajo de fin de máster: Reacciones de metátesis intramolecular carbonilo olefina mediante el uso de catalizadores sólidos. *David Velázquez Ojeda*

Bruker Avance de 300 MHz como en un Bruker Avance de 400 MHz, usando como disolventes CDCl_3 .

Espectroscopía infrarroja (IR)

La interacción de la radiación infrarroja con el material permite conocer las transiciones vibratorias, típicas de cada enlace de las moléculas. Esto nos da una "fotografía" fragmentada de la especie, en particular de los grupos funcionales que están presentes.

En este trabajo se utilizó para comprobar la presencia de agua en la zeolita HY-CBV760 y la influencia de esta en la reacción. Las medidas se realizaron en un espectrofotómetro JASCO serie FT/IR 4700.

5.3 Procedimiento de síntesis del reactivo de partida:

Al igual que en la descripción de resultados, se va a comenzar por la obtención del reactivo de partida Etil-2-benzoil-6-metilhept-5-enoato, en todos los casos se van a exponer las condiciones de las reacciones tras la optimización.

5.3.1 Metátesis intermolecular

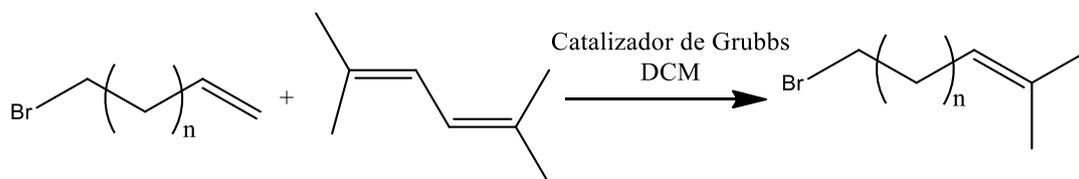


Ilustración 30: Reacción de metátesis intermolecular

Tabla 6: Reactivos para metátesis intermolecular

Reactivos	Cantidad añadida (mmol)	Equivalentes
5-Bromo-1-penteno	0,25	1
2,5-Dimetil-2,4-hexadieno	1,25	5
Hoveyda-Grubbs	0,0125	0,05

Procedimiento general

Tanto el catalizador como el 2,5-dimetil-2,4-hexadieno se encuentran almacenados en nevera, por tanto, es necesario sacarlos con 1 hora de antelación para que se atemperen.

Se añade en un vial de 2 ml un agitador magnético, se añade la cantidad de catalizador adecuada (7,83 mg), con jeringuilla añadimos el 2,5-dimetil-2,4-hexadieno (178 μl) y 1 ml de DCM para tener una concentración final de 0,25M. Añadimos por último el 5-bromo-1-penteno (29,6 μl), sellamos el vial y lo colocamos con agitación en una placa a 70°C durante 1,5 horas.

Para aislar el producto obtenido se realiza un columna cromatográfica con una mezcla de hexano:acetato de etilo 98:2, que se secó utilizando un rotavapor para eliminar los disolventes de la columna.

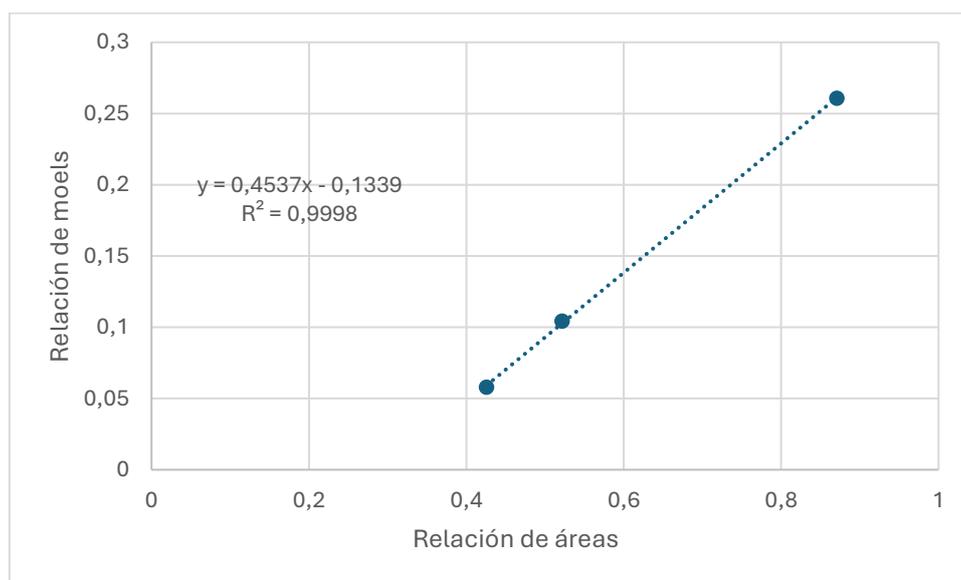
Caracterización de los compuestos

El seguimiento de esta reacción se llevó a cabo por cromatografía de gases, para ello se llevó a cabo una recta de calibrado que permitió relacionar las áreas del producto inicial con el patrón, y para ello se prepararon 3 muestras con las siguientes cantidades:

Muestra	5-Bromo-1-penteno mmol	Dodecano mmol	Relación de moles	Relación de áreas
1	0,017	0,0044	0,2606	1,1495
2	0,042	0,0044	0,1042	1,917
3	0,076	0,0044	0,0579	2,3502

Tabla 7: Recta calibrado del 5-bromo-1-penteno

Cada muestra se analizó 3 veces, y con la media de los resultados se obtuvo la relación de áreas y la siguiente recta de calibrado.



Gráfica 20: Recta calibrado del 5-bromo-1-penteno

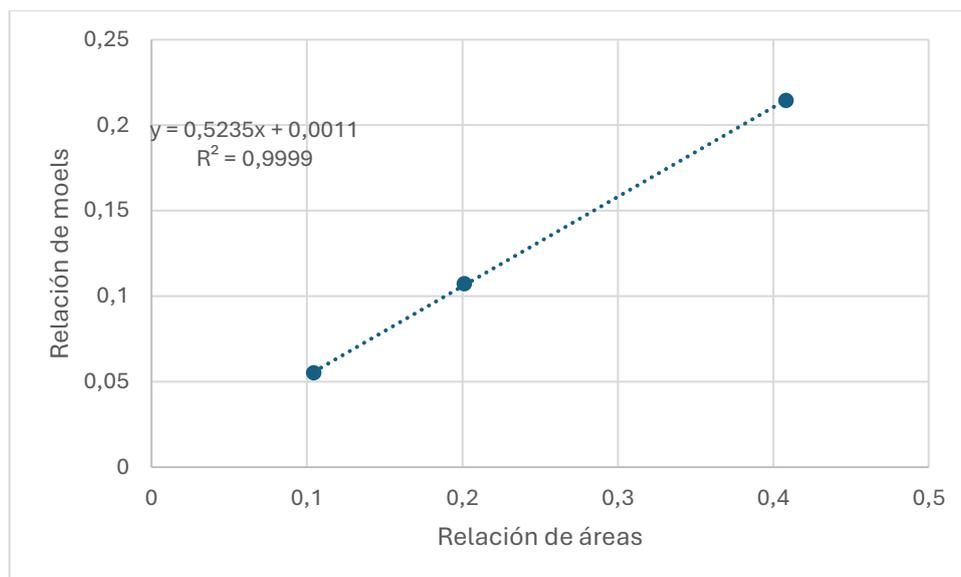
Trabajo de fin de máster: Reacciones de metátesis intramolecular carbonilo olefina mediante el uso de catalizadores sólidos. *David Velázquez Ojeda*

Para el caso ensayado del 11-bromo-1-undeceno también se realizó su recta de calibrado, siguiendo el mismo procedimiento que en el caso anterior.

Muestra	11-Bromo-1-undeceno mmol	Dodecano mmol	Relación de moles	Relación de áreas
1	0,0205	0,0044	0,2145	0,4082
2	0,0410	0,0044	0,1072	0,2012
3	0,0798	0,0044	0,0552	0,1044

Tabla 8: Recta calibrado del 11-bromo-1-undeceno

Cada muestra se analizó 3 veces, y con la media de los resultados se obtuvo la relación de áreas y la siguiente recta de calibrado.



Gráfica 21: Recta calibrado del 11-bromo-1-undeceno

5.3.2 Reacción de sustitución nucleofílica

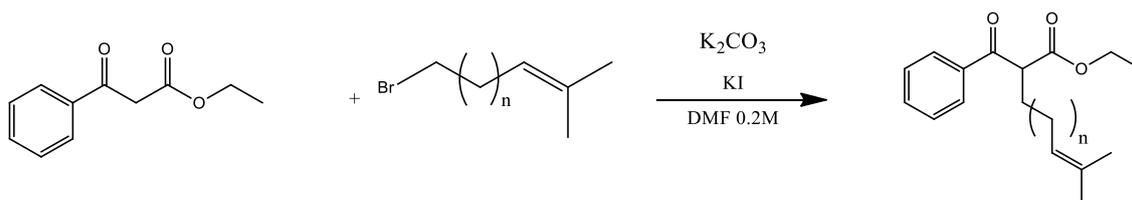


Ilustración 31: Reacción de sustitución nucleofílica

Tabla 9: Reactivos de la reacción de sustitución nucleofílica

Reactivos	Cantidad añadida (mmol)	Equivalentes
Benzoilacetato de etilo	20,3922	1
5-Bromo-2-metil-2-penteno	22,4315	1,1
KI	16,8235	0,75
K ₂ CO ₃	33,6472	1,5

Procedimiento general

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se añaden 4650 mg de K_2CO_3 , 2792,76 mg de KI, 3,50 mL de benzoilacetato de etilo, 3 ml de 5-bromo-2-metil-2-penteno y 102 ml de DMF seco, para conseguir una concentración 2M todo ello bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Se calienta a 55°C durante 3 horas.

Se añadieron 500ml de agua desionizada y se extrajo 3 veces con 100 ml de dietiléter. La fase orgánica se lavó con NaCl (sat.), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío, el producto deseado fue aislado como un aceite amarillo, con un rendimiento del 82,3%.

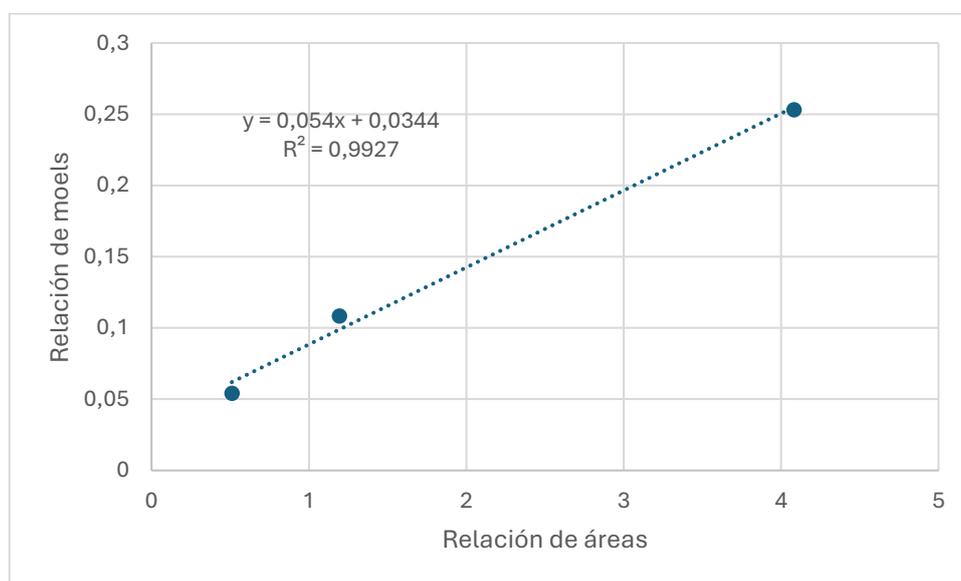
Caracterización de los compuestos

El seguimiento de esta reacción se llevó a cabo por cromatografía de gases, para ello se llevó a cabo una recta de calibrado que permitió relacionar las áreas del producto inicial con el patrón, para ello se prepararon 3 muestras con las siguientes cantidades:

Muestra	Benzoilacetato de etilo mmol	Dodecano mmol	Relación de moles	Relación de áreas
1	0,0174	0,0044	0,2531	4,0806
2	0,0406	0,0044	0,1085	1,1927
3	0,0811	0,0044	0,0542	0,5096

Tabla 10: Recta de calibrado para el benzoilacetato de etilo

Cada muestra se analizó 3 veces y con la media de los resultados se obtuvo la relación de áreas y la siguiente recta de calibrado.



Gráfica 22: Recta de calibrado para el benzoilacetato de etilo

Para caracterizar el producto final, que será el reactivo de partida de la reacción objetivo, se ha hecho a través de RMN, en la que podemos comparar el espectro del compuesto que ya se había sintetizado en el grupo con los nuevos experimentos.

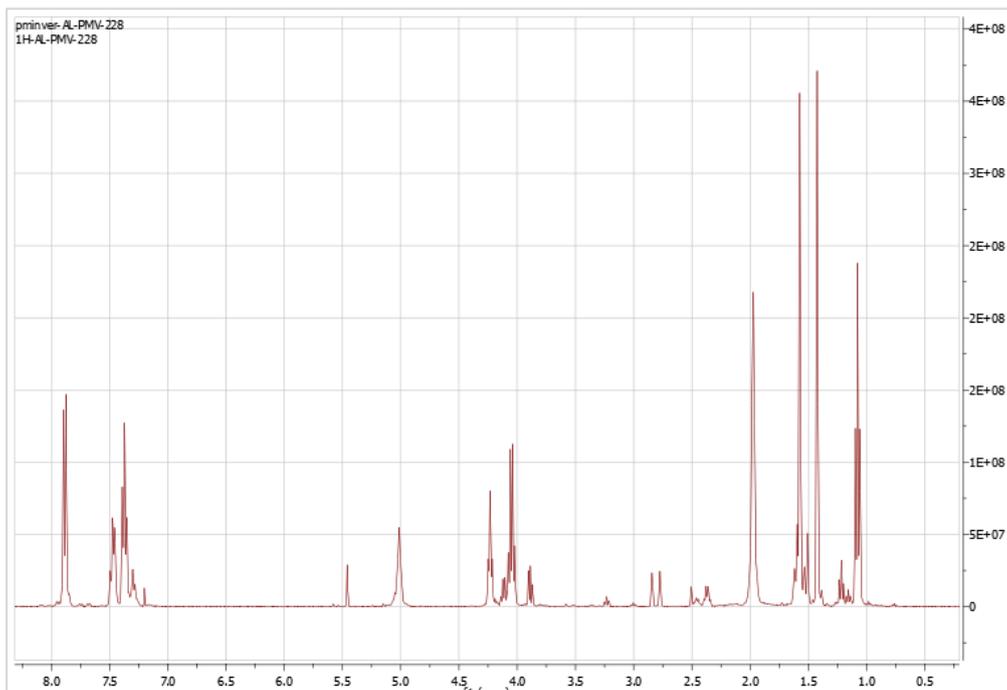


Ilustración 32: RMN del producto de partida

En el caso de esta reacción, el benzoilacetato de etilo es el reactivo limitante, de manera que esta recta de calibrado nos sirve para todas las reacciones independientemente de la longitud de la cadena empleada en la reacción.

5.4 Procedimiento de metátesis intramolecular carbonilo-olefina

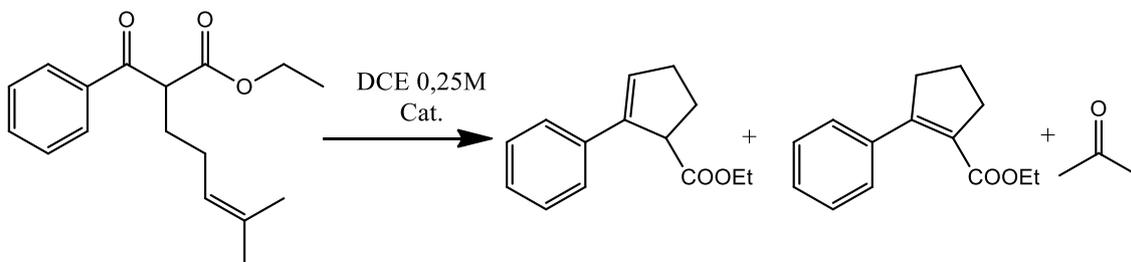


Ilustración 33: Reacción modelo

Tabla 11: Reactivos reacción RcCOM modelo

Reactivos	Cantidad añadida (mmol)	Equivalentes
Etil-2-benzoil-6-metilhept-5-enoato	0,5	1
Catalizador	0,125	0,025

Procedimiento general

En un vial de 10 ml, se introduce un agitador magnético y se pesa la cantidad de catalizador adecuada (ver tabla 11 para homogéneos y tabla 12 para heterogéneos). En un vial de 2ml se pesa 137,17mg (0,5 mmoles) del reactivo de partida y se coloca en una placa calefactora a 70°C hasta reacción completa el tiempo total se controla mediante CG.

Tabla 12: Cantidad de catalizador homogéneo utilizado

Catalizadores homogéneos		
Catalizador	Cantidad de catalizador (mol%)	Cantidad de catalizador (mg)
FeCl ₃	5	4,055
FeCl ₃	10	8,11
FeCl ₃	15	12,165
FeCl ₃	25	20,275
AlCl ₃	25	26,666
Tropilio	25	22,242
PTSA	25	21,525

Para algunos catalizadores, se puede ver que se utilizaron 27,4mg (0,1mmoles) de reactivo de partida, esto se hizo para aumentar el número de reacciones posibles con la mínima cantidad de etil-2-benzoil-6-metilhept-5-enoato.

Tabla 13: Cantidad de catalizador heterogéneo utilizado

Catalizadores heterogéneos		
Catalizador	Cantidad de catalizador (mol%)	Cantidad de catalizador (mg)
Nafión SAC-13	5	94,697
Amberlyst A-15	25	26,596
Amberlyst A-15	50	53,191
Amberlyst A-16	25	37,879
Amberlyst A-16	50	75,758
Amberlyst BD20	25	24,51
ZSM5	5	84,175
ZSM5	10	168,350
MCM 41	5	178,517
NaY-100	10	182,48
Silicoalúmina	10	182,48
Z-β	10	(0,1mmoles) 36,496
Alúmina ácida	10	(0,1mmoles) 36,496
Z-HY (CBV 720)	5	91,2408
Z-HY (CBV 720)	10	182,4818
Z-HY (CBV 740)	10	141,8
Z-HY (CBV 760)	10	574,7126
Z-HY (CBV 780)	10	574,7126

Caracterización de los compuestos

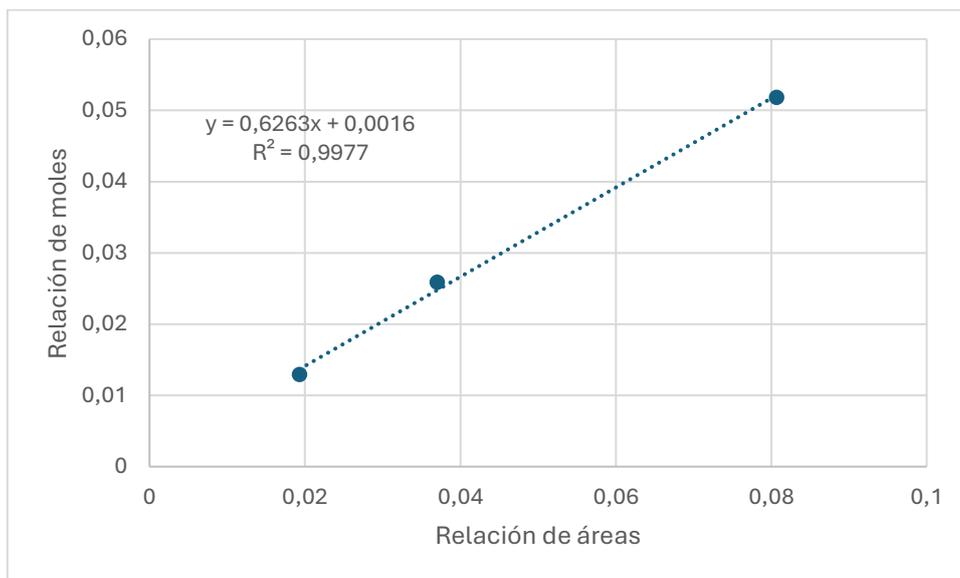
El seguimiento de esta reacción se llevó a cabo por cromatografía de gases, para ello se llevó a cabo una recta de calibrado que permitió relacionar las áreas del producto inicial con el patrón, para ello se prepararon 3 muestras con las siguientes cantidades:

Muestra	Etil-2-benzoil-6-metilhept-5-enoato mmol	Dodecano mmol	Relación de moles	Relación de áreas
1	0,084931107	0,0044		
2	0,170226726	0,0044		
3	0,341182474	0,0044		

Tabla 14: Recta de calibrado del Etil-2-benzoil-6-metilhept-5-enoato

Trabajo de fin de máster: Reacciones de metátesis intramolecular carbonilo olefina mediante el uso de catalizadores sólidos. *David Velázquez Ojeda*

Cada muestra se analizó 3 veces, y con la media de los resultados se obtuvo la relación de áreas y la siguiente recta de calibrado.



Gráfica 23: Recta de calibrado del Etil-2-benzoil-6-metilhept-5-enoato

A la hora de caracterizar los productos finales, se hizo a través de RMN y de CG-MS.

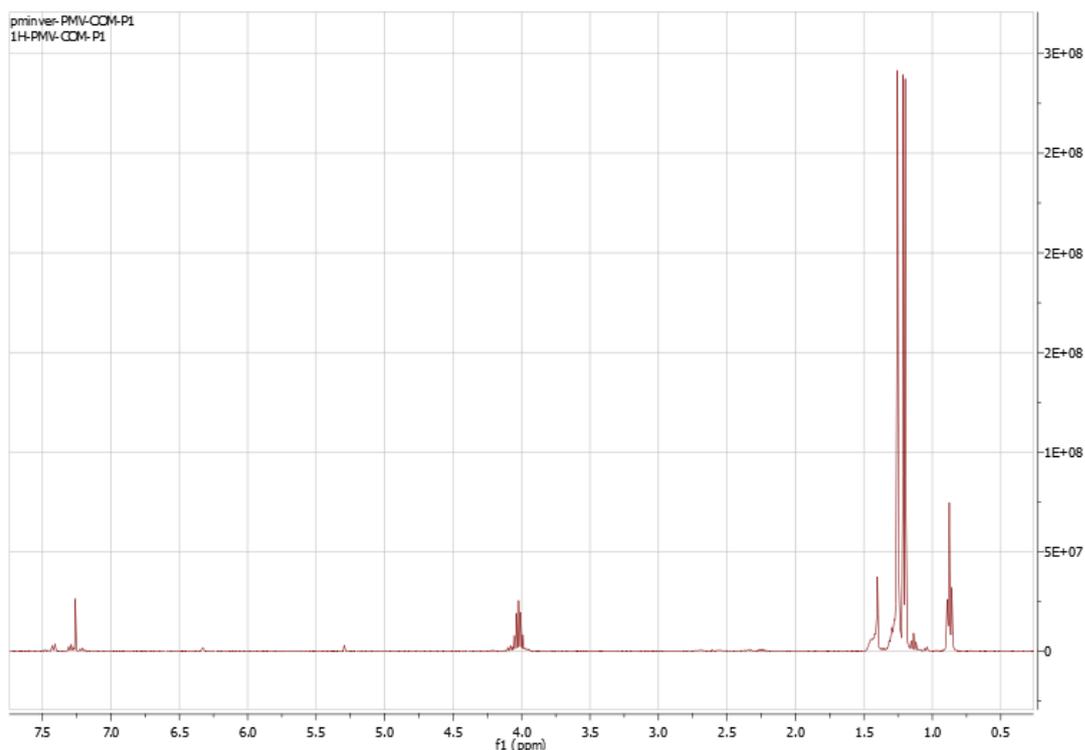


Ilustración 34: RMN producto final COM 2-fenilciclopent-2-en-1-carboxilato de etilo

6. Conclusiones

De todo lo expuesto en la presente memoria, podemos extraer las siguientes conclusiones de la misma:

- Se ha conseguido llevar a cabo la reacción COM con distintos catalizadores heterogéneos, obteniendo en algunos casos resultados comparables a los obtenidos con catalizadores homogéneos.
- El catalizador heterogéneo ensayado que mejores resultados ha ofrecido es la Z-HY(CBV760), a pesar de todos los esfuerzos no se ha podido reutilizar de forma efectiva.
- Tal y como se ha podido comprobar con la Z-HY(CBV760) y la Z-NaY-100, y con el PTSA frente al reportado con HFIP,¹⁹ la existencia de hidrógenos capaces de formar enlaces favorece la catálisis.
- Se ha conseguido sintetizar macrociclos, aunque no se llevó a cabo con una gran conversión el que se haya podido conseguir prueba en todo caso las grandes posibilidades que abre este tipo de reacciones.

7. Futuras líneas de investigación

El presente trabajo abre varias líneas en las que continuar investigando. Por un lado, sería de gran interés llevar a cabo esta reacción en diferentes tipos de disolvente, como el HFIP reportado, para comprobar la influencia de los enlaces de hidrógeno en el proceso.

Por otra parte, uno de los objetivos de este trabajo no se pudo llevar a cabo con la profundidad deseada, por lo que realizar un scope con cadenas de diferentes longitudes para sintetizar macrociclos es una línea de trabajo obvia.

Otra línea de investigación interesante sería llevar a cabo este tipo de reacciones en flujo y comprobar la tasa de reutilización de los catalizadores en este modo de reacción.

Por último, tras llevar a cabo estos estudios, otra línea de investigación sería implementarlos utilizando productos de la biomasa.

Bibliografía

- (1) Anastas, P.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem Soc Rev* **2010**, 39 (1), 301–312. <https://doi.org/10.1039/B918763B>.
- (2) Höfer, R.; Bigorra, J. Biomass-Based Green Chemistry: Sustainable Solutions for Modern Economies. *Green Chem. Lett. Rev.* **2008**, 1, 79–97. <https://doi.org/10.1080/17518250802342519>.
- (3) Al-Naji, M.; Schlaad, H.; Antonietti, M. New (and Old) Monomers from Biorefineries to Make Polymer Chemistry More Sustainable. *Macromol. Rapid Commun.* **2021**, 42 (3), 2000485. <https://doi.org/10.1002/marc.202000485>.
- (4) Zhong, J.; Pérez-Ramírez, J.; Yan, N. Biomass Valorisation over Polyoxometalate-Based Catalysts. *Green Chem* **2021**, 23 (1), 18–36. <https://doi.org/10.1039/D0GC03190A>.
- (5) Ivin, K. J.; Mol, J. C. Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization. *Academic: New York* **1997**.
- (6) Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. Catalyse de Transformation Des Oléfines Par Les Complexes Du Tungstène. II. Télomérisation Des Oléfines Cycliques En Présence d'oléfines Acycliques. *Makromol. Chem.* **1971**, 141 (1), 161–176.
- (7) Grubbs, R.H. Olefin Metathesis. *Tetrahedron* **2004**, No. 60, 7117–7140.
- (8) Schrock RR; Hoveyda AH. Molybdenum and Tungsten Imido Alkylidene Complexes as Efficient Olefin-Metathesis Catalysts. *Angew Chem Int Ed* **2003**, No. 42, 4592–4633.
- (9) Albright, H.; Davis, A. J.; Gomez-Lopez, J. L.; Vonesh, H. L.; Quach, P. K.; Lambert, T. H.; Schindler, C. S. Carbonyl–Olefin Metathesis. *Chem. Rev.* **2021**, 121 (15), 9359–9406. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01096>.
- (10) Rivero-Crespo, M. Á.; Tejeda-Serrano, M.; Pérez-Sánchez, H.; Cerón-Carrasco, J. P.; Leyva-Pérez, A. Intermolecular Carbonyl–Olefin Metathesis with Vinyl Ethers Catalyzed by Homogeneous and Solid Acids in Flow. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59 (10), 3846–3849. <https://doi.org/10.1002/anie.201909597>.
- (11) Catti, L.; Tiefenbacher, K. Bronsted Acid-Catalyzed Carbonyl–Olefin Metathesis Inside a Self-Assembled Supramolecular Host. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, No. 57, 14589–14592.
- (12) Jacob R. Ludwig; Paul M. Zimmerman; Joseph B. Gianino; Corinna S. Schindler. Iron(II)-Catalysed Carbonyl–Olefin Metathesis. *Nature* **2016**, 533, 374–379.
- (13) Arnab K. Chatterjee; Daniel P. Sanders; Robert H. Grubbs. Synthesis of Symmetrical Trisubstituted Olefins by Cross Metathesis. *Organic Letters* **2002**, 4 (11), 1939–1942.
- (14) Minguenza-Verdejo, P.; Rodríguez-Nuvalos, S.; Oliver-Meseguer, J.; Leyva-Pérez, A. Alkene Cross-Metathesis with 2,5-Dimethyl-2,4-Hexadiene Enables Isobutylene/Prenyl Functionalizations and Rubber Valorization. *Chem. – Eur. J. n/a (n/a)*, e202400860. <https://doi.org/10.1002/chem.202400860>.
- (15) Uyen P. N. Tran; Giulia Oss; Martin Breugst; Eric Detmar; Domenic P. Pace; Kevin Liyanto; Thanh V. Nguyen. Carbonyl–Olefin Metathesis Catalyzed by Molecular Iodine. *ACS Catal.* **2019**, No. 9, 912–919.
- (16) Davis, A. J.; Watson, R. B.; Nasrallah, D. J.; Gomez-Lopez, J. L.; Schindler, C. S. Superelectrophilic Aluminium (II)-Ion Pairs Promote a Distinct Reaction Path for Carbonyl–Olefin Ring-Closing Metathesis. *Nat. Catal.* **2020**, 3 (10), 787–796.
- (17) Albright, H.; Vonesh, H. L.; Schindler, C. S. Superelectrophilic Fe (III)-Ion Pairs as Stronger Lewis Acid Catalysts for (E)-Selective Intermolecular Carbonyl–Olefin Metathesis. *Org. Lett.* **2020**, 22 (8), 3155–3160.
- (18) Uyen P. N. Tran; Giulia Oss; Domenic P. Pace; Junming Ho; Thanh V. Nguyen. Tropylium-Promoted Carbonyl–Olefin Metathesis Reactions. *Chem. Sci* **2018**, 9, 5145–5151.

Trabajo de fin de máster: Reacciones de metátesis intramolecular carbonilo olefina mediante el uso de catalizadores sólidos. *David Velázquez Ojeda*

- (19) Tuong Anh To; Chao Pei; Rene M. Koenigs; Thanh Vinh Nguyen. Hydrogen Bonding Networks Enable Brønsted Acid-Catalyzed Carbonyl-Olefin Metathesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, No. 61. <https://doi.org/doi.org/10.1002/anie.202117366>.
- (20) Alfred K. Schultz; Robert T. Hanlon; Rajiv Banavali. Heterogeneous Catalyst and Process for Production of Biodiesel. 19477.