

Autor: Gustavo Lafuente Aranda

Tutora: María del Pilar Cornago Ramírez

FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIO-ORGÁNICA

Junio 2017

ABREVIATURAS

<i>1,2-PD</i>	1,2-Propilenglicol
<i>2,3-BDO</i>	2,3-Butanodiol
<i>CA</i>	Ácido cítrico
<i>DEC</i>	Dietilcarbonato
<i>DEG</i>	Dietilenglicol
<i>DHA</i>	Ácido docosahexaenoico
<i>DMC</i>	Dimetilcarbonato
<i>EPA</i>	Ácido eicosapentaenoico
<i>GC</i>	Carbonato de glicerina
<i>GTBE</i>	Gliceril <i>tert</i> -butil éter
<i>HMF</i>	5-Hidroximetilfurfural
<i>ICA</i>	Ácido <i>treo</i> -isocítrico
<i>LI</i>	Líquidos iónicos
<i>MW</i>	Microondas
<i>PDO</i>	1,3-Propanodiol
<i>PHA</i>	Polihidroxialcanoato
<i>PHB</i>	Poli-3-hidroxibutirato
<i>PUFA's</i>	Ácidos Grasos poliinsaturados Poly-Unsaturated Fatty Acids
<i>t</i>	Tonelada
<i>TAG</i>	Triacilglicerol
<i>UV</i>	Ultravioleta

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
2. OBJETIVOS	10
3. GLICEROL	11
3.1. Producción mundial de glicerol	11
3.2. Rutas de obtención de glicerol	13
4. GLICEROL COMO INTERMEDIO DE SÍNTESIS	17
4.1. Hidrógeno	17
4.2. Propilenglicol	18
4.3. Acroleína	19
4.4. Dihidroxiacetona	20
4.5. Epiclorhidrina	20
4.6. Éteres de glicerol	21
4.7. Poligliceroles	23
4.8. Esteres de glicerol	24
4.9. Dioxano y dioxolano	25
4.10. Carbonato de glicerol	26
5. BIOTRANSFORMACIONES DEL GLICEROL	29
5.1. 1,3-Propanodiol	29
5.2. <i>n</i> -Butanol	30
5.3. 2,3-Butanodiol	30
5.4. Ácido cítrico	31
5.5. Ácidos grasos poliinsaturados	32
5.6. Lípidos	33
5.7. Polihidroxialcanoatos (PHA)	33
5.8. Etanol	34
6. GLICEROL COMO DISOLVENTE	35
6.1. En reacciones orgánicas no catalizadas	36
6.2. En reacciones orgánicas catalizadas	41
6.2.1. Con catalizadores homogéneos	41
6.2.2. Con catalizadores heterogéneos	46
6.2.3. En biotransformaciones	47
6.3. Glicerol como disolvente y reactivo	47
7. CONCLUSIONES	49
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

1. INTRODUCCIÓN

El glicerol ($C_3H_8O_3$), denominado también, 1,2,3-trihidroxiopropano o 1,2,3-propanotriol, es un polialcohol, un alcohol que posee tres grupos hidroxilos (-OH) y que es conocido comercialmente como glicerina.

Se trata de un compuesto líquido a temperatura ambiente, viscoso (1,5 Pa), incoloro, inodoro y ligeramente dulce. La presencia de los tres grupos hidroxilo le hace ser higroscópico, fácilmente soluble en agua y alcoholes, ligeramente soluble en disolventes orgánicos como éteres y dioxanos, e insoluble en hidrocarburos.

En estado anhidro y puro, el glicerol tiene una densidad de $1,261 \text{ g.cm}^{-3}$, un punto de fusión de $18,2 \text{ }^\circ\text{C}$ y un punto de ebullición de $290 \text{ }^\circ\text{C}$, temperatura ésta a la que se descompone generando acroleína que es un compuesto de elevada toxicidad.¹

El glicerol es una molécula altamente flexible, capaz de formar enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares. Las diferentes conformaciones posibles, han sido evaluadas usando métodos *ab initio*² y comparadas con datos experimentales, tanto en fase gas como en fase acuosa, con el fin de determinar los efectos de los enlaces de hidrógeno intramoleculares y ampliar así este estudio computacional a moléculas polihidroxiladas de mayor tamaño tales como los oligosacáridos.

De acuerdo con la Figura 1, el glicerol no tiene ningún carbono asimétrico, no presenta estereoisomería, pero es una molécula proquiral, ya que si se esterifican los grupos -OH de los C-1 y C-3 con sustituyentes diferentes, el C-2 pasa a ser un carbono asimétrico. Esto ocurre por ejemplo en los acilgliceroles o acilglicéridos, obtenidos por condensación de ácidos grasos y glicerol.

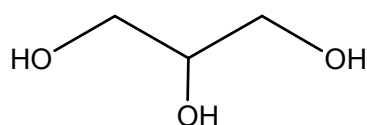


Figura 1. Fórmula estructural del 1,2,3-propanotriol.

El glicerol, nombre que proviene del griego “Glykos” significa dulce y es uno de los productos químicos más versátiles y valiosos conocidos. Se ha sugerido,³ la utilización ya en Babilonia (2800 a. C.) de una forma de jabón, obtenida calentando grasa con ceniza, para lavar prendas de vestir y también por parte de los fenicios (600 a. C.) una mezcla de

sebo y cenizas de haya, como pomada para el pelo. Sin embargo, su utilidad en la higiene personal, es mencionado por primera vez por el físico Galeno (1300 d. C.), para lavar el cuerpo y posteriormente otro físico Priscianus (385 d. C.) hizo referencia al uso del jabón como champú.

El glicerol, fue aislado en 1779 por el químico sueco Carl Wilhelm Scheele⁴ calentando aceite de oliva con litargirio (PbO) y denominado por vez primera con el nombre "glicerol" por Michel Eugene Chevreul en 1813. En 1857 Pasteur demostró que el glicerol junto al ácido succínico podían ser obtenidos mediante la fermentación alcohólica de ciertos azúcares y hasta 1949 la principal fuente de producción de glicerol fue como un subproducto de la fabricación del jabón mediante la saponificación de las grasas. Actualmente, el 70% de la producción mundial de glicerol se obtiene como subproducto en la formación de biodiesel, representando un 10 % m/m del biodiesel total producido.

El glicerol se encuentra formando parte de los aceites y grasas vegetales y animales como, mono, di o triacilglicéridos (glicerol y una, dos o tres moléculas de ácidos grasos saturados o insaturados, respectivamente) y también de los fosfolípidos, concretamente de los fosfoglicéridos o fosfoacilgliceroles (glicerol, ácidos grasos y grupo fosfato) integrantes de la membrana celular de animales y vegetales.

Cuando el cuerpo humano utiliza estas grasas, almacenadas en el hígado y el tejido adiposo, como fuente de energía, las lipasas hidrolizan los triglicéridos, liberándose glicerol y ácidos grasos al torrente sanguíneo. El glicerol es captado por el hígado, convertido en gliceraldehído-3-fosfato y en función de las necesidades del organismo (Figura 2), utilizado para proporcionar energía para el metabolismo celular (glucolisis) o ser transformado en glucosa (gluconeogénesis).⁵

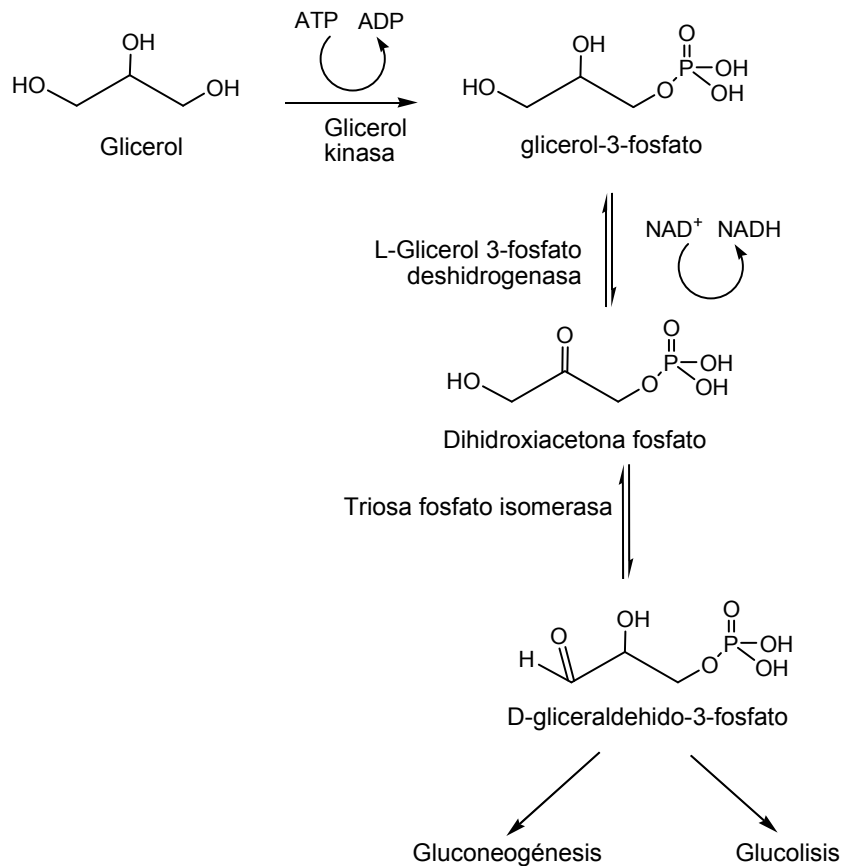


Figura 2. Metabolismo del glicerol

Fuente: Adaptado de: Tejedor, M. C. *Bioquímica y biología molecular Universidad Alcalá de Henares*
http://www3.uah.es/bioquímica/Tejedor/BBM-II_farmacía/T9-Lipólisis.pdf (acceso 4 Mayo 2017)

El primer uso conocido del glicerol como reactivo data de 1866, en la síntesis del nitroglicerol, componente básico de la nitroglicerina, conociéndose en la actualidad más de 1500 aplicaciones, bien como materia prima o como aditivo. El glicerol se utiliza en preparados médicos y farmacéuticos y en cosmética, principalmente como un medio para mejorar su suavidad, proporcionando lubricación. Debido a que es una sustancia higroscópica, se emplea como humectante, lo que permite elaborar preparaciones que tengan que mantenerse húmedas. También es ampliamente utilizado como laxante y en los jarabes para la tos y expectorantes. Su sabor ligeramente dulce unido a su propiedad de no elevar los niveles de azúcar en sangre hace que sea además muy utilizado como aditivo alimentario, codificado como E422.

En relación con el cuidado personal, el glicerol sirve como emoliente, humectante, disolvente y lubricante en una enorme variedad de productos, incluyendo

enjuagues bucales, cremas de afeitar, productos para el cuidado de la piel y del cabello y pastas de dientes. Se calcula que las cremas dentales representan casi un tercio del mercado del glicerol en este ámbito. También es un componente del llamado “jabón de glicerina”, que es utilizado para pieles sensibles y fácilmente irritables, debido a su acción hidratante.

El glicerol está declarado desde 1959, como sustancia segura para el consumo humano. Sin embargo, el dietilenglicol (DEG), con un aspecto, olor y sabor parecidos al glicerol ha sido usado en ocasiones y de forma fraudulenta como sustitutivo del glicerol de coste más elevado, provocando daños debido a su toxicidad.⁶

En los últimos años han aparecido un gran número de artículos revisando la importancia del glicerol. De especial interés para este trabajo han sido una serie de reviews,^{1,7,8,9} publicados en los últimos tres años, en los que se recoge gran parte de la información aparecida en este documento.

2. OBJETIVOS

El objetivo general del trabajo es poner de manifiesto la importancia y versatilidad del glicerol. Para ello:

- Se comentan las principales propiedades físicas y químicas del glicerol y su presencia en la naturaleza formando parte de los lípidos, bien en forma de acilglicéridos o como glicerofosfolípidos, integrantes estos últimos de la membrana celular en animales y vegetales.

- Se detallan las diferentes vías de producción del glicerol y se aportan cifras en cuanto a su producción total a nivel mundial y también de su evolución en los últimos años en función del procedimiento de obtención empleado.

- Se pone de manifiesto la importancia del glicerol como intermediario en la síntesis química de diferentes compuestos de alto valor añadido y se destacan algunas de sus aplicaciones.

- Se analizan diferentes compuestos obtenidos mediante biotransformaciones del glicerol, haciendo hincapié en su interés al ser procesos que utilizan crudo de glicerol como material de partida y

- Se describen algunas reacciones importantes en las que el glicerol actúa como disolvente.

Para realizar este trabajo, se ha llevado a cabo una exhaustiva búsqueda bibliográfica en las áreas anteriormente comentadas, tratando de que la mayor parte de las referencias citadas sean publicaciones de actualidad. La principal herramienta bibliográfica utilizada ha sido internet. La mayor parte de artículos han sido localizados en la base de datos de Science Direct.

3. GLICEROL

3.1. Producción mundial de glicerol

La producción mundial de glicerol es aproximadamente de 2.000 millones de libras al año (900.000 t), con un valor de mercado de 1.000 millones de dólares.²

Las fuentes más importantes en lo que a su producción industrial se refiere son el biodiesel, los ácidos grasos, alcoholes grasos, rutas sintéticas y mediante la saponificación de ésteres.

En la Figura 3, se puede ver la evolución en la producción de los últimos años dependiendo del proceso empleado.^{10,11}

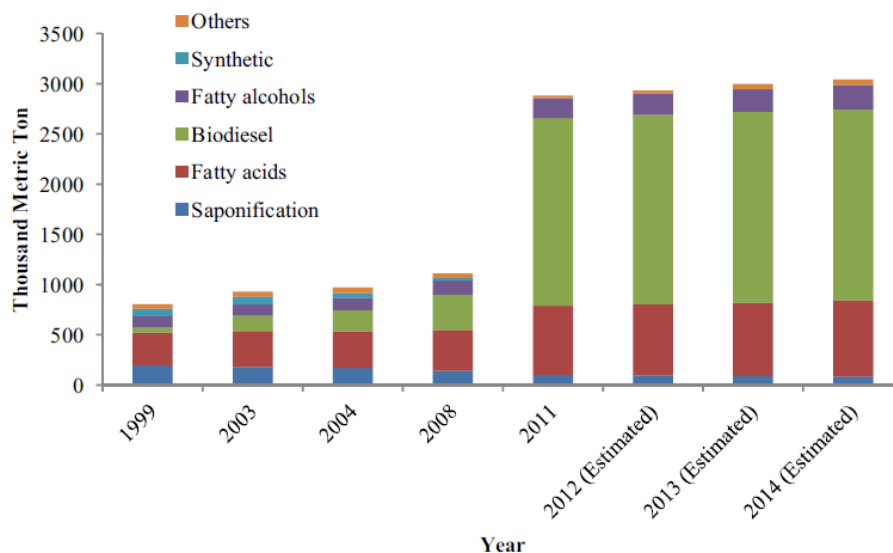


Figura 3. Evolución de la producción anual de glicerol en función del proceso de obtención empleado.

Fuente: Anitha, M.; Kamarudin, S.K.; Kofli, N.T. *Chemical Engineering Journal* **2016**, 295, 119-130

Como se puede observar en la gráfica, la principal fuente de producción es mediante la industria del biodiesel, importancia que ha aumentado enormemente en la última década. También ha experimentado un crecimiento la producción a partir de ácidos grasos en los últimos años, permaneciendo estables el resto de vías.

La Unión Europea es la mayor productora de glicerol, con más de 500.000 t en 2010, situándose a la cabeza Alemania con más de 300.000 t. En la Figura 4 se observa la producción mundial¹², destacando Europa con valores superiores a las 20.500 t diarias en 2011 (150.000 barriles).

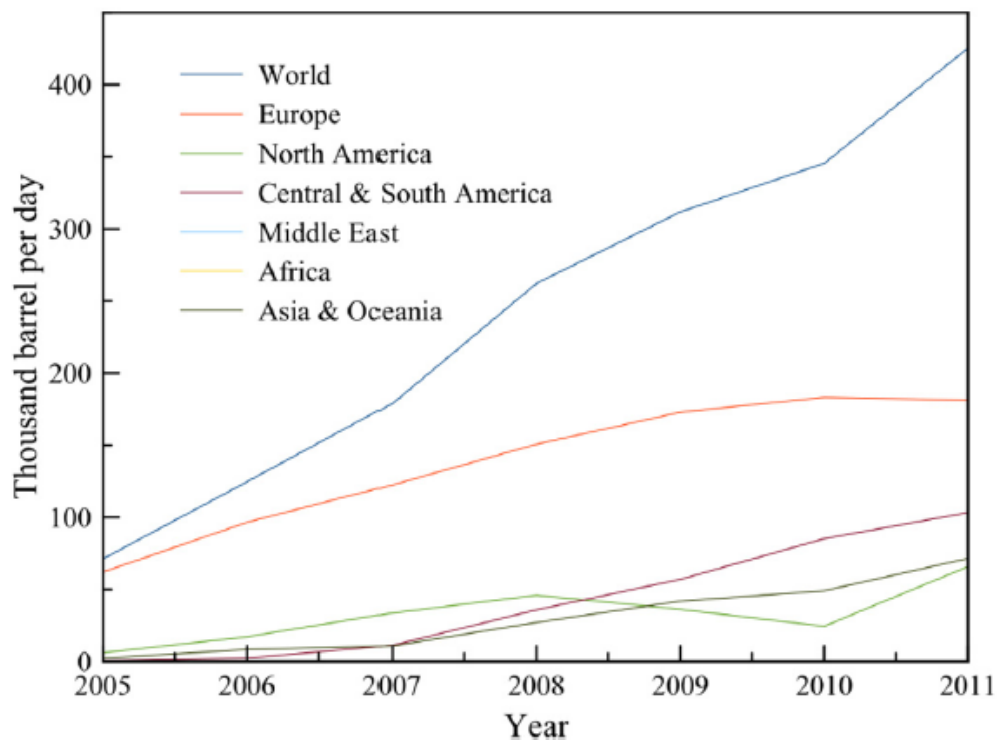


Figura 4. Producción mundial de glicerol.

Fuente: EIA, International Energy Statistics 2012

El principal consumidor de glicerol es el mercado asiático, con un cuarenta por ciento del total. Dentro de este mercado destaca China como el país más importante, debido principalmente al incremento en su producción de epíclorhidrina, polialcoholes y diferentes aplicaciones farmacéuticas.¹³ En Estados Unidos, por su parte, el consumo de glicerol refinado (Apartado 3.2), fue de alrededor de 500 millones de libras anuales en 2013.¹⁴

3.2. Rutas de obtención de glicerol

Entre los diferentes métodos que existen para la obtención de glicerol, destacan dos por su relevancia: la saponificación de las grasas y el proceso de obtención de biodiesel.

1.- Saponificación

Se trata de una reacción rápida y exotérmica (Figura 5), que tiene lugar entre una base fuerte, como es el hidróxido de sodio o el hidróxido de potasio y un triglicérido.¹⁵

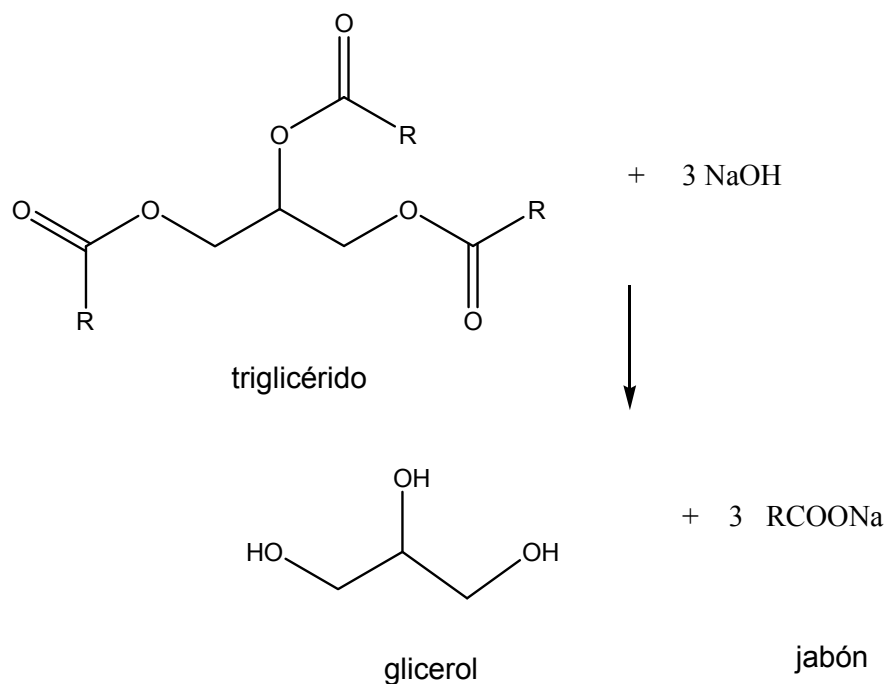


Figura 5. Obtención de glicerol por saponificación.

Fuente: Adaptado de Quispe, C.A.G.; Coronado, C.J.R.; Jr Carvalho. J.A.; Energy Reviews. 2013, 27, 475-493.

El objetivo de este tipo de procesos es la formación de jabón, que genera glicerol como residuo, que se puede recuperar de la mezcla de reacción mediante la adición de lejía.

2.- Síntesis de biodiesel

Los combustibles fósiles son una fuente de energía no renovable que genera contaminantes asociados al cambio climático y a diversas enfermedades. En este sentido, el biodiesel se ha considerado como una opción a los combustibles convencionales, debido a su potencial de reducir los niveles de contaminación; es biodegradable, no tóxico y con bajos perfiles de emisión.

El biodiesel (biocombustible) es una mezcla, de ésteres monoalquílicos de ácidos grasos, obtenido (Figura 6) mediante la reacción de transesterificación o alcoholisis de aceites normalmente vegetales, colza, palma, girasol, etc., ricos en triacilglicerol (TAG), con alcoholes, tales como etanol o metanol, siendo este último el más usado debido a su bajo coste. En su síntesis se obtiene glicerol, producto de alto valor añadido¹⁶.

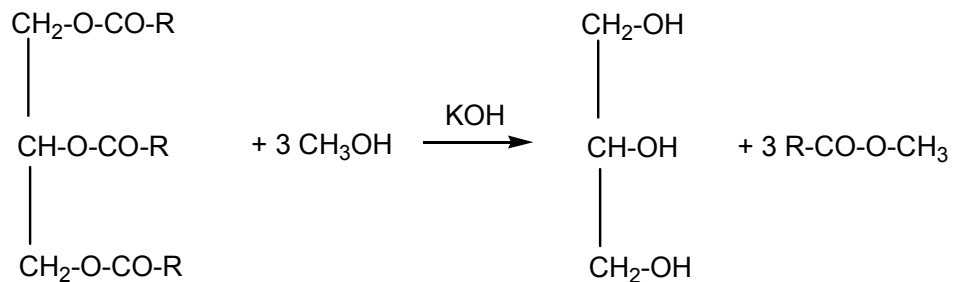


Figura 6. Síntesis de biodiesel.

Fuente: Adaptado de Marchetti, J. M.; Miguel, V. U.; Errazu, A. F. Renewable and Sustainable Energy Reviews **2007**, 11(6), 1300-1311.

En los motores de combustión el biodiesel puede utilizarse solo o mezclado con el diesel procedente del refino del petróleo o diésel convencional. El porcentaje en volumen de biodiesel en la mezcla se expresa mediante la letra **B** seguida de un número, de forma que la notación abreviada: **B100**, significa solo biodiesel.

La combustión del biodiesel, produce mucha menor cantidad de polvo, humo y monóxido y dióxido de carbono por lo que resulta menos tóxico y más fácilmente biodegradable que el diesel procedente de los combustibles fósiles. El biodiesel tiene también mejores propiedades lubricantes, que reducen el desgaste del circuito de combustible y también mucho mayor índice o número de cetano, indicativo de la eficiencia de la reacción de combustión en los motores diesel. En la Figura 7 se esquematiza de manera general el proceso de producción de biodiesel.

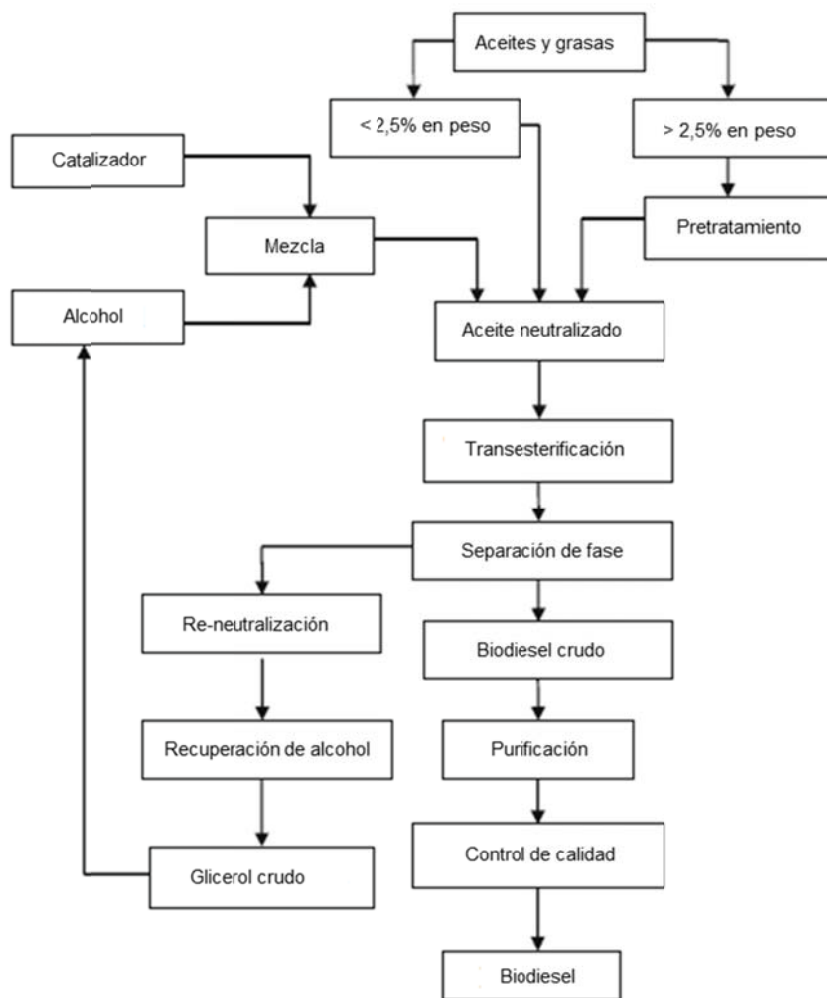


Figura 7. Esquema del proceso de producción de biodiesel.

Fuente: Adaptado de Dennis, Y.C.; Wu, X.; Leung, M.K.H. Applied Energy, 2010, 87, 1083-1095

El principal método de producción mundial de glicerol es con gran diferencia la ruta que implica la síntesis de biodiesel.¹⁷ La gráfica de la Figura 8, muestra la importancia de las diferentes fuentes de obtención de glicerol a nivel mundial en los últimos años.¹

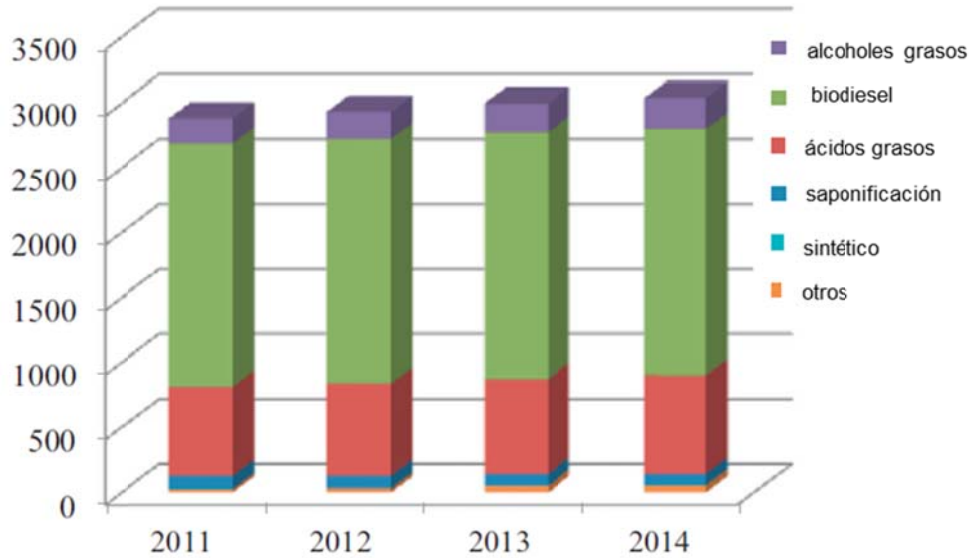


Figura 8. Fuentes de obtención de glicerol.

Fuente: Adaptado de Kong, P. S.; Aroua, M. K.; Wan Daud, W. M. A. Renew. Sust. Energ. Rev., 2016, 63, 533-555.

El glicerol obtenido a partir del biodiesel se puede clasificar en función de su pureza, como glicerol crudo (15-80% de pureza) y glicerol puro/refinado (99,1-99,8% de pureza).¹⁸ El glicerol crudo contiene gran cantidad de contaminantes, tales como metanol, agua, sales o ácidos grasos libres. La presencia de estos contaminantes, así como su distinta proporción es función del proceso químico utilizado en la obtención del biodiesel.

El glicerol crudo tiene pocos usos directos debido a la presencia de estos contaminantes. Por otro lado, los procesos de purificación son costosos lo que hace inviable su uso en pequeñas y medianas industrias como, la alimentaria, cosmética y farmacéutica.¹⁹ Por eso, la utilización directa de este glicerol, sin ningún tratamiento adicional de purificación, se considera uno de los mayores retos para el consumo de las grandes cantidades de glicerol existentes a nivel mundial. Actualmente, existe un creciente interés en el desarrollo de bioprocesos (Apartado 5), utilizando glicerol crudo como sustrato, así como en el estudio del efecto que la presencia de las distintas impurezas presentes en el glicerol pueda tener sobre dichos procesos.²⁰

4. GLICEROL COMO INTERMEDIO DE SÍNTESIS

En la actualidad el precio del glicerol ha descendido considerablemente debido a su excedente, como resultado de la producción de biodiesel y de la industria oleoquímica. Por lo tanto, es necesario el desarrollo de procesos que permitan la transformación del bioglicerol en productos de alto valor añadido, lo que al mismo tiempo aseguraría la sostenibilidad tanto del biodiesel como de las industrias oleoquímicas.¹⁹

A continuación, se exponen algunos de los productos más importantes a nivel industrial que se pueden sintetizar tomando el glicerol como producto de partida.

4.1. Hidrógeno

El hidrógeno es una de las fuentes de energía alternativa a los combustibles fósiles, ya que tiene la ventaja de que su combustión es limpia y genera calor y agua²¹. Se trata de una materia prima muy importante para la industria química y la industria petroquímica, siendo además muy valorado por su aplicación en las pilas de combustible.

Entre los varios procesos que existen para su obtención, el que más se emplea es el *reformado catalítico con vapor de agua* "Steam Reforming, SR" a partir de hidrocarburos, siendo el método más extendido a nivel industrial en refinería y petroquímica. Aunque se trata de una reacción endotérmica, el proceso de reformado con vapor frente a otras tecnologías de producción de hidrógeno presenta ventajas, entre ellas, cabe destacar, la mayor concentración de hidrógeno en el producto y la menor emisión de dióxido de carbono por mol de hidrógeno producido.

En la Figura 9 se muestra el mecanismo del reformado a partir de glicerol²², para el que se han estudiado multitud de catalizadores como los basados en Niquel [35-7],²³ en Niquel-Cobalto²⁴ o en platino.²⁵

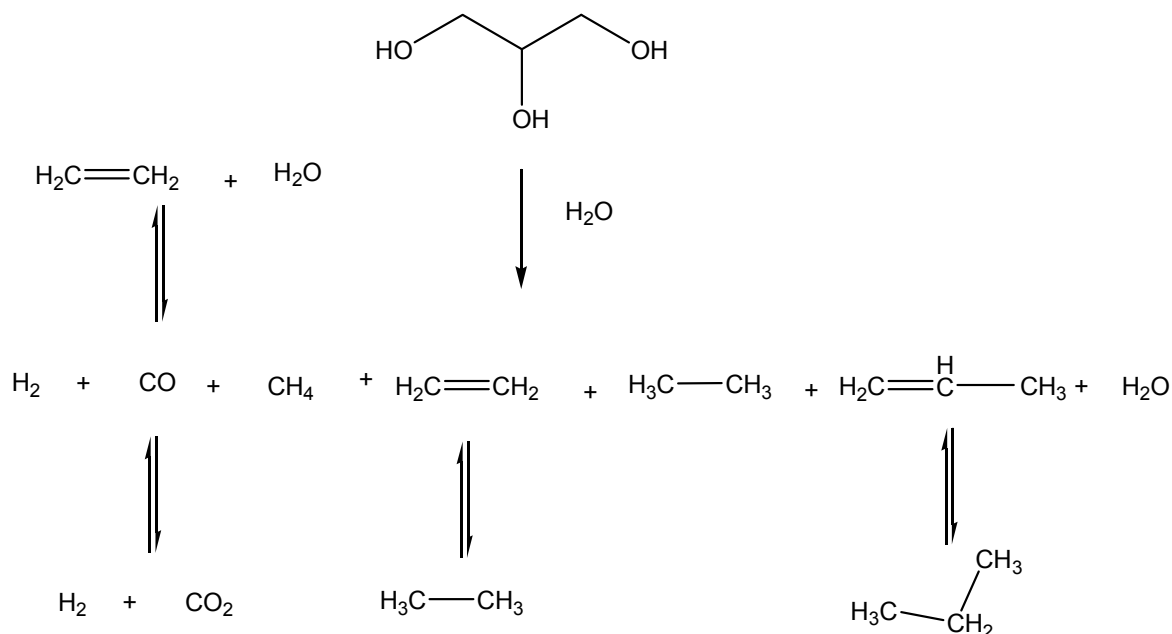


Figura 9. Proceso de reformado de glicerol.

Fuente: Adaptado de Van Bennekom, J. G.; Venderbosch, R. H.; Assink, D.; Heeres, H. J. J. *Supercritic Fluids*, **2011**, 58, 99-113.

4.2. Propilenglicol

Mediante una reacción de hidrogenólisis a partir de glicerol y en presencia de catalizadores, es posible obtener propilenglicol. Un ejemplo de esta reacción²⁶ (Figura 10), es el empleo de Cu-ZnO/Al₂O₃ como catalizador, llevada a cabo en un reactor de lecho fijo a 250 °C y 32 bares de presión de H₂, alcanzándose conversiones del 100%.

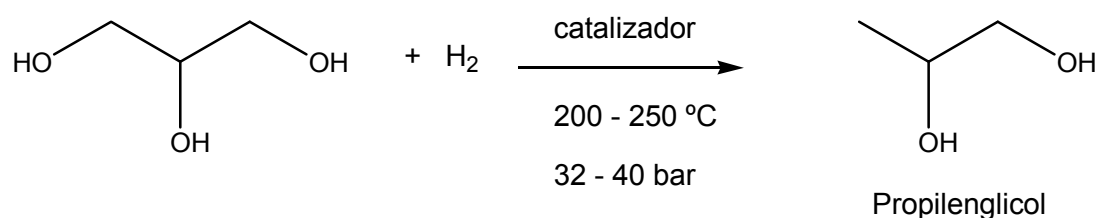


Figura 10. Hidrogenólisis del propilenglicol.

Fuente: Adaptado de Panyad, S.; Jongpatiwut, S.; Sreethawong, T.; Rirksomboon, T.; Osuwan, S. *Catal. Today* **2011**, 174, 59-64.

El propilenglicol es un producto muy empleado en la industria. Se utiliza como aditivo alimentario y en productos farmacéuticos debido a sus propiedades humectantes y saborizantes. También está presente como aditivo en pinturas, en desinfectantes de manos y como fluido hidráulico en máquinas.

4.3. Acroleína

La acroleína (prop-2-enal), como se observa en la Figura 11, se obtiene principalmente mediante la deshidratación del glicerol en presencia de un catalizador ácido heterogéneo.

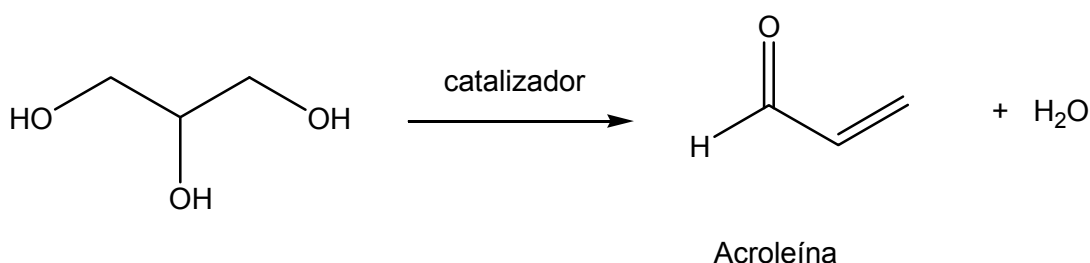


Figura 11. Deshidratación de glicerol.

Fuente: Adaptado de Ulgen, A.; Hoelderich, W.F. App Cat A: Gen 2011, 400, 34-38.

Se han realizado numerosos estudios sobre este proceso, como por ejemplo el descrito por Ulgen y Hoelderich²⁷ en el que la reacción se lleva a cabo a 280 °C y en presencia de WO₃/TiO₃ como catalizador, obteniendo una alta selectividad hacia la acroleína de hasta un 85%.

La acroleína es un producto tóxico perjudicial para la salud, debido a los problemas respiratorios, de irritación de la cavidad nasal, ojos y garganta, náuseas, etc., que provoca. Aparece en el humo de los coches o del tabaco, o también al recalentar excesivamente el aceite de freír. En la industria, la acroleína se utiliza principalmente como materia prima en la manufactura de otras sustancias químicas como ácido acrílico y alcohol alílico, también para la producción de D,L-metionina, un aminoácido esencial utilizado como suplemento en alimentación animal y como plaguicida para controlar algas, bacterias y moluscos.

4.4. Dihidroxiacetona

La dihidroxiacetona, una cetotriosa, es un producto ampliamente utilizado en cosmética y cremas solares. La producción más sencilla se realiza mediante la oxidación de un alcohol secundario, en este caso del grupo hidroxilo del carbono 2 del glicerol, como se observa en la Figura 12.

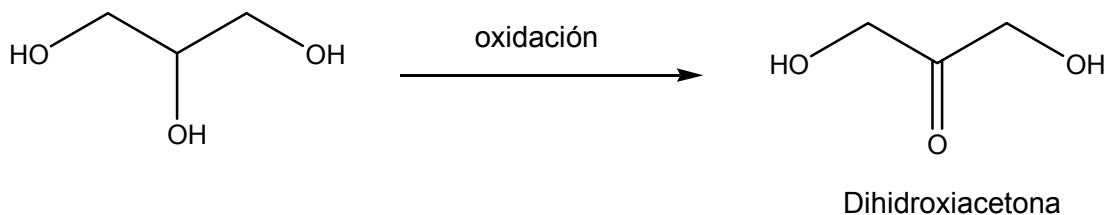


Figura 12. Oxidación del glicerol para dar 1,3-Dihidroxiopropan-2-ona.

Fuente: Adaptado de Katryniok, B.; Kimouri, H.; Skrzynska, E.; Girardon, J.S.; Fongarland, P.; Capron, M.; et al. Green Chem 2011, 13, 1960-1979.

Aunque la reacción se puede realizar con catalizadores químicos tradicionales,^{28,29} para su empleo en la industria cosmética precisa del uso de biocatalizadores debido a su estricta regulación. La oxidación microbiana requiere largos tiempos de reacción y condiciones muy diluidas de glicerol,³⁰ pero permite alcanzar valores de conversión y selectividad muy elevados.

La dihidroxiacetona, que en la naturaleza se encuentra presente en grandes cantidades en la remolacha azucarera y en la caña de azúcar, es un bronceador muy utilizado en multitud de cremas solares. En contacto con la queratina y el sudor de la piel, es capaz de teñir las células muertas de la capa más superficial de la piel dándoles un color parecido al moreno natural adquirido con el sol.

4.5. Epiclorhidrina

La conversión de glicerol en epiclorhidrina (1-cloro-2,3-epoxipropano) consta de dos etapas,³¹ como se puede observar en la Figura 13.

En una primera etapa, se lleva a cabo la cloración del glicerol con cloruro de hidrógeno gas a 110-120 °C y 7,6 bares de presión mientras que, en la segunda etapa la adición de hidróxido de sodio permite la formación del epóxido correspondiente. La epiclorhidrina es un intermedio sintético cuyos usos principales son la fabricación de resinas epoxi, elastómeros y polioles. Se utiliza también como disolvente para la celulosa, pinturas, barnices y esmaltes y como insecticida y fumigante.

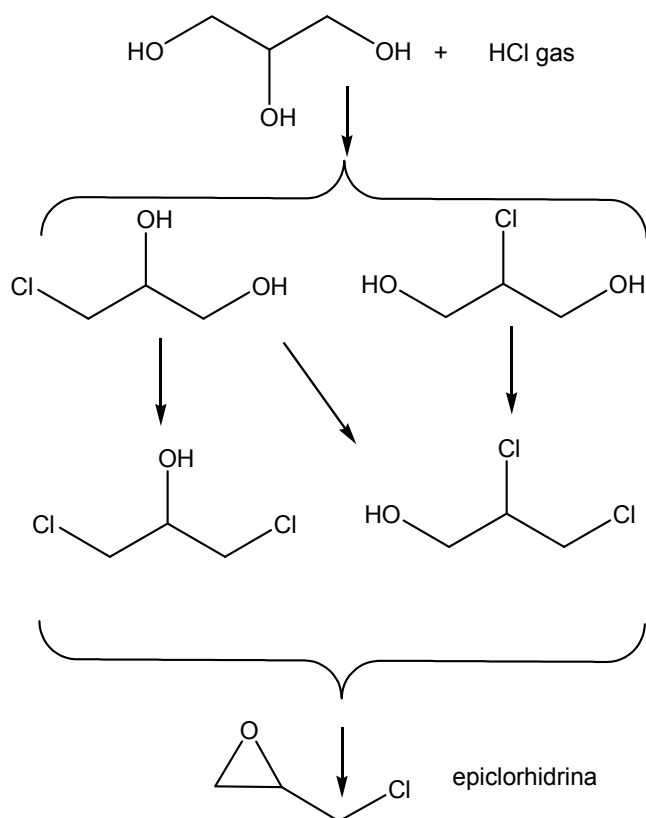


Figura 13. Síntesis de epiclorhidrina.

Fuente: Adaptado de Bell, B.; Briggs, J.R.; Campbell, R.; Chambers, S.M.; Gaarenstroom, P.D.; Hippler, J.G.; et al. *GTE Process Clean: Soil, Air, Water* **2008**, 36, 657-661.

4.6. Éteres de glicerol

Los éteres *tert*-butílicos del glicerol como aditivos en combustibles son una importante alternativa al empleo del metil *tert*-butil éter, que es altamente tóxico. En la

Figura 14, se muestra la reacción que tiene lugar y que puede dar lugar a los éteres mono, di y tri-sustituidos.

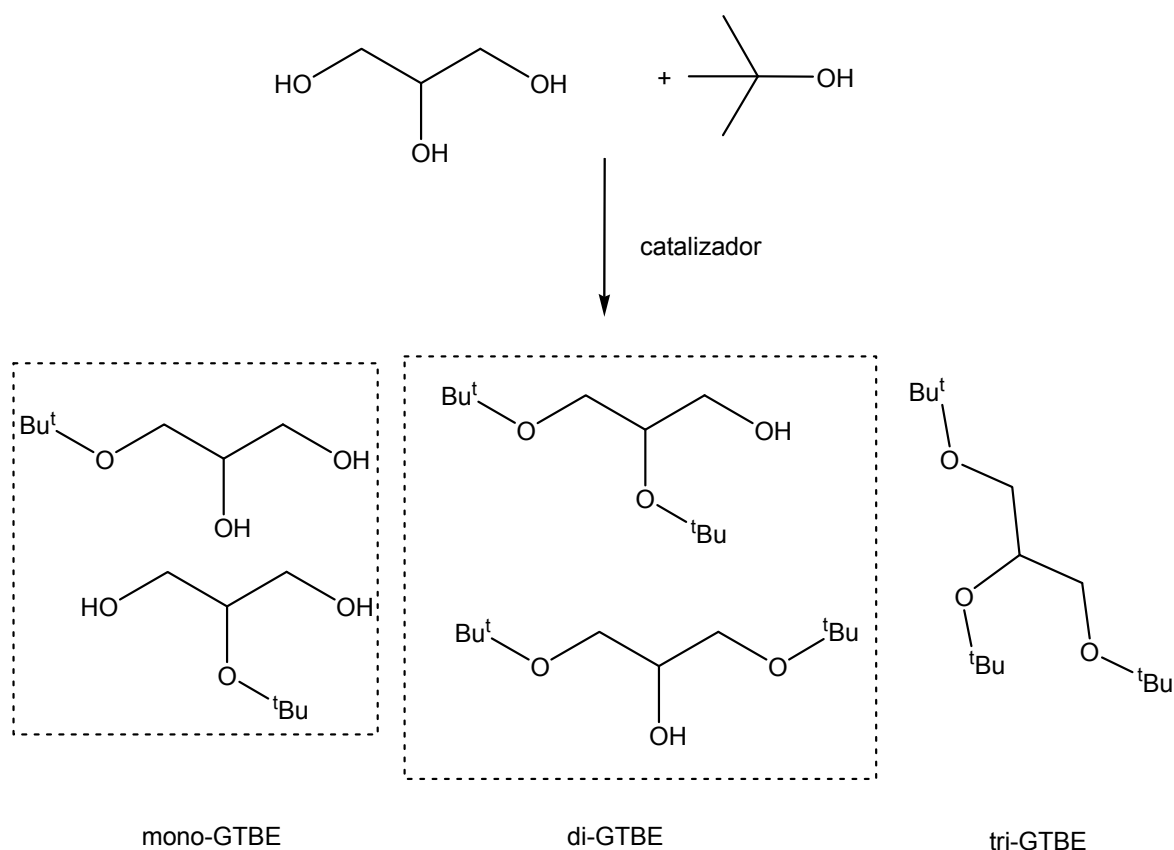


Figura 14. Formación de éteres *tert*-butílicos a partir del glicerol.

Fuente: Adaptado de *Preparation of glycerol tert-butyl ethers*. US Patents. **2010**.

Lyondell Chemical Technology se ha hecho con la patente del proceso tecnológico.³² Como catalizadores se emplean resinas ácidas de intercambio iónico de tres tipos: Amberlyst 15, Amberlyst 35 húmeda y Amberlyst 35 seca. La reacción que tiene lugar a 80 °C, se lleva a cabo empleando una proporción molar de *tert*-butilalcohol/glicerol = 4/1 y una carga de catalizador de 7,5% en masa respecto del glicerol. Transcurridas 6 horas se logran conversiones de hasta el 90% cuando se emplea Amberlyst 35.

4.7. Poligliceroles

Esta familia de productos se obtiene mediante deshidrataciones sucesivas del glicerol y de los oligogliceroles correspondientes formando los diferentes poliéteres en cada caso, como se observa en la Figura 15.

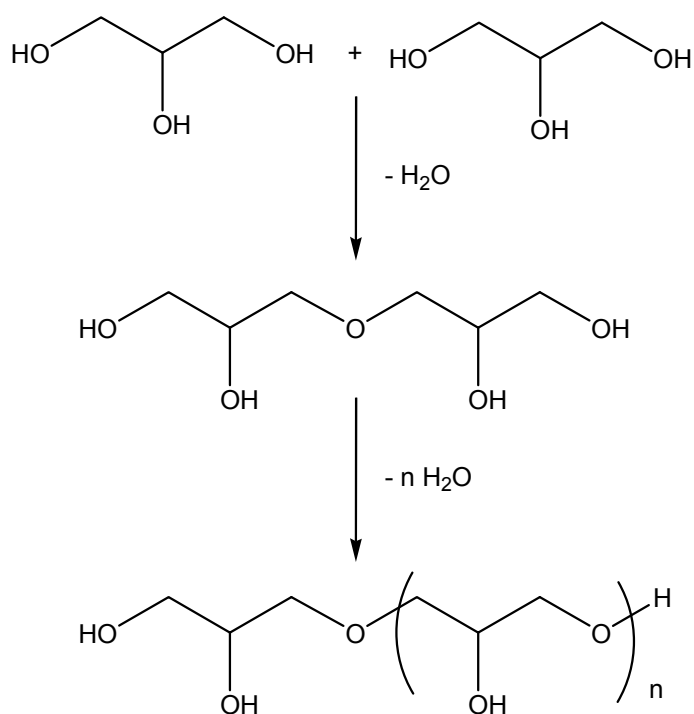


Figura 15. Formación de poligliceroles a partir del glicerol.

Fuente: Adaptado de Sivaiah, M.V.; Robles-Manuel, S.; Valange, S.; Barrault, J. Catal Today. 2012, 198, 305-313.

Un ejemplo de la formación de poligliceroles es el descrito por Sivaiah *et al.*³³ El proceso se realiza a 220 °C, en ausencia de disolvente, catalizado por óxidos mixtos de magnesio y de hierro y con una selectividad del 90% de diglicerol y poliglicerol tras 24 horas de reacción.

Los poligliceroles tienen numerosas aplicaciones en el campo de la biomedicina, cosmética, aditivos nutricionales, lubricantes, etc

4.8. Ésteres de glicerol

Los ésteres de glicerol o acilgliceroles se sintetizan mediante la adición al glicerol del ácido carboxílico correspondiente en presencia de un catalizador ácido, pudiendo obtenerse hasta cinco productos diferentes para un mismo ácido carboxílico (Figura 16), dos formas isómeras para el mono y diacil gliceroles y una para los triacilgliceroles. La distribución de los productos de reacción depende fundamentalmente de la relación entre glicerina/grasa o aceite, así como de la temperatura, presión y tiempo de reacción.

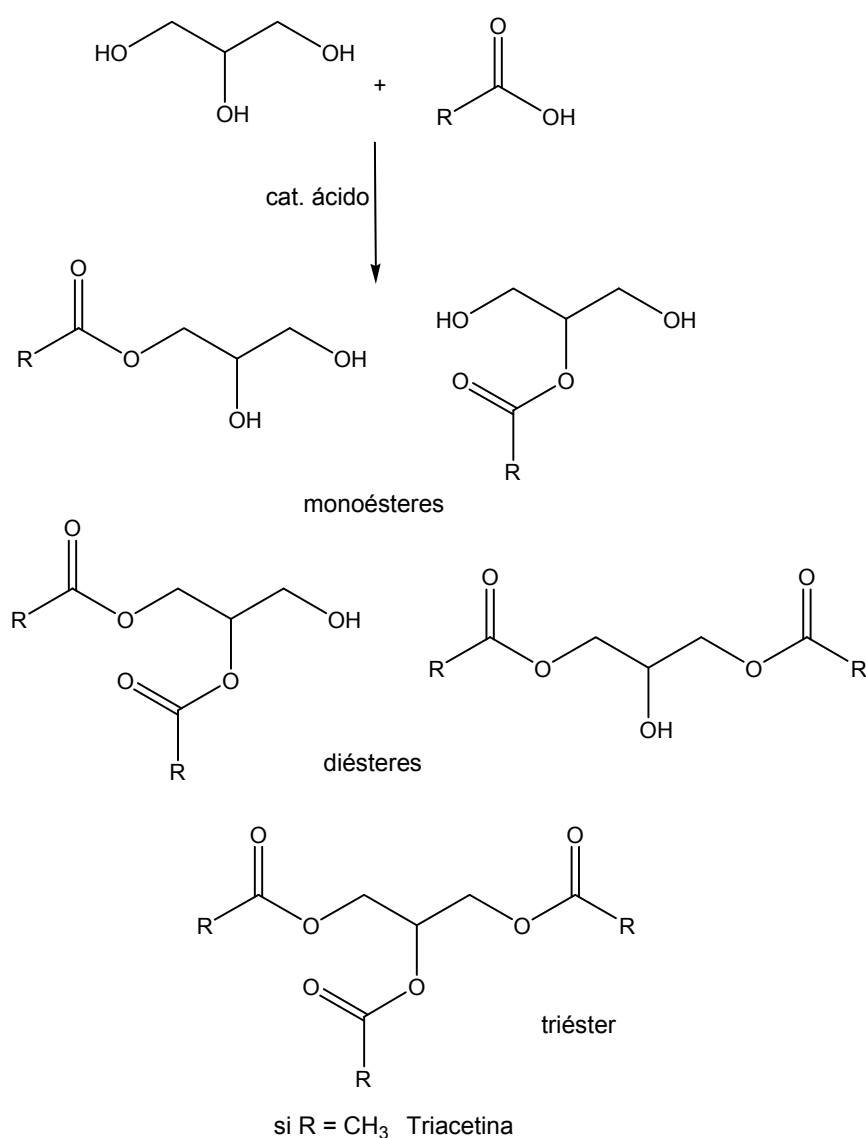


Figura 16. Ésteres de glicerol.

Fuente: Adaptado de Pérez-Pariente, J.; Díaz, I.; Mohino, F.; Sastre, E. *Appl Catal A: Gen* **2003**, 254, 173-188.

Un compuesto muy importante de esta familia es la *triacetina*, *triacetato de glicerina* o 1,2,3-triacetoxipropano, un triéster que se obtiene cuando el ácido carboxílico empleado es el ácido acético. La triacetina es un excelente disolvente y se emplea como plastificante en la producción de polímeros de celulosa como el acetato de celulosa, nitrocelulosa y etilcelulosa. También tiene gran relevancia la aplicación de los monoglicéridos, especialmente en la industria alimentaria, cosmética y farmacéutica y como lubricantes. La esterificación con ácido oleico, por ejemplo, se puede realizar con catalizadores ácidos de aluminio soportados en zeolitas a 100 °C y en condiciones equimolares de glicerol y ácido.³⁴

4.9. Dioxano y dioxolano

La reacción entre el grupo aldehído del furfural y dos grupos hidroxilo del glicerol permite la obtención de los anillos de 1,3-dioxolano y 1,3-dioxano (Figura 17), dependiendo de la posición relativa de los dos grupos OH del glicerol que intervienen en la reacción.

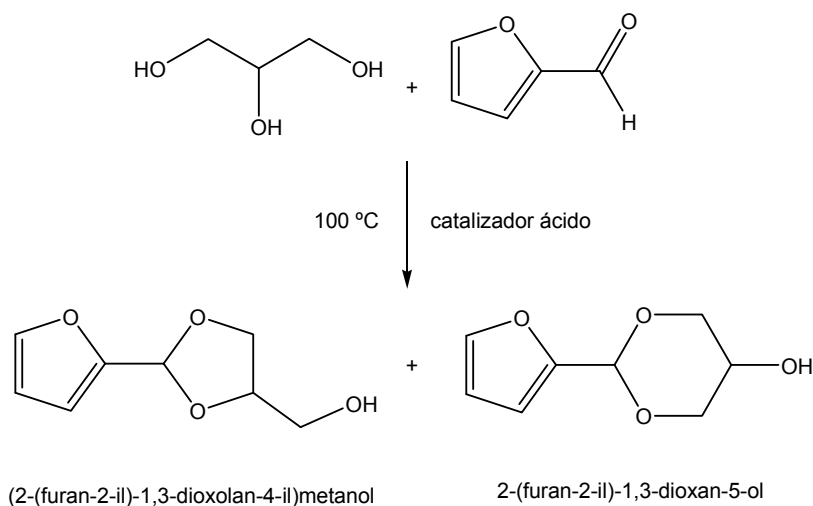


Figura 17. Síntesis de los anillos de 1,3-dioxolano y 1,3-dioxano.

Fuente: Adaptado de Wegenhart, B.L.; Liu, S.; Thom, M.; Stanley, D.; Abu-Omar, M.M. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 2524-2530.

Ambos heterociclos son unos poderosos disolventes apróticos, y se emplean como ingredientes muy importantes en la industria de algunos biopolímeros. La formación del acetal se puede realizar a 100 °C con el empleo de aluminosilicatos como catalizadores, alcanzando rendimientos de hasta el 90%.³⁵ Los productos, una vez aislados, se pueden hidrogenar, y el grupo hidroxilo libre ser acetilado. Los materiales resultantes se han estudiado como aditivos del biodiesel para mejorar sus propiedades a bajas temperaturas.

4.10. Carbonato de glicerol

La transesterificación de dimetilcarbonato (DMC) o dietilcarbonato (DEC) y glicerol en presencia de un catalizador básico (Figura 18), permite la formación de carbonato de glicerol o carbonato de glicerina (GC), líquido incoloro y estable a temperatura ambiente, que presenta baja toxicidad e inflamabilidad y elevado punto de ebullición. La presencia de un grupo hidroximetilprimario en su estructura le permite reaccionar con anhídridos para formar ésteres o con isocianatos para la obtención de uretanos.

Entre sus múltiples aplicaciones destacan su papel como disolvente polar, alternativo a los actuales disolventes orgánicos, siendo además muy utilizado en la industria cosmética y farmacéutica y en la industria química como diluyente no reactivo y como un importante intermedio de reacción para la síntesis de polímeros como poliuretanos y policarbonatos.

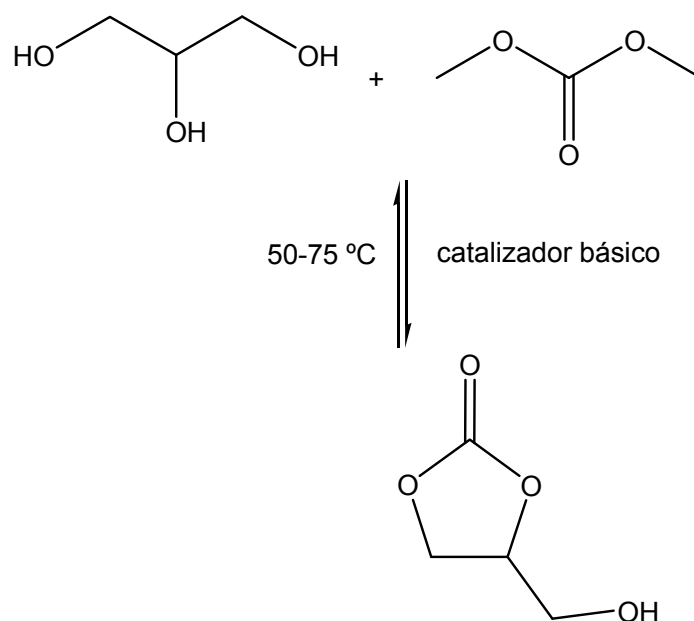


Figura 18. Obtención de 4-hidroximetil-1,3-dioxolan-2-ona.

Fuente: Adaptado de Khayoon, M.S.; Hameed, B.H. App Catal A: Gen.2013, 466, 272-281.

Khayoon y Hameed³⁶ describen el empleo de óxidos mixtos de calcio y magnesio que catalizan la reacción dando rendimientos del 100% en carbonato de glicerol cuando la reacción se realiza a 70 °C.

La Figura 19, publicada en el artículo de Kong et al.¹ resume todas las reacciones descritas en el Apartado 4.

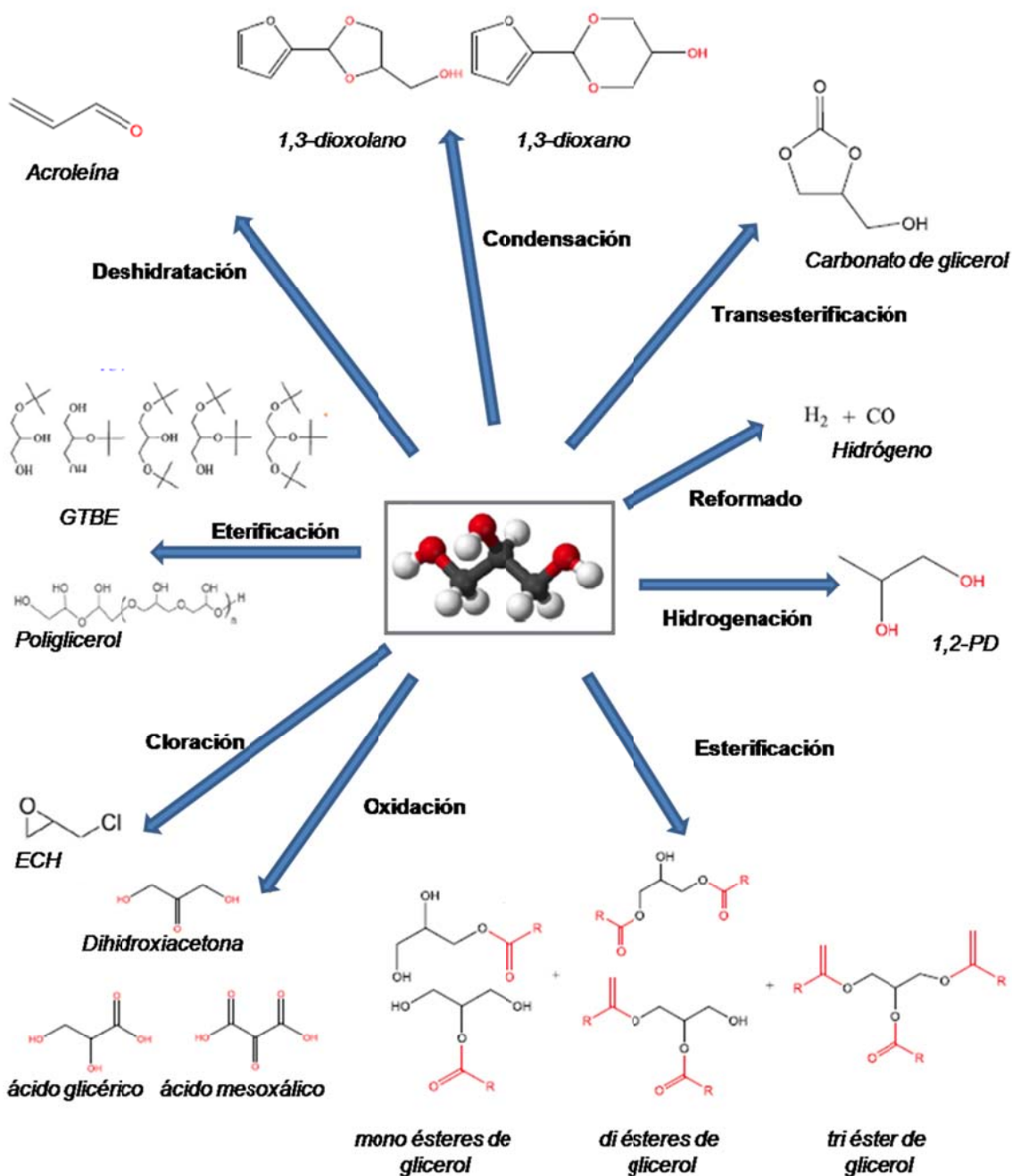


Figura 19. Reacciones del glicerol

Fuente: Adaptado de Kong, P. S.; Aroua, M. K.; Wan Daud, W. M. A. *Renew. Sust. Energ. Rev.* **2016**, 63, 533-555.

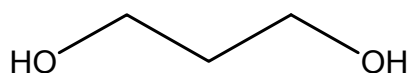
5. BIOTRANSFORMACIONES DEL GLICEROL

Uno de las vías más prometedoras para el aprovechamiento del glicerol crudo son los procesos de biotransformación, mediante fermentaciones microbianas.

En estos procesos, diferentes microorganismos procariotas y eucariotas, como bacterias, hongos o microalgas⁹, a partir de glicerol como fuente única o complementaria de carbono, son capaces de sintetizar una serie de productos de alto valor añadido, tales como: 1,3-propanodiol, *n*-butanol, 2,3-butanodiol, ácido cítrico, ácidos docosaheptaenoico (DHA), y eicosapentaenoico (EPA), lípidos y polihidroxicarboxilatos (PHA). Dichas síntesis pueden ser dirigidas según se empleen condiciones aeróbicas, anaeróbicas o condiciones de microaerofilia (atmósferas con un 5 % de oxígeno y entre 5 y 10 % de dióxido de carbono).

5.1. 1,3-Propanodiol

El 1,3-propanodiol (PDO) es un compuesto de aspecto viscoso, incoloro y soluble en agua, que fue descrito por primera vez a finales del siglo XIX. Tiene un gran número de aplicaciones, principalmente como estabilizante térmico en la producción de plásticos y como componente en anticongelantes y tintas acuosas. Su importancia también como intermediario en la síntesis de polímeros, compuestos heterocíclicos y biocidas ha hecho que su producción esté creciendo rápidamente.



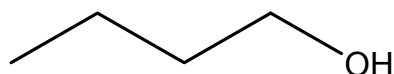
El PDO, se puede obtener por procesos químicos tradicionales tales como la hidratación de la acroleína o la hidroformilación del óxido de etileno, aunque también se obtiene por fermentación biológica a partir del glicerol utilizando diferentes microorganismos como *Citrobacter freudii*, *Klebsiella pneumoniae* o *Clostridium butyricum*

La preparación de este compuesto mediante fermentación ha sido ampliamente estudiada en los últimos años,^{37,38} siendo el método descrito por Wilkens et al.,³⁹ el que ha aportado mejores resultados. Dicho procedimiento, se basa en la fermentación con la amilobacteria *Clostridium butyricum* AKR102a, llevada a cabo en un reactor con una

producción de 93,7 g/L o de 76,2 g/L cuando se parte, bien de glicerol puro o de crudo de glicerol respectivamente.

5.2. *n*-Butanol

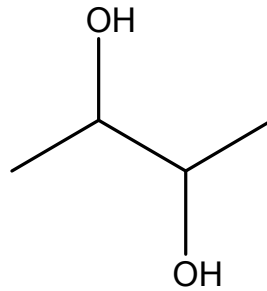
El *n*-butanol o butan-1-ol, se encuentra de manera natural como subproducto en la fermentación de carbohidratos. Su alto contenido energético y baja higroscopicidad le convierte en una interesante alternativa del etanol. Se emplea en la industria alimentaria como edulcorante artificial debido a su intenso sabor y tiene aplicación industrial en la fabricación de acrilato de butilo.



La vía biológica más importante que permite la conversión de glicerol en *n*-butanol es la denominada fermentación “acetona-butanol-etanol” (ABE) que se realiza en condiciones anaerobias⁴⁰. El proceso se lleva a cabo con una mutación de la bacteria *Clostridium Pasteurianum*, denominada *C. Pasteurianum* DSM 525, que permite obtener a partir de concentraciones de 20 g/L de glicerol, 7,2 g/L de *n*-butanol en 48h con la desaparición casi completa del glicerol inicial.

5.3. 2,3-Butanodiol

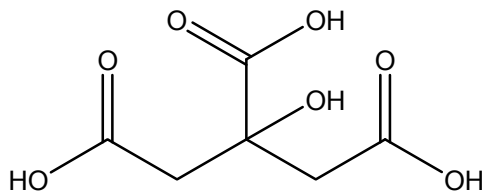
El 2,3-butanodiol (2,3-BDO), se encuentra de manera natural en la manteca de cacao y en la raíz de la ruda. Es muy útil en los laboratorios de química, ya que se emplea en cromatografía de gases para la resolución de compuestos carbonílicos. El proceso transcurre a través de la formación de piruvato, previa formación de dihidroxiacetona en ausencia de oxígeno o vía glicerol-3-fosfato en condiciones aerobias.



Para la obtención de 2,3-BDO, se han descrito numerosos métodos. Uno de los más recientes es el realizado por Cho et al.,⁴¹ en el que describe el empleo de las bacterias *Klebsiella oxytoca* M1 y M3 (mutación de la anterior mediante ingeniería genética). Los resultados obtenidos muestran una mayor producción de 2,3-DBO así como la total eliminación de 1,3-PDO, principal subproducto de la fermentación del glicerol con las bacterias *Klebsiella*, cuando el proceso se lleva a cabo con crudo de glicerol y *K. oxytoca* M3.

5.4. Ácido cítrico

El ácido cítrico (CA) o ácido 3-hidroxicarboxi pentanodioico, es un ácido débil tricarboxílico que se encuentra de manera natural en la mayoría de las frutas, especialmente en cítricos como el limón y la naranja y presenta propiedades antioxidantes, por lo que resulta un compuesto muy valioso como conservante en la industria alimentaria. El método industrial empleado para la producción de ácido cítrico es la fermentación aeróbica a partir de azúcares como la glucosa o la sacarosa, realizada por un microhongo llamado *Aspergillus niger*.



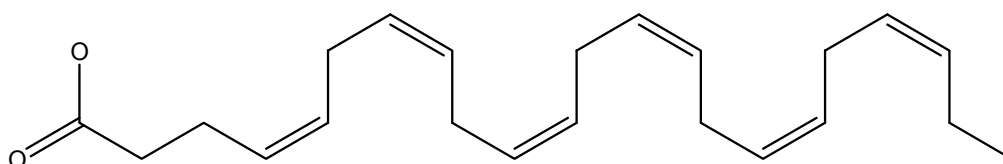
La ruta que permite obtener ácido cítrico a partir de diferentes fuentes de carbono, como *n*-alcanos, glucosa, etanol y aceites vegetales ha sido estudiada de manera muy exhaustiva utilizando levaduras pertenecientes al género *Cándida* como la *Yarrowia lipolytica* y medios de cultivo ricos en carbono y pobres en nitrógeno. Junto con el CA se forma también ácido treo-isocítrico (ICA), un isómero estructural del ácido cítrico.

El proceso, que emplea crudo de glicerol como materia prima, suele realizarse en presencia de un organismo eucariota, la levadura *Yarrowia lipolytica*A-101-1.22, obteniéndose valores de hasta 100g/L⁴² bajo condiciones de limitación de nitrógeno. A partir de los datos obtenidos en el estudio, parece que la producción de CA por *Y. lipolytica* A-101-1.22 podría competir con el método tradicional que utiliza *A. niger*.

5.5. Ácidos grasos poliinsaturados

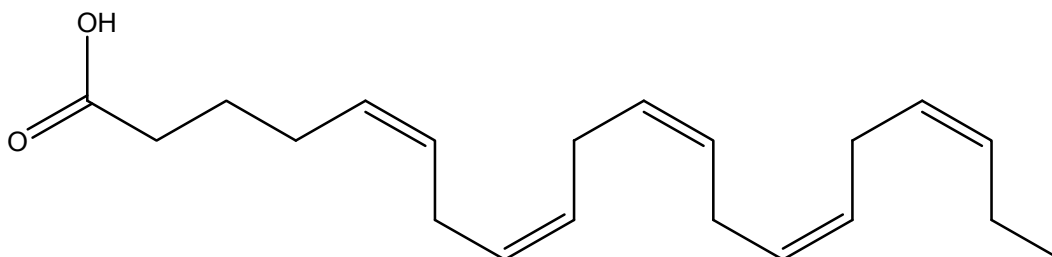
Los conocidos “omega-3” (ω -3), son ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs), entre los que encontramos al ácido α linolénico ya los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA). Estos dos últimos pueden ser sintetizados a partir del primero y están presentes, principalmente, en pescados grasos o azules (salmón, atún, sardinas, boquerones, caballa...). El EPA y el DHA, se diferencian del ácido linolénico en la función que ejercen sobre nuestro organismo, ya que solo ellos tienen la capacidad de prevenir o minimizar los efectos de las enfermedades cardiovasculares, por lo que poseen una gran importancia tanto a nivel nutricional como de salud, por estos efectos cardioprotectores, entre los que se encuentra la mejora del perfil lipídico.⁴³

El glicerol se puede utilizar para producir ácido docosahexaenoico mediante fermentación empleando *Aurantiochytrium limacinum* o *Schizochytrium limacinum*.⁴⁴ Las concentraciones obtenidas se encuentran en valores de entre 2,0 y 5,5 g/L, rendimientos de entre 0,17 y 0,55 g por cada gramo de biomasa empleado y una productividad de 26-38 mg de producto por litro y hora.



Ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (DHA)

Junto con el DHA, también se estudia la producción de ácido eicosapentanoico. En este caso el microorganismo empleado para realizar la fermentación es el hongo, *Pythium irregulare*.⁴⁵ Se consigue obtener 90 mg/L de EPA cuando se utiliza un crudo de glicerol de 10 g/L. La productividad obtenida es de 14,9 mg/L/día.



Ácido (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenoico (EPA)

5.6. Lípidos

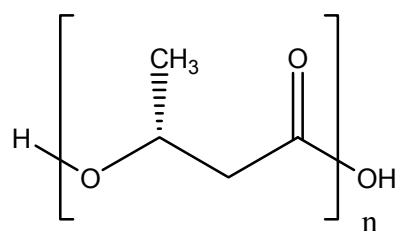
Varios tipos de microorganismos como microalgas, levaduras y hongos se emplean en la producción de lípidos a partir de glicerol.⁴⁶ En este artículo de Yang et al., se han probado quince tipos de microorganismos eucariotas. En el caso de la levadura, se consigue acumular valores de hasta 22% en peso de lípidos.

También se describe el empleo de la microalga *Chlorella protothecoides*,⁴⁷ que permiten obtener rendimientos de 0,31 gramos por cada gramo de sustrato.

5.7. Polihidroxicanoatos

Los polihidroxicanoatos (PHA), son poliésteres lineales que se producen de manera natural por fermentación bacteriana de azúcares o grasas. Según el tipo de alcanoato que se utilice, se pueden obtener aplicaciones muy variadas, siendo su principal utilidad la de componentes de una gran variedad de plásticos.

Existen numerosos métodos descritos para la obtención de esta familia de productos a partir de glicerol mediante mecanismos biológicos, especialmente para la obtención del homopolímero PHB o poli-3-hidroxibutirato, cuya masa molar suele estar comprendida entre 790.000 y 960.000 g.mol⁻¹.



PHB

En 2009, Cavalheiro et al.,⁴⁸ diseñaron un proceso a gran escala que permite la producción de PHB empleando *Cupriavidus necator*, que es una bacteria gram negativa. El efecto de las impurezas del glicerol crudo en esta bacteria se atribuye a la presencia de sales de sodio, cuyos efectos negativos se pueden minimizar mezclando glicerol procedente de distintas plantas de producción de biodiesel. En las mejores condiciones se consigue una productividad de 1,1 g/L/h con un contenido de PHB del 50% en masa respecto al crudo de glicerol original.

También se ha descrito el empleo de la bacteria *Zobellella denitrificans*,⁴⁹ como un potencial productor de grandes cantidades de PHB a partir de glicerol, en presencia de considerables cantidades de sales de cloruro de sodio, resultando así como un prometedor candidato para la producción industrial de PHB.

5.8. Etanol

El crudo de glicerol también puede ser utilizado como fuente de carbono para la producción de etanol mediante el empleo de bacterias, como *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella. Oxytoca* y *Escherichia coli*.⁵⁰

En el caso de *Enterobacter aerogenes* HU-101, un alto contenido en sales en el crudo de glicerol, actúa como un agente inhibidor de su crecimiento, mientras que concentraciones de metanol superiores al 3 % (m/m) no parecen tener efecto sobre el crecimiento celular ni en la asimilación del glicerol.⁵¹

Por otro lado, los cultivos de *Citrobacter freundii* FMCC-207 bajo condiciones anaeróbicas, producen una cantidad constante de etanol/glicerol consumido (~ 0,45 g/g), independiente de la concentración de crudo de glicerol ensayado, indicando la no influencia de las impurezas en el metabolismo de estas bacterias.⁵²

En algunos casos se pueden producir elevadas cantidades de ácido fórmico y ácido láctico cuando se emplea *K. Oxytoca*, proceso que se esquematiza en la Figura 20.

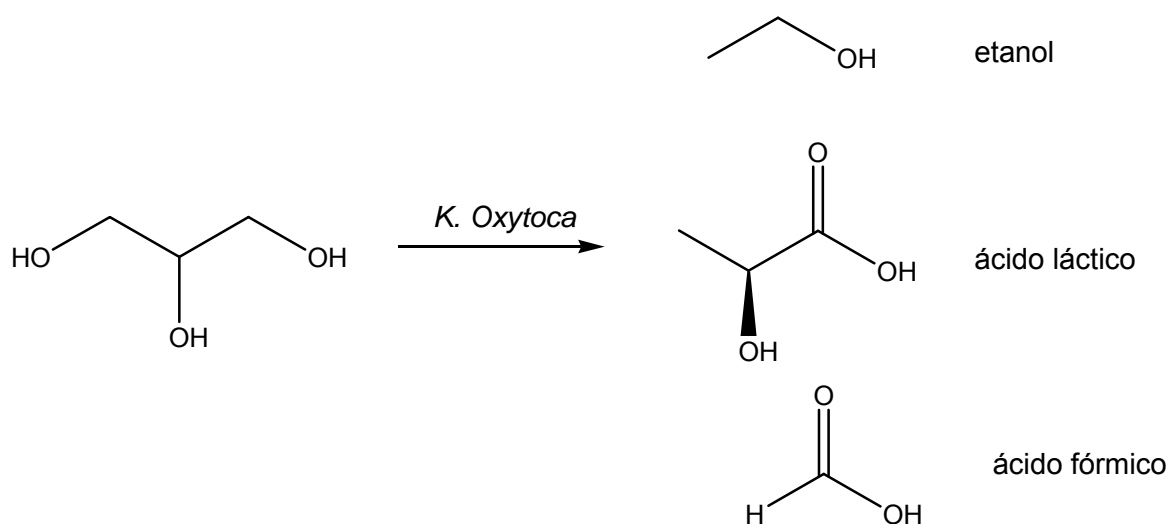


Figura 20. Subproductos de la formación de etanol.

Fuente: Adaptado de Clomburg, J.M.; Gonzalez, R. *Anaerobic fermentation of glycerol: a platform for renewable fuels and chemicals. Trends Biotechnol.* **2013**, 31, 20–28.

6. GLICEROL COMO DISOLVENTE

El glicerol, como ya se ha comentado con anterioridad, es un polialcohol, lo que le permite disolver un gran número de compuestos orgánicos e inorgánicos, incluyendo complejos con metales de transición.

Debido a que es inmiscible con algunos de los disolventes orgánicos más comunes, como hidrocarburos, éteres o ésteres, el glicerol se puede emplear en la separación de fases al final de una reacción e incluso reutilizarlo en procesos posteriores de una manera sencilla.

El glicerol muestra ser un medio de reacción muy interesante en procesos de síntesis orgánica tanto catalíticos como no catalíticos. Se puede emplear tanto como disolvente único o como co-disolvente, e incluso actuar como disolvente y reactivo a la vez. Debido a que es un polirol, es capaz de disolver muchos compuestos inorgánicos,

incluyendo complejos de metales de transición. Su inmiscibilidad con algunos disolventes orgánicos comunes, como es el caso de hidrocarburos, éteres y ésteres, permite una fácil separación de la reacción y, en el mejor de los casos, la posibilidad de poder reutilizar la fase de glicerol en otras reacciones. Esto es particularmente útil en el caso de reacciones catalizadas por complejos con metales de transición

El empleo de glicerol como disolvente presenta por otra parte varios inconvenientes, como es su alta viscosidad (1200 cP a 20 ° C) y la baja solubilidad de compuestos y gases altamente hidrófobos, hecho éste que limita sus posibles aplicaciones. El inconveniente de la viscosidad se supera usualmente calentando por encima de 60 ° C o usando co-disolventes. También se puede conseguir utilizando ultrasonidos de alta intensidad o microondas.

En los últimos años son numerosos los artículos publicados al respecto. En los siguientes apartados se verán algunos ejemplos del glicerol como disolvente agrupados en dos grandes grupos: en reacciones orgánicas no catalizadas y en reacciones orgánicas catalizadas.

6.1. En reacciones orgánicas no catalizadas

Reacciones de adición de Michael

El glicerol se ha utilizado en reacciones de aza-adición de Michael,⁵³ como la representada en la Figura 21.

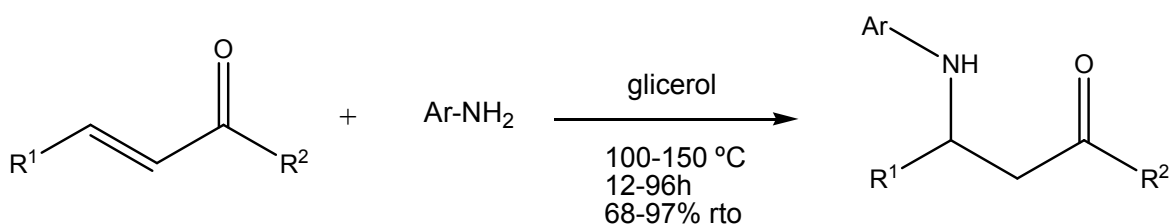


Figura 21. Reacción de Michael para la formación de betaminocetonas

Fuente: Adaptado de Ying, V.; Zhang, Q.; Li, H.; Shen, G.; Gong W.; He, M. Res. Chem. Intermed. 2013, 39, 517–525.

Los resultados de rendimiento obtenidos mejoran enormemente los conseguidos con otros disolventes como por ejemplo con líquidos iónicos (LI). Otra ventaja añadida del uso de glicerol en esta reacción es que permite su reutilización hasta cinco veces sin pérdida de efectividad.

Condensación aldólica

Se ha estudiado el empleo de glicerol como disolvente en la reacción de alquilación de derivados de la 4-hidroxicumarina⁵⁴ con derivados de benzaldehído y de dialquilanilina (Figura 22).

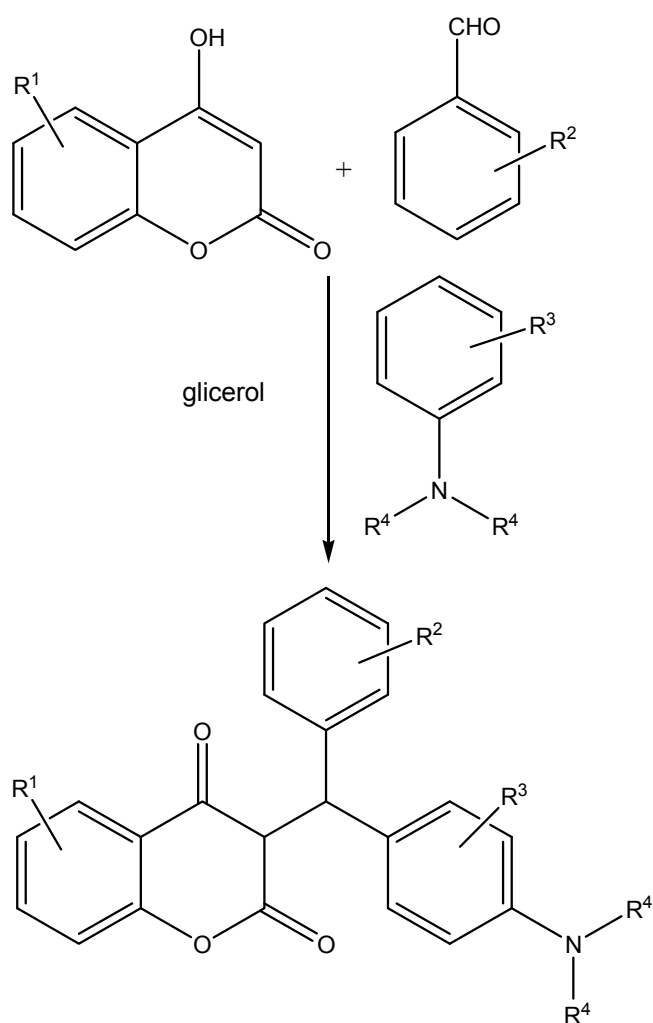


Figura 22. Alquilación de 4-hidroxicumarina.

Fuente: Adaptado de: Kumar, A.; Kumar, M.; Gupta, M. K.; Gupta, L. P. *RSC Adv.* 2012, 2, 8277–8280.

Para conocer la efectividad del glicerol como disolvente, en la Tabla I se recogen y comparan los resultados obtenidos para la reacción de condensación mostrada en la Figura 22, utilizando diferentes disolventes.

Tabla I. Rendimientos obtenidos para la reacción de condensación aldólica de derivados de 4-hidroxicumarina utilizando diferentes disolventes.

DISOLVENTE	TIEMPO (h)	RENDIMIENTO (%)
Diclorometano	8	0
Clorofromo	8	0
Tolueno	8	0
THF	8	0
Dioxano	8	trazas
Acetonitrilo	8	trazas
DMF	7	<6
DMSO	7	<6
Metanol	7	15
Etanol	7	20
Agua	5	40
Glicerol	3	95

Fuente: Adaptado de Kumar, A.; Kumar, M.; Gupta M.K.; Gupta, L.P. A. RSC Adv. 2012, 2, 8277–8280.

Como se puede comprobar en la tabla, los resultados obtenidos con glicerol son mucho mejores que los obtenidos con el resto de disolventes. El tiempo de reacción es también menor y se logra una conversión casi total (95 %).

Activación electrofílica de aldehídos

Resultados similares se obtienen en la reacción de condensación entre 2-metilindol y benzaldehído para la obtención de diindolfenilmetano, utilizando glicerol como disolvente. La principal característica de esta reacción es que se realiza en ausencia de catalizadores y con rendimientos muy elevados.⁵⁵ (Figura 23).

El empleo de glicerol como disolvente permite llevar a cabo la reacción en ausencia de catalizadores, reacción que normalmente precisa la presencia de catalizadores ácidos.

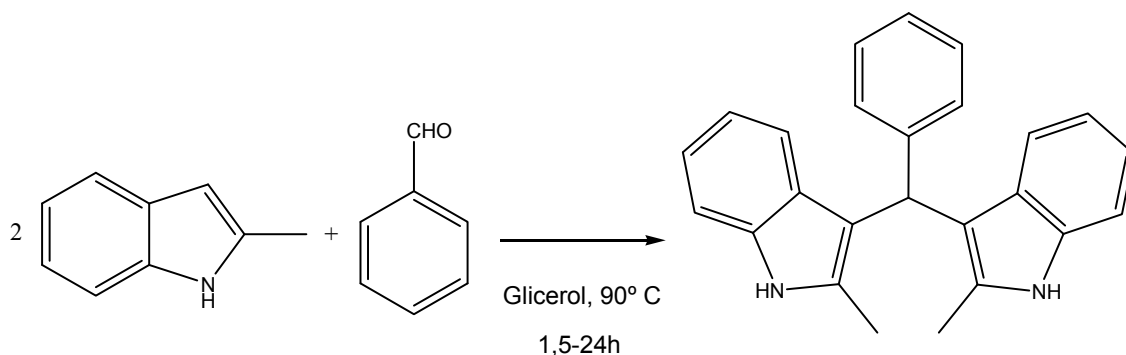


Figura 23. Síntesis de diindolfenilmetano.

Fuente: Adaptado de He, F.; Li, P.; Gu Y.; Li, G. *Green Chem.* **2009**, 11, 1767–1773.

Oxidación de tioles

La oxidación de tioles se realiza con radiación de microondas⁵⁶ y permite obtener rendimientos elevados. Además, la facilidad con la que el glicerol se puede recuperar del medio de reacción una vez finalizada esta, permite su reutilización con solo una ligera pérdida de efectividad. Las condiciones de reacción se representan en la Figura 24.

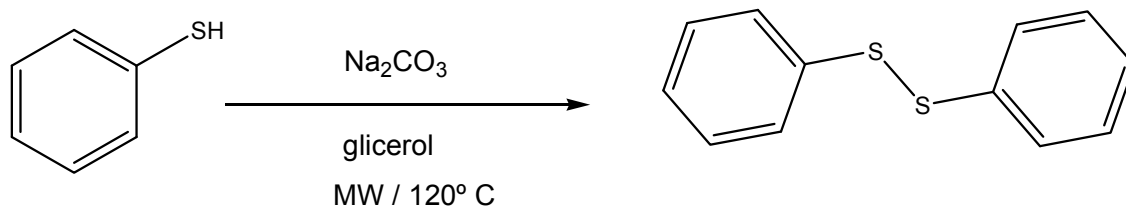


Figura 24. Preparación de disulfuros aromáticos

Fuente: Adaptado de Cabrera, D.M.L.; Libero, F.M.; Alves, D.; Perin, G.; Lenardao, E.J.; Jacob, R.G *Green Chem. Lett. Rev.* **2012**, 5, 329–336.

En la Tabla II se observan los rendimientos obtenidos tras sucesivos usos del glicerol recuperado.

Tabla II. Reutilización de glicerol

Proceso	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
1	15	92
2	15	92
3	15	90
4	20	89
5	30	88

Fuente: Adaptado de Cabrera, D.M.L.; Libero, F.M.; Alves, D.; Perin, G.; Lenardao, E.J.; Jacob, R.G. Green Chem. Lett. Rev. 2012, 5, 329–336.

La principal ventaja que presenta el glicerol como disolvente en este tipo de reacciones es que puede ser reutilizado sin apenas pérdida de rendimiento.

Estos son tan solo unos ejemplos de los trabajos publicados en los últimos años. También podemos citar otros trabajos sobre reacciones con pirazolonas⁵⁷, reacciones de tioacetilización aldehídos y cetonas⁵⁸ o, por ejemplo de sustitución nucleófila de haluros de bencilo con acetato de amonio.⁵⁹

Por último una reacción de especial interés es la publicada por Safaei et al.,⁶⁰ en la que se realiza en una sola etapa, en presencia de glicerol, la condensación de tres moléculas para formar un heterociclo complejo (Figura 25).

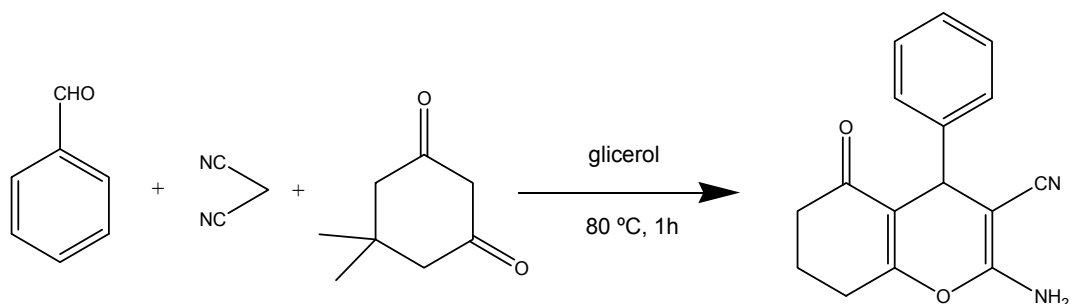


Figura 25. Síntesis one-pot de 4*H*-piranos

Fuente: Adaptado de Safaei, H.R.; Shekouhy, M.; Rahmanpur, S.; Shirinfeshan, A. Green Chem. 2012, 14, 1696–1704.

Los resultados de esta reacción con glicerol, mejoran considerablemente los obtenidos con otros disolventes como tolueno, DMF o etanol, proporcionando altos rendimientos a bajas temperaturas y cortos tiempos de reacción.

6.2. En reacciones orgánicas catalizadas

Se han descrito ejemplos de reacciones catalizadas, tanto con catalizadores homogéneos como heterogéneos, utilizando glicerol como disolvente. En el caso de utilizar catalizadores homogéneos, el glicerol puede favorecer la solubilidad de catalizadores de complejos metálicos tanto ácidos como básicos, siempre que aquellos no muestren sensibilidad hacia los grupos hidroxilo.

A continuación se describen algunos ejemplos de este tipo de reacciones, utilizando ambos tipos de catalizadores.

6.2.1. Catalizadores homogéneos

Diarilación de acrilatos

Esta reacción se puede realizar con nanopartículas de paladio como catalizador⁶¹ (Figura 26).

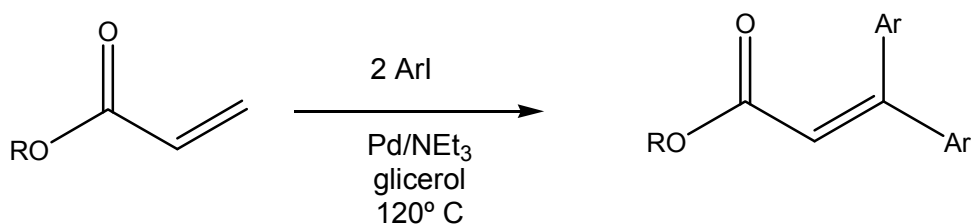


Figura 26. Diarilación de acrilatos con yodobenceno

Fuente: Adaptado de Delample, M.; Villandier, N.; Douliez, J.P.; Camy, S.; Condoret, J.S.; Pouilloux, Y.; Barrault, J.; Jérôme. *Green Chem.* **2010**, 12, 804–808.

La reacción, tipo Mizoroki-Heck, ocurre con muy buenos rendimientos y el producto se extrae con facilidad del medio de reacción empleando dióxido de carbono supercrítico. Cuando la reacción se realiza a 120° C se obtiene el producto diarilado con alto rendimiento, sin embargo se puede controlar la proporción de mono y diarilación controlando la temperatura. A 90° C se favorece la monoarilación, lo que permite la síntesis de derivado diarilados mixtos si en una segunda etapa se añade un nuevo reactivo y se realiza la misma a 120 °C (Figura 27).

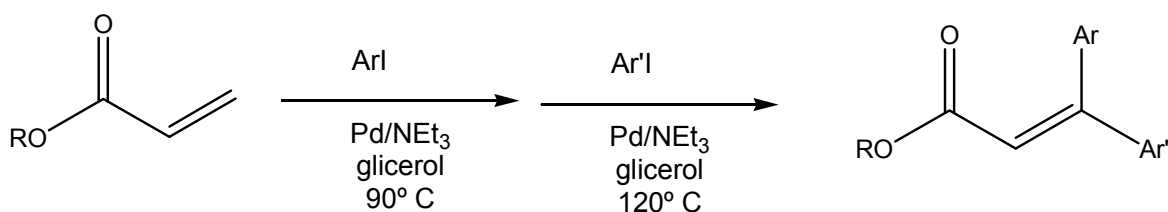


Figura 27. Diarilación mixtas por etapas

Fuente: Adaptado de Delample, M.; Villandier, N.; Douliez, J.P.; Camy, S.; Condoret, J.S.; Pouilloux, Y.; Barrault, J.; Jérôme, F. *Green Chem.* **2010**, 12, 804–808.

Acoplamiento de seleniuros de arilo con bromuros vinílicos

En 2010, Gonçalves et al.,⁶² describieron el empleo de manera novedosa de glicerol como disolvente en la reacción entre el diseleniuro de diarilo y el (E)-β-bromoestireno (Figura 28).

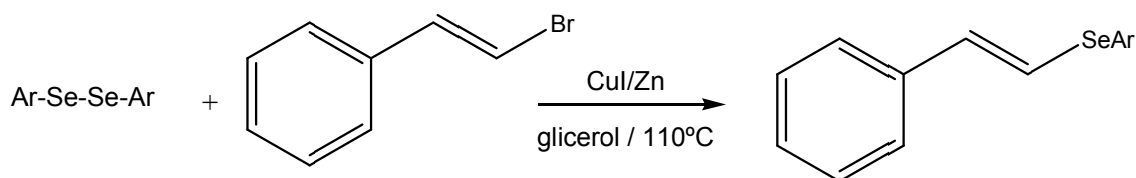


Figura 28. Acoplamiento de seleniuro de arilo con (*E*)-β-bromoestireno.

Fuente: Adaptado de Gonçalves, L.C.; Fiss, G.F.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R.G.; Lenardao, E.J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6772–6775.

Los mejores resultados se consiguen empleando cantidades equimoleculares de cinc en polvo y (*E*)-β-bromoestireno y un 5% de yoduro de cobre (I), a 110° C durante 4h y bajo atmósfera de nitrógeno. El rendimiento en estas condiciones es del 95%. La mezcla de cobre y glicerol se puede reutilizar varias veces con pequeñas pérdidas de rendimiento .

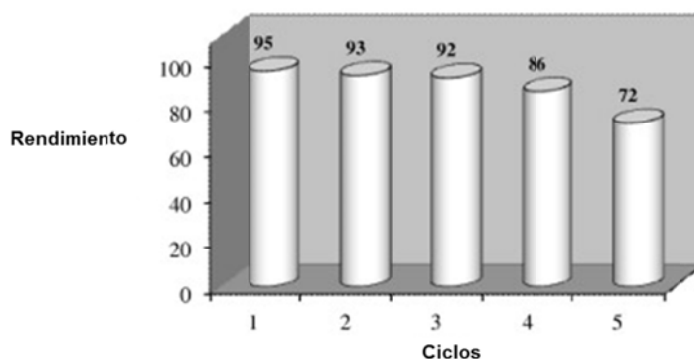


Figura 29. Ciclos de catalizador y disolvente.

Fuente: Gonçalves, L.C.; Fiss, G.F.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R.G.; Lenardao, E.J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6772–6775.

Más recientemente, Ricordi et al.,⁶³ describen un método similar de acoplamiento de diseleniuros de arilo con arilos del ácido bórico, empleando DMSO como aditivo y de nuevo un catalizador de cobre. La reacción permite obtener un seleniuro de arilo mixto y una reutilización efectiva de la mezcla glicerol-CuI de cinco ciclos (Figura 30).

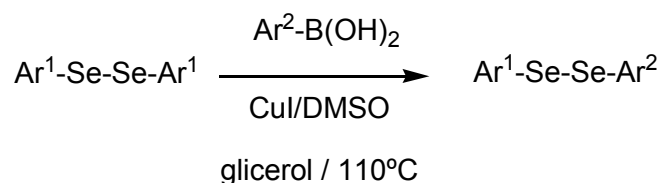


Figura 30. Obtención de seleniuros de arilo mixtos.

Fuente: Adaptado de Ricordi, V.G.; Freitas, C.S.; Perin, G.; Lenardao, E.J.; Jacob, R.G.; Savegnago, L.; Alves, D. Green Chem. 2012, 14, 1030–1034.

Los compuestos orgánicos con elementos calcógenos se emplean en reacciones de catálisis asimétrica⁶⁴, en la síntesis de productos naturales y también se tratan de compuestos con alta actividad biológica.⁶⁵

Reacciones con ácidos de Bronsted

Además de disolvente en reacciones con ácidos de Lewis, también se pueden encontrar ejemplos de reacciones en las que el glicerol actúe como disolvente con ácidos de Brönsted, como la descrita por Mukhopadhyat et al.,⁶⁶ en la que aldehídos aromáticos reaccionan con ciclopentanona y urea o tiourea en disolución acuosa de glicerol para dar lugar a pirimidonas (Figura 31).

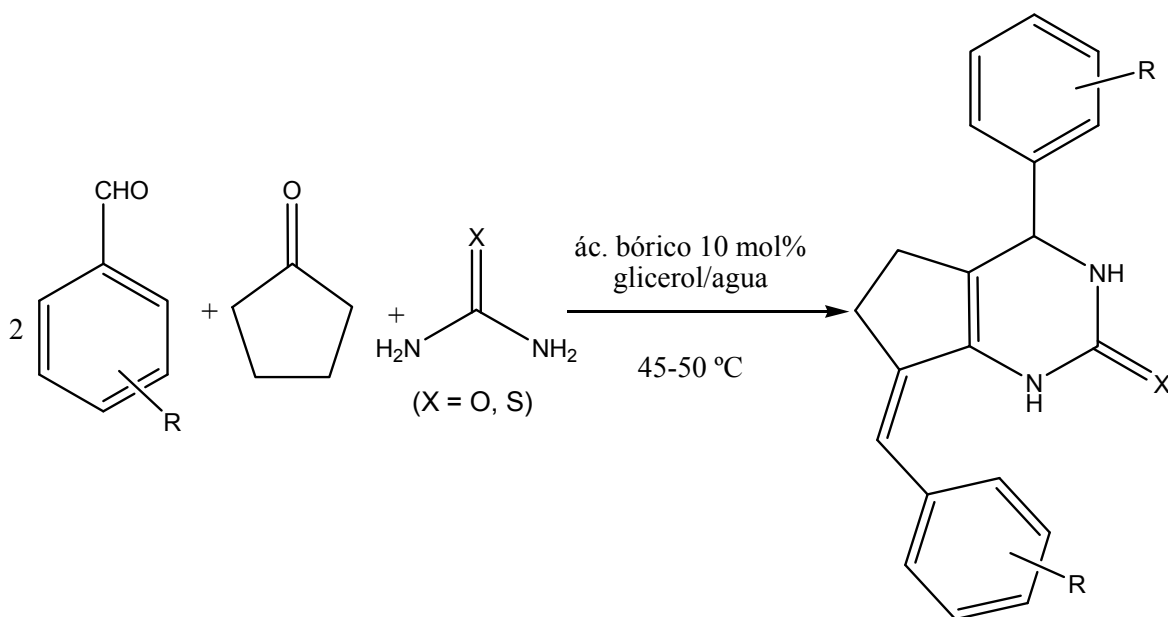
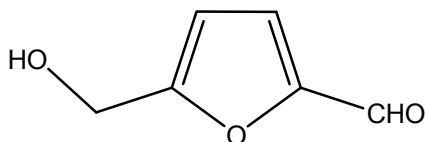


Figura 31. Síntesis de pirimidonas.

Fuente: Adaptado de Mukhopadhyay, C.; Datta, A. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 438–449.

Codisolvente con líquidos iónicos

Los líquidos iónicos (LI) pueden ser parcialmente sustituidos por glicerol o carbonato de glicerol como co-disolventes baratos, seguros y de origen renovable en la deshidratación de fructosa e inulina a 5-hidroximetilfurfural (HMF),⁶⁷ catalizada por ácido. En el caso particular del glicerol, se encontró que el HMF se puede extraer convenientemente de la mezcla de LI/glicerol (65:35) con metilisobutilcetona, limitando la reactividad del glicerol con HMF y permitiendo así la recuperación de HMF con una alta pureza (95%).



Hidroximetilfurfural

6.2.2. Catalizadores heterogéneos

Un reciente estudio⁶⁸ muestra como los catalizadores heterogéneos también pueden ser utilizados en presencia de glicerol como disolvente. En el artículo se muestran un gran número de diferentes reacciones llevadas a cabo de esta manera.

Como ejemplo, se muestra en la Figura 32, la reacción de Suzuki de acoplamiento cruzado, en la que un haluro y un derivado del ácido bórico reaccionan en presencia de Pd como catalizador. Se trata de un tipo de reacciones muy importantes en síntesis orgánica ya que permiten crear enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo.

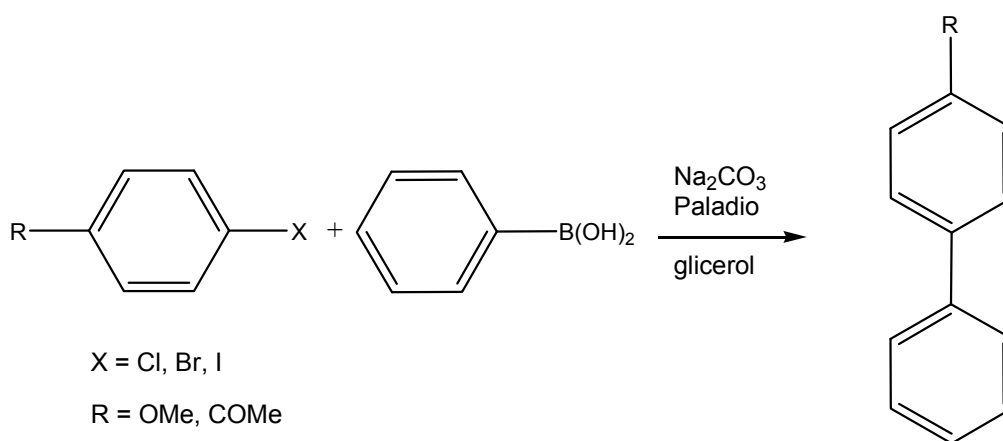


Figura 32. Reacción de Suzuki de acoplamiento cruzado.

Fuente: Adaptado de Cravotto, G.; Orio, L.; Gaudino, E. C.; Martina, K.; Tavor, D.; Wolfson, A. Chem Sus Chem. 2011, 4, 1130–1134.

El empleo de glicerol permite no utilizar disolventes orgánicos volátiles tradicionales, más perjudiciales para el medio ambiente. Esta reacción, se ha estudiado para el 4-yodometoxibenceno en glicerol como disolvente y temperatura de 80 °C. Se han utilizado diferentes agentes activadores como: baños de aceite, MW o UV, y tres tipos diferentes de catalizadores. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla III.

Tabla III. Rendimiento obtenido para la reacción de Suzuki con 4-yodometoxibenceno en glicerola 80 °C y distintas condiciones de reacción.

Método	Tiempo(min)	Rendimiento		
		Pd(AcO) ₂	PdCl ₂	Pd/C
Baño aceite	60	85	75	44
UV + baño	60	99	95	86
MW	15	57	70	60
MW	60	74	92	67
MW + UV	60	100	98	94

Fuente: Adaptado de Cravotto, G.; Orio, L.; Gaudino, E. C.; Martina, K.; Tavor, D.; Wolfson, A. *Chem Sus Chem* **2011**, 4, 1130–1134.

Como se puede observar, los mejores resultados se obtienen, para los tres tipos de catalizadores, cuando se emplea MW + UV, siendo ligeramente superior el rendimiento obtenido cuando el catalizador empleado es Pd(AcO)₂.

6.2.3. En biotransformaciones

Las biotransformaciones catalíticas se pueden considerar como un tipo especial de reacciones catalíticas, en las que el catalizador son enzimas. El empleo de glicerol y sus derivados como disolventes en este tipo de reacciones se ha recogido en un review.⁶⁹

El uso del glicerol como co-disolvente ha sido descrito por Wolfson et al.,⁷⁰ en biorreducciones de cetonas con excelentes resultados de rendimiento y estereoselectividad. También se emplea el glicerol como disolvente en transformaciones de terpenos y cetonas aromáticas,⁵⁷ de amplio uso en la industria de perfumes.

6.3. Glicerol como disolvente y reactivo

Debido a que el glicerol es un polialcohol, se puede emplear como dador de hidrógeno en reacciones de hidrogenación. Una reacción de este tipo sería la reducción de alcoholes alílicos⁷¹ catalizada con rutenio (Figura 33).

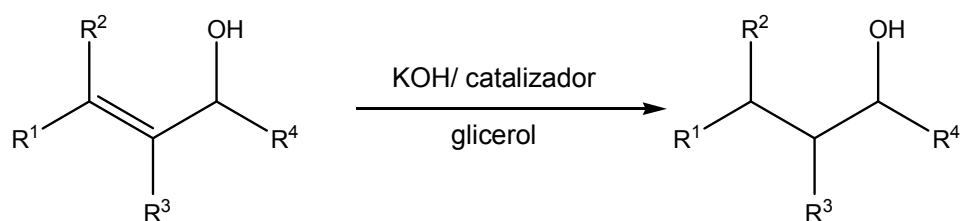


Figura 33. Reducción de alcoholes alílicos con Ru como catalizador.

Fuente: Adaptado de Díaz-Álvarez, A. E.; Crochet, P.; Cadierno, V. *Catal. Commun.* **2011**, 13, 91–96.

Otros ejemplos más recientes los tenemos en el empleo de catalizadores de iridio⁷² en hidrogenaciones de compuestos carbonílicos o de catalizadores de molibdeno⁷³ en la desoxigenación quimioselectiva de sulfóxidos (Figura 34).

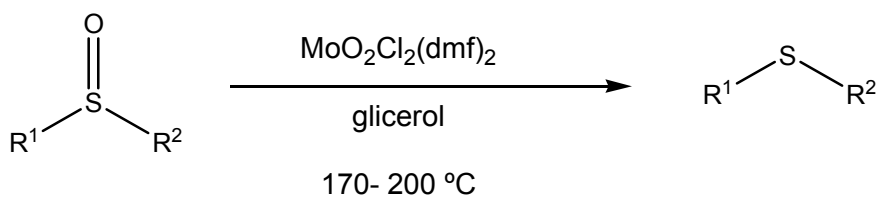


Figura 34. Desoxigenación de sulfóxidos con catalizador de molibdeno.

Fuente: Adaptado de García, N.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M.A.; García, D.; Pedrosa, M.R.; Arnáiz, F.J.; Sanz, R. *Green Chem.* **2013**, 15, 999–1005.

7. CONCLUSIONES

Del presente trabajo y de acuerdo con los objetivos planteados, se pueden extraer una serie de conclusiones, siendo las más relevantes, que:

- La producción más importante de glicerol se obtiene como subproducto en la fabricación de biodiesel, industria ésta que está en gran auge los últimos años, y que ha elevado enormemente la cantidad de glicerol presente en el mercado, relegando a un segundo plano la producción vía saponificación.
- De acuerdo con lo anterior, es necesario el desarrollo de procesos que permitan la transformación del bioglicerol en productos de alto valor añadido, lo que al mismo tiempo aseguraría la sostenibilidad tanto del biodiesel como de las industrias oleoquímicas.
- Su gran reactividad, debida a la presencia de los grupos $-OH$, le permite participar en gran número de reacciones químicas con la consiguiente obtención de multitud de derivados de interés industrial como son la acroleína, propilenglicol, dihidroxiacetona, etc. descritas a lo largo de este trabajo, y que a su vez pueden ser empleados en nuevos procesos de gran importancia
- La principal aplicación del glicerol en la industria química es como disolvente, debido a sus particulares propiedades, presentando así, numerosas ventajas frente a otros disolventes tradicionales, tanto en reacciones catalizadas como no catalizadas.
- El glicerol obtenido a partir del biodiesel se puede clasificar en función de su pureza, como glicerol crudo y glicerol puro/refinado.
- La aplicación de las tecnologías de fermentación industrial como una alternativa al aprovechamiento del glicerol crudo puede considerarse como un prometedor aspecto a desarrollar en el campo de la biotecnología. En este sentido, el aislamiento y caracterización de microorganismos con tolerancia hacia las impurezas contenidas en el crudo de glicerol, así como el desarrollo de protocolos para los procesos de biotransformación del glicerol pueden hacer no solo más rentable la producción de biodiesel, también animar la creación de biorefinerías.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Kong, P. S.; Aroua, M. K.; Wan Daud, W. M. A. Conversion of crude and pure glycerol into derivatives: A feasibility evaluation. *Renew. Sust. Energ. Rev.*, **2016**, *63*, 533-555.
- 2 Callam, C. S.; Singer, S. J.; Lowary T. O.; and Hadad, C. M. Computational analysis of the potential energy surfaces of glycerol in the gas and aqueous phases: Effects of level of theory, basis set, and solvation on strongly intramolecularly hydrogen-bonded systems. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123* (47), 11743-11754.
- 3 Hunt, J. A. A short history of soap. *Pharm. J.* **1999**, 1-6.
- 4 Pagliaro, M; Rossi, M. The future of Glycerol. New Usages for a versatile Raw material. 2nd ed; Royal Society of Chemistry., 2008.
- 5 Tejedor, M. C. Bioquímica y biología molecular uah http://www3.uah.es/bioquímica/Tejedor/BBM-II_farmacia/T9-Lipolisis.pdf (acceso 4 Mayo 2017).
- 6 Reinberg, S. FDA bans toothpaste from China. *Washington Post*, June 1, 2007.
- 7 Anitha, M.; Kamarudin, S.K.; Kofli. N.T. The potential of glycerol as a value-added commodity. *Chem. Eng. J.* **2016**, *295*, 119-130
- 8 García, J.I.; García-Marín, H.; Pires. E. Glycerol based solvents: synthesis, properties and applications. *Green Chem* **2014**, *16*, 1007-1033
- 9 Luo, X.; Ge, X.; Cui, S.; Li. Y.; Value-added processing of grude glycerol into chemical and polymers. *Bioresour. Technol.* **2016**, *215*, 144-154
- 10 Heming, M.; Glycerine Market Report, Oleoline, France, **2012**.
- 11 Gunstone, F.D.; Heming, M.P.D.; Glycerol-An important product of the oleochemical industry, *Lipid Technol.* **2004**, *16*, 177-179
- 12 EIA, International Energy Statistics **2012**
- 13 Wu, R.; Bland, A.; Masuda, T.; Zeng, L. Glycerin **2015**
- 14 Landress, L. Market outlook: glycerine demand looking up amid increase consumption, new end uses, ICIS **2013**.

-
- 15** Quispe, C.A.G.; Coronado, C.J.R.; Jr Carvalho. J.A.; Glycerol: Production, consumption, prices, characterization and new trends in combustion. *Energy Reviews* **2013**, *27*, 475-493.
- 16** Marchetti, J. M.; Miguel, V. U.; Errazu, A. F. Possible methods for biodiesel production. *Renew Sust Energ Rev.* **2007**, *11(6)*, 1300-1311.
- 17** Oleoline. Glycerine Market Report. (www.oleoline.com/wp-content/uploads/products) **2012**.
- 18** Khayoon, M.S.; Hameed. B.H.; $Mg_{1+x}Ca_{1-x}O_2$ as reusable and efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of glycerol carbonate via the transesterification of glycerol with dimethyl carbonate. *App Catal A: Gen.* **2013**, *466*, 272-281
- 19** Nanda, M. R.; Yuan, Z.; Poirier, M. A. and Chumbao, X. Purification of Crude Glycerol using Acidification: Effects of Acid Types and Product Characterization. *Austin Chem Eng.* **2014**, *1 (1)*, 1-7.
- 20** Chatzifragkou, A.; Papanikolau, S. Rffect of impurties in biodiesel-derived wasrte glicerol on the performance and feasibility of biotechnology processes. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2012**, *95*, 13-27.
- 21** Hijikata, T. Research and development of international clean energy network using hydrogen energy. *Int. J. Hydrogen Energy.* **2002**, *27*, 115-129
- 22** Van Bennekom, J.G.; Venderbosch, R.H.; Assink, D.; Heeres, H.J. Reforming of methanol and glycerol in supercritical water. *J. Supercritic Fluids*, **2011**, *58*, 99-113
- 23** Dou, B.; Rickett, G.L.; Dupont, V.; Williams, P.T.; Chen, H.; Ding Y.; et al. Steam reforming of crude glycerol with in situ CO_2 sorption. *Bioresour Technol.* **2010**, *101*, 2436-2442.
- 24** Feroso, J.; He, L.; Chen, D. Prduction of high purity hydrogen by sorption enhanced steam reforming of crude glycerol. *Int J. Hydrog Energy.* **2012**, *37*, 14047-14054.
- 25** Lehnert, K.; Claus, P. Influence of Pt particle size and support type on the aqueous-phase reforming of glycerol. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 2543-2546.
- 26** Panyad, S.; Jongpatiwut, S.; Sreethawong, T.; Rirksomboon, T.; Osuwan, S. Catalytic dehydroxylation of glycerol to propylene glycol over $Cu-ZnO/Al_2O_3$ catalysts: effects of catalyst preparation and deactivation. *Catal. Today.* **2011**, *174*, 59-64.

-
- 27** Ulgen, A.; Hoelderich, W.F.; Conversion of glycerol to acrolein in the presence of WO₃/TiO₂ catalysts. *App Catal A: Gen.* **2011**, *400*, 34-38
- 28** Katryniok, B.; Kimouri, H.; Skrzynska, E.; Girardon, J.S.; Fongarland, P.; Capron, M.; et al. Selective catalytic oxidation of glycerol: perspectives for high value chemicals. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1960-1979
- 29** Hirasawa, H.; Nakagawa, Y.; Tomishige, K. Selective oxidation of glycerol to dihydroxyacetone over a Pd-Ag catalyst. *Catal Sci Technol.* **2012**, *2*, 1150-1152
- 30** Kwon, Y.; Birdja, Y.; Spanos, I.; Rodriguez, P.; Koper, M.T.M. Highly selective electro-oxidation of glycerol to dihydroxyacetone on platinum in the presence of bismuth. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 759-764
- 31** Bell, B.; Briggs, J.R.; Campbell, R.; Chambers, S.M.; Gaarenstroom, P.D.; Hippler, J.G.; et al. Glycerin as a renewable feedstock for epichlorohydrin production. *GTE Process Clean: Soil, Air, Water.* **2008**, *36*, 657-661
- 32** Barsa, E.A.; Syeinmetz, B.M. Preparation of glycerol *tert*-butyl ethers. US Patents **2010**
- 33** Sivaiah, M.V.; Robles-Manuel, S.; Valange, S.; Barrault, J. Recent developments in acid and base-catalyzed etherification of glycerol to polyglycerols. *Catal Today.* **2012**, *198*, 305-313
- 34** Pérez-Pariente, J.; Díaz, I.; Mohino, F.; Sastre, E. Selective synthesis of fatty monoglycerides by using functionalised mesoporous catalysts. *Appl Catal A: Gen.* **2003**, *254*, 173-188.
- 35** Wegenhart, B.L.; Liu, S.; Thom, M.; Stanley, D.; Abu-Omar, M.M. Solvent-free methods for making acetals derived from glycerol and furfural and their use as a biodiesel fuel component. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 2524-2530.
- 36** Khayoon, M.S.; Hameed, B.H. Mg_{1+x}Ca_{1-x}O₂ as reusable and efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of glycerol carbonate via the transesterification of glycerol with dimethyl carbonate. *App Catal A: Gen.* **2013**, *466*, 272-281.
- 37** Lee, C.S.; Aroua, M.K.; Daud, W.M.A.W.; Cognet, P.; Pérès-Lucchese, Y.; Fabre, P.-L.; Reynes, O.; Latapie, L. A review: Conversion of bioglycerol into 1,3-propanediol via biological and chemical method. *Renew. Sust. Energ. Rev.* **2015**, *42*, 963-972.

-
- 38** Szymanowska-powalowska, D. 1,3-Propanediol production from crude glycerol by *Clostridium butyricum* DSP1 in repeated batch. *Electron. J. Biotechnol.* **2014**, *17*, 322–328.
- 39** Wilkens, E.; Ringel, A.K.; Hortig, D.; Willke, T.; Vorlop, K.D.; High-level production of 1, 3-propanediol from crude glycerol by *Clostridium butyricum* AKR102a. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2012**, *93*, 1057–1063.
- 40** Clomburg, J. M.; Gonzalez, R. Anaerobic fermentation of glycerol: a platform for renewable fuels and chemicals. *Trends Biotechnol.* **2013**, *31*, 20–28.
- 41** Cho, S.; Kim, T.; Woo, Kim, Y.; Lee, J. and Um, Y. High production of 2,3-butanediol from biodiesel-derived crude glycerol by metabolically engineered *Klebsiella oxytoca* M1. *Biotechnol Biofuels.* **2015**, *8*, 146, 1-12.
- 42** Rymowicz, W.; Fatykhova, A. R.; Kamzolova, S. V.; Rywinska, A.; Morgunov, I.G. Citric acid production from glycerol-containing waste of biodiesel industry by *Yarrowia lipolytica* in batch, repeated batch, and cell recycle regimes. *Appl Microbiol Biotechnol.* **2010**, *87*, 971–979.
- 43** <https://www.dietistasnutricionistas.es/omega-3-epa-y-dha/>
- 44** Abad, S.; Turon, X. Valorization of biodiesel derived glycerol as a carbon source to obtain added-value metabolites: Focus on polyunsaturated fatty acids. *Biotechnol. Adv.* **2012**, *30*, 733–741.
- 45** Athalye, S.K.; Garcia, R. A.; Wen, Z. Use of biodiesel-derived crude glycerol for producing eicosapentaenoic acid (EPA) by the fungus *Pythium irregulare*. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 2739–2744.
- 46** Yang, F.; Hanna, M. A.; Sun, R. Value-added uses for crude glycerol-a byproduct of biodiesel production. *Biotechnol Biofuels.* **2012**, *5*, 13.
- 47** O’Grady, J.; Morgan, J.A. Heterotrophic growth and lipid production of *Chlorella protothecoides* on glycerol. *Bioprocess Biosyst. Eng.* **2011**, *34*, 121–125.
- 48** Cavalheiro, J.M.B.T.; de Almeida, M.C.M.D.; Grandfils, C.; da Fonseca, M.M.R. Poly(3-hydroxybutyrate) production by *Cupriavidus necator* using waste glycerol. *Process Biochem.* **2009**, *44*, 509–515.

-
- 49** Ibrahim, M.H.A.; Steinbüchel, A. Poly(3-hydroxybutyrate) production from glycerol by *Zobellella denitrificans* MW1 via high-cell-density fed-batch fermentation and simplified solvent extraction. *Appl. Environ. Microbiol.* **2009**, *75*, 6222–6231.
- 50** Clomburg, J.M.; Gonzalez, R. Anaerobic fermentation of glycerol: a platform for renewable fuels and chemicals. *Trends Biotechnol.* **2013**, *31*, 20–28.
- 51** Ito, T.; Nakashimada, Y.; Senba, K.; Matsui, T.; Nishio, N. Hydrogen and ethanol production from glycerol-containing wastes discharged after biodiesel manufacturing process. *J. Biosci. Bioeng.* **2005**, *100*, 260–265.
- 52** Metsoviti, M.; Paramithiotis, S.; Drosinos, E.H.; Galiotou-Panayotou, M.; Nychas, G. J. E.; Zeng, A. P.; Papanikolaou, S. Screening of bacterial strains capable of converting biodiesel-derived raw glycerol into 1,3-propanediol, 2,3-butanediol and ethanol. *Eng. Life. Sci.* **2012**, *68*, 12, 57–68.
- 53** Ying, V.; Zhang, Q.; Li, H.; Shen, G.; Gong, W.; He, M. An environmentally benign protocol: catalyst-free Michael addition of aromatic amines to α , β -unsaturated ketones in glycerol. *Res Chem Intermed.* **2013**, *39*, 517–525.
- 54** Kumar, A.; Kumar, M.; Gupta, M.K.; Gupta, L.P. A catalyst-free C–H hydroarylation of coumarin derived *ortho*-quinone methide (*o*-QM) with electron rich arenes in glycerol. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 8277–8280.
- 55** He, F.; Li, P.; Gu, Y.; Li, G. Glycerol as a promoting medium for electrophilic activation of aldehydes: catalyst-free synthesis of di(indolyl)methanes, xanthene-1,8(2H)-diones and 1-oxo-hexahydroxanthenes. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1767–1773.
- 56** Cabrera, D.M.L.; Libero, F.M.; Alves, D.; Perin, G.; Lenardao, E.J.; Jacob, R.G. Glycerol as a recyclable solvent in a microwave-assisted synthesis of disulfides. *Green Chem. Lett. Rev.* **2012**, *5*, 329–336.
- 57** Tan, J.N.; Li, M.; Gu, Y. Multicomponent reactions of 1,3-disubstituted 5-pyrazolones and formaldehyde in environmentally benign solvent systems and their variations with more fundamental substrates. *Green Chem.* **2012**, *12*, 908–914.
- 58** Perin, G.; Mello, L.G.; Radatz, C.S.; Savegnago, L.; Alves, D.; Jacob, R.G.; Lenardao, E.J. Green, catalyst-free thioacetalization of carbonyl compounds using glycerol as recyclable solvent. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *51*, 4354–4356.

-
- 59** Wolfson, A.; Kimchi, H.; Tavor, D. Nucleophilic Substitution of Benzyl Halides with in Ammonium Acetate in Presence of Glycerol as Green Solvent *Asian J. Chem.* **2011**, *23*, 1227–1229.
- 60** Safaei, H.R.; Shekouhy, M.; Rahmanpur, S.; Shirinfeshan, A. Glycerol as a biodegradable and reusable promoting medium for the catalyst-free one-pot three component synthesis of 4H-pyrans *Green Chem.* **2012**, *14*, 1696–1704.
- 61** Delample, M.; Villandier, N.; Douliez, J.P.; Camy, S.; Condoret, J.S.; Pouilloux, Y.; Barrault, J.; Jérôme, F. Glycerol as a cheap, safe and sustainable solvent for the catalytic and regioselective β,β -diarylation of acrylates over palladium nanoparticles *Green Chem.* **2010**, *12*, 804–808.
- 62** Gonçalves, L.C.; Fiss, G.F.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R.G.; Lenardao, E.J. Glycerol as a promoting medium for cross-coupling reactions of diaryl diselenides with vinyl bromides *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6772–6775.
- 63** Ricordi, V.G.; Freitas, C.S.; Perin, G.; Lenardao, E.J.; Jacob, R.G.; Savegnago, L.; Alves, D. Glycerol as a recyclable solvent for copper-catalyzed cross-coupling reactions of diaryl diselenides with aryl boronic acids *Green Chem.* **2012**, *14*, 1030–1034.
- 64** Braga, A.L.; Ludkte, D.S.; Vargas, F.; Braga, R.C. Catalytic Applications of Chiral Organoselenium Compounds in Asymmetric *Synthesis Synlett* **2006**, *10*, 1453
- 65** Muges, G.; Du Mont, W.; Sies, H. Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125–2180
- 66** Mukhopadhyay, C.; Datta, A. Synthesis of Substituted Pyrimidinones Catalyzed by Boric Acid and Glycerol in Aqueous Medium *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 438–449.
- 67** Benoit, M.; Brissonnet, Y.; Guelou, E.; Vigier, K.D.O.; Barrault, J.; Jerome, F. Acid-Catalyzed Dehydration of Fructose and Inulin with Glycerol or Glycerol Carbonate as Renewably Sourced Co-Solvent *ChemSusChem* **2010**, *3*, 1304–1309.
- 68** Cravotto, G.; Orio, L.; Gaudino, E. C.; Martina, K.; Tavor, D.; Wolfson, A. Efficient Synthetic Protocols in Glycerol under Heterogeneous Catalysis *ChemSusChem* **2011**, *4*, 1130–1134.
- 69** Hernaiz, M.J.; Alcantara, A.R.; Garcia, J.I.; Sinisterra, J.V. Applied Biotransformations in Green Solvents *Chem.–Eur. J.* **2010**, *16*, 9422–9437.

70 Wolfson, A.; Dlugy, C.; Tavor, D.; Blumenfeld, J.; Shotland, Y. Baker's yeast catalyzed asymmetric reduction in glycerol *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2043–2045.

71 Díaz-Álvarez, A.E.; Crochet, P.; Cadierno, V. Ruthenium-catalyzed reduction of allylic alcohols using glycerol as solvent and hydrogen donor. *Catal. Commun.* **2011**, *13*, 91–96.

72 Azua, A.; Mata, J.A.; Peris, E.; Lamaty, F.; Martinez, J.; Colacino, E. Alternative Energy Input for Transfer Hydrogenation using Iridium NHC Based Catalysts in Glycerol as Hydrogen Donor and Solvent. *Organometallics* **2012**, *31*, 3911–3919.

73 García, N.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M.A.; García, D.; Pedrosa, M.R.; Arnáiz, F.J.; Sanz, R. An unprecedented use for glycerol: chemoselective reducing agent for sulfoxides. *Green Chem.* **2013**, *15*, 999–1005.