



Facultad de Ciencias
Universidad Zaragoza

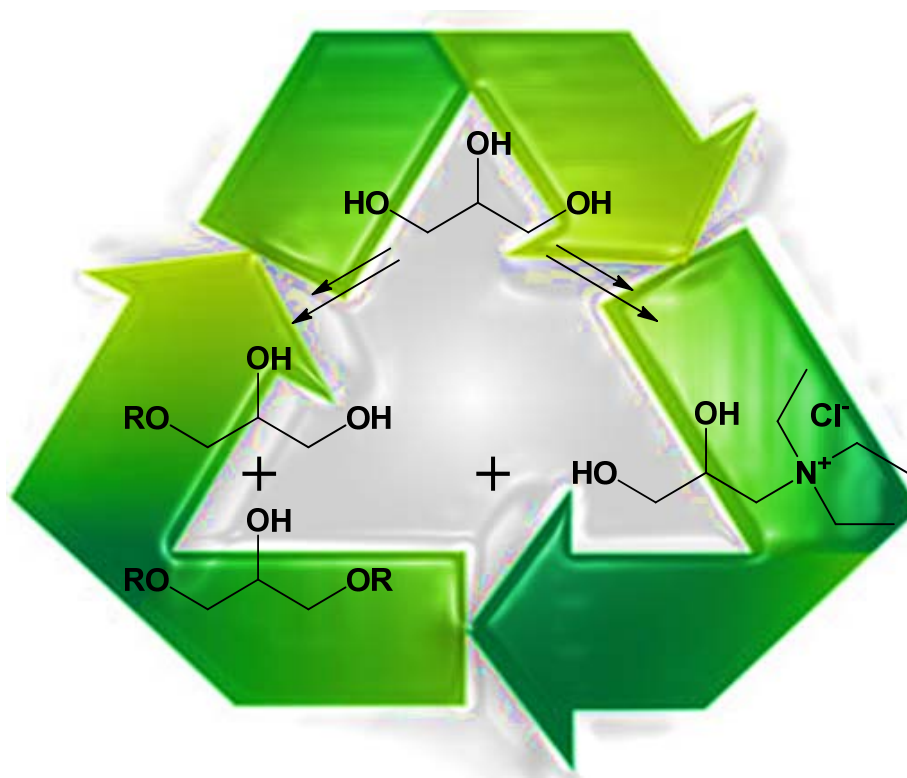


CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
CSIC

iSQCH
Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogéneas

“Uso de glicerol y derivados en mezclas de bajo punto de fusión: síntesis, caracterización y aplicación en procesos catalíticos”

Trabajo Final de Máster



Autor: David Abad Remiro

Dirigido por Dra. Elisabet Pires Ezquerra

Dirigido por Dr. José I. García Laureiro

Septiembre de 2016

ÍNDICE

1.	Introducción y antecedentes	2
2.	Objetivos	5
3.	Resultados y discusión	6
3.1-	Reacción de síntesis de N00Cl	6
3.2-	Reacción de síntesis de éteres derivados de glicerol (R00 y R0R).....	8
3.3-	Preparación y estudio de mezclas N00Cl con éteres derivados de glicerol (R00 y R0R)	9
3.4-	Propiedades fisicoquímicas de las mezclas.....	13
3.5-	Estudio de las mezclas estables como medio de reacción.....	16
4.	Parte experimental.....	18
4.1 -	Síntesis y purificación del N00Cl	18
4.2 -	Síntesis del N00OH	18
4.3 -	Síntesis y purificación del 3-metoxipropano-1,2-diol (100).....	19
4.3 -	Descripción de la medida de propiedades de las mezclas.....	20
4.3.1 –	Índices de refracción.....	20
4.3.2 -	Conductividad	21
4.3.3 –	Viscosidad cinemática.....	21
4.3.4 -	Densidad.....	22
4.4 -	Reacción de Heck.....	22
5.	Conclusiones	24
6.	Bibliografía.....	25

RESUMEN

El presente trabajo de Fin de Máster se plantea como objetivo la preparación de mezclas eutécticas a partir de derivados de glicerol. Para ello se han sintetizado y caracterizado compuestos que pueden actuar como dadores de enlaces de hidrógeno y aceptores de enlaces de hidrógeno a partir de derivados de glicerol. Se han formado mezclas entre dichos componentes en distintas proporciones molares y estudiado su estabilidad a distintas temperaturas. Aquellas mezclas estables a temperatura ambiente como **Ph00-N00Cl**, **3F00-N00Cl** y **100-N00Cl** (todas ellas en proporciones molares 2 a 1) han sido preparadas a escala multigramo para la medida de propiedades fisicoquímicas como el índice de refracción, la densidad, la conductividad y la viscosidad. Se ha ensayado su estabilidad frente a la extracción con disolventes de distinta polaridad como pentano, éter y acetato de etilo. Por último, se han usado y comparado estas mezclas con un líquido iónico, el **[bmim][PF₆]**, como medio de reacción en la reacción de Heck entre yodobenceno y acrilato de butilo catalizada por nanopartículas de Pd y la recuperación del sistema catalítico en dichas mezclas tras la extracción de los productos de reacción.

ABSTRACT

The target of this work is the synthesis of eutectic mixtures from glycerol derivatives. Compounds as hydrogen bond donors and hydrogen bond acceptors have been synthesized and characterized. These compounds have been mixed in different molar ratios and the stability studied among different temperatures. Those room temperature stable mixtures like **Ph00-N00Cl**, **3F00-N00Cl** and **100-N00Cl** (all of them in molar ratios of 2:1) have been prepared in multigram scale for the measurement of their refractive index, density, conductivity and viscosity. Their stability has been tested against extraction with solvents like pentane, ether and ethyl acetate. Finally, these mixtures have been compared with an ionic liquid **[bmim][PF₆]** as solvent in the Heck reaction of iodobenzene and butyl acrylate catalized by Pd nanoparticles and the recovery of the catalytic system in these mixtures after the extraction of the reaction products.

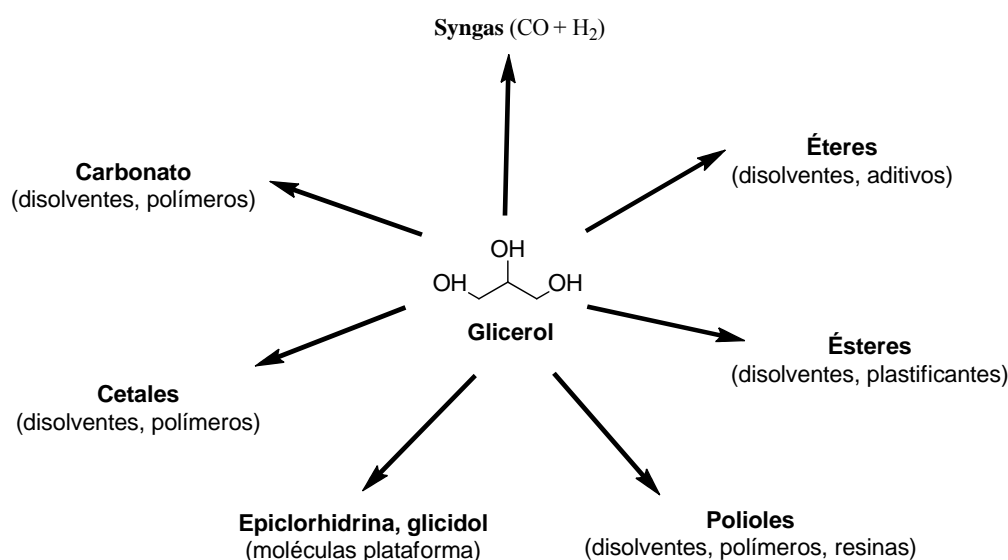
1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El glicerol (1,2,3-propanotriol) es un poliol procedente de fuentes renovables como aceites y grasas, en los cuales se presenta formando ésteres con ácidos grasos. Se obtiene industrialmente como subproducto en procesos de hidrólisis y transesterificación llevados a cabo en industrias jaboneras, oleoquímicas y de fabricación de biodiésel.

En los últimos años, la creciente producción de biodiesel ha dado lugar a una sobreproducción de glicerol, el cual representa un 10% de la masa total obtenida. La gran disponibilidad de este producto ha abaratado su precio, lo que hace que exista un gran interés por motivos obvios en su valorización.

Tradicionalmente el glicerol se usa en la industria cosmética, farmacéutica o alimentaria como humectante, lubricante, edulcorante, entre otros usos.¹

Las nuevas propuestas para la valorización del glicerol abarcan desde la producción de moléculas plataforma como la epiclorhidrina o el glicidol entre otras, hasta la obtención de hidrocarburos o nuevos disolventes para la industria capaces de sustituir a los usos tradicionalmente obtenidos a partir de fuentes no renovables como el petróleo (Esquema 1).²



Esquema 1 – Compuestos derivados de glicerol

Precisamente, la obtención de disolventes orgánicos derivados del glicerol que cumplan con los criterios de sostenibilidad en cuanto su origen renovable, baja toxicidad y baja volatilidad es un punto clave a la hora de lidiar con la gran disponibilidad de glicerol existente y, a su vez, sustituir los disolventes orgánicos tradicionales que son más tóxicos y peligrosos para el medio ambiente.^{3,4} El uso de glicerol como disolvente se ve limitado por su

alta viscosidad y elevado punto de ebullición. Por ello, la búsqueda y desarrollo de derivados que mejoren estas propiedades es una constante actualmente.

Entre los denominados “Green solvents”, los líquidos iónicos (LI) han sido ampliamente estudiados como medio de reacción en procesos catalíticos, electroquímicos y biotecnológicos. Los líquidos iónicos son sales líquidas a temperatura ambiente y con un punto de fusión por debajo de 100 °C.^{5, 6, 7} A pesar de las amplias ventajas que presentan en este campo, entre las que destacan su baja presión de vapor, baja inflamabilidad, elevada estabilidad térmica y química, y gran potencial de solvatación presentan algunos inconvenientes, entre ellos, su alto coste, dificultad de purificación y toxicidad.

Recientemente, los disolventes eutécticos (DES) se han postulado como sustitutos de los IL en algunas de sus aplicaciones.⁸ Son mezclas de dos o más componentes cuyo punto de fusión es menor que el de sus componentes individuales. Los productos de partida son sales orgánicas e inorgánicas halogenadas (generalmente contienen un grupo amonio cuaternario) y un compuesto dador de enlaces de hidrógeno (HBD) como ácidos, aminas, amidas y alcoholes. El término DES fue introducido por Abbott y colaboradores, cuya intención era la formación de líquidos mediante la mezcla de dos sólidos con altos puntos de fusión.⁹ Uno de los DES más estudiados es el formado por una mezcla de urea (p.f. = 133 °C) y cloruro de colina (p.f. = 302 °C) en proporciones molares 2 a 1 (Figura 1) debido al bajo coste de los componentes, su biocompatibilidad, biodegradabilidad e inocuidad medioambiental.

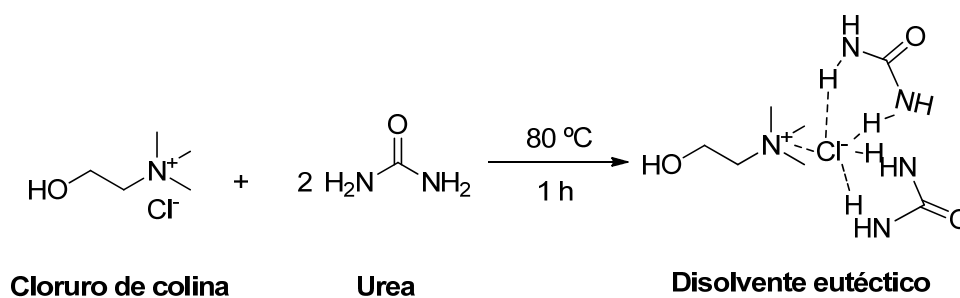


Figura 1 – Ejemplo de formación de un DES

Las mezclas eutécticas presentan algunas ventajas frente a los LI entre las que destacan su sencillez sintética consistente en la mezcla de sus componentes sin necesidad de purificación posterior, bajo coste de los componentes de partida así como la baja toxicidad de éstos individualmente como en la mezcla eutéctica.¹⁰ Hasta la fecha se ha descrito el uso de disolventes eutécticos (DES) en aplicaciones como el procesado de óxidos metálicos, diversos procesos electrolíticos y sintéticos, su uso como disolventes e incluso como organocatalizadores.^{9, 11, 12}

Entre las distintas mezclas eutécticas estudiadas, cabe destacar aquellas que contienen glicerol como dador de enlaces de hidrógeno. Estas mezclas presentan propiedades físicas similares a los LI tales como la baja inflamabilidad, baja presión de vapor, gran potencial de solvatación y son líquidos en un amplio rango de presión y temperatura.¹²

En el grupo de investigación en el que se ha desarrollado el presente trabajo fin de máster se lleva investigando desde hace ya unos años sobre el uso de glicerol y sus derivados como disolventes. Se han realizado estudios sobre la síntesis de éteres derivados de glicerol a partir de epiclorhidrina o glicidol usando catálisis básica (Figura 2)^{13, 14, 15} y su uso como medio de reacción.^{16,17}

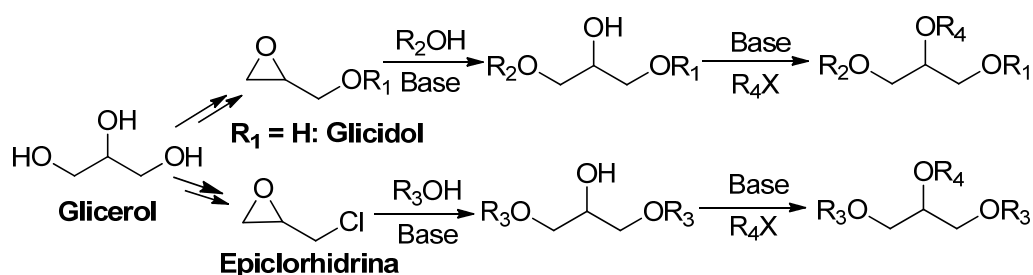


Figura 2 – Estrategias sintéticas de éteres de glicerol

Además, en el grupo de investigación, en concreto en el trabajo fin de máster llevado a cabo por A. Leal se ha estudiado la formación de mezclas eutécticas compuestas por cloruro de colina y monoéteres de glicerol (**R00**) o diéteres simétricos de glicerol (**R0R**) (Figura 3)



Donde R = Me, Et, Ph y CF₃CH₂

Figura 3 – Derivados de glicerol estudiados

En dicho trabajo se describen propiedades fisicoquímicas como la polaridad, índice de refracción, densidad, puntos de cristalización y viscosidad tanto de los éteres derivados de glicerol como de mezclas formadas con cloruro de colina en proporción 2 a 1. Se describe, así mismo, el uso de las mezclas como disolvente en la reacción de Heck de acoplamiento C-C entre yodobenceno y acrilato de butilo catalizada por nanopartículas de paladio (Figura 4).¹⁵

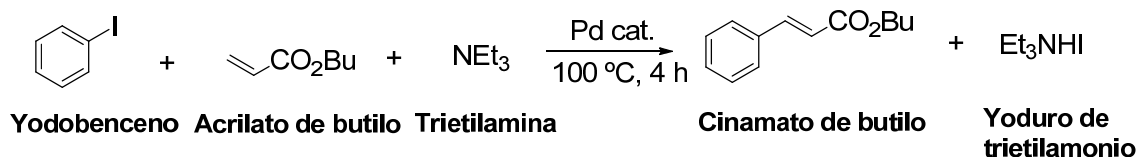


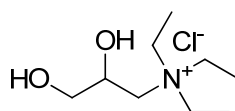
Figura 4 – Reacción de Heck entre yodobenceno y acrilato de butilo

2. OBJETIVOS

Partiendo de estos antecedentes del grupo de investigación se ha planteado como objetivo general del presente trabajo fin de máster la preparación de mezclas de bajo punto de fusión en las que tanto el aceptor como el dador de enlaces de hidrógeno provengan de glicerol y su ensayo como medio de reacción.

Con este objetivo general se han planteado los siguientes objetivos particulares:

- 1- Optimización de la síntesis y escalado de un aceptor de enlaces de hidrógeno, en concreto el cloruro de *N,N,N*-triethyl-2,3-dihidroxiopropan-1-aminio (**N00Cl**) a partir de compuestos derivados del glicerol.



N00Cl

Figura 5 – Derivado N00Cl

- 2- Preparación de mezclas en diferentes proporciones molares a pequeña y gran escala de **N00Cl** con compuestos dadores de enlaces de hidrógeno como son los éteres derivados de glicerol y estudio de sus propiedades fisicoquímicas.
- 3- Estudio y comparación de las mezclas formadas con un líquido iónico en su uso como medio en la reacción de Heck de acoplamiento C-C entre yodobenceno y acrilato de butilo, catalizada por nanopartículas de paladio.
- 4- Estudio de la recuperabilidad del sistema catalítico en el medio de reacción.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1- Reacción de síntesis de N00Cl

En este trabajo se ha planteado en primer lugar la sustitución del cloruro de colina, componente habitual en DES, por un aceptor de puentes de hidrógeno derivado del glicerol. La molécula elegida fue el cloruro de *N,N,N*-triethyl-2,3-dihidroxiopropan-1-aminio (**N00Cl**). La elección de ésta última se basó además de en su origen renovable, en el estudio de la influencia que podría tener el grupo hidroxilo adicional comparado con el cloruro de colina en la estabilidad y propiedades de las mezclas con éteres derivados de glicerol (Figura 6).

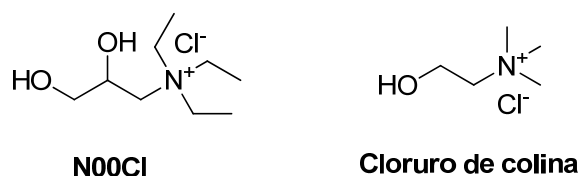


Figura 6 – Ejemplos de aceptores de puentes de hidrógeno

A continuación describimos brevemente los distintos procesos seguidos para la síntesis de **N00Cl**.

En primer lugar se planteó la síntesis de **N00Cl** en MeOH a partir de epiclorhidrina en dos pasos, consistentes en un primer paso de sustitución nucleófila del Cl y una posterior hidrólisis como se muestra en la Figura 7. Sin embargo, los resultados no fueron satisfactorios ya que en el primer paso no se obtiene el producto deseado sino un crudo de reacción cuyo análisis por ^1H RMN mostró una composición compleja en la que no se podía determinar la presencia del producto de reacción.

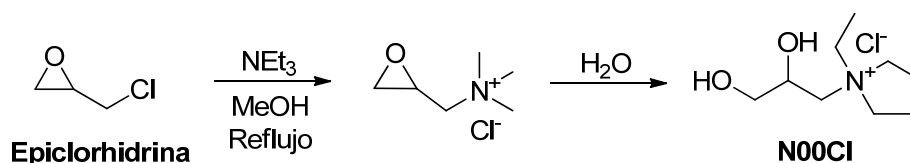


Figura 7 – Esquema de síntesis de N00Cl a partir de epiclorhidrina

Como la anterior síntesis resultó insatisfactoria, el derivado **N00Cl** se preparó a partir de otra molécula derivada también del glicerol como es el 3-cloropropano-1,2-diol mediante la reacción indicada en la Figura 8 y descrita en la bibliografía.¹⁸

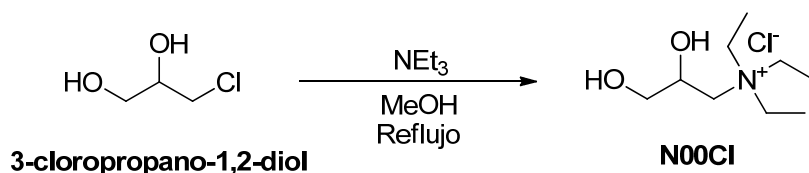


Figura 8 – Esquema de síntesis de N00Cl a partir de 3-cloropropano-1,2-diol

La presente reacción de sustitución nucleófila fue monitorizada por CG hasta completa desaparición del pico correspondiente al 3-cloropropano-1,2-diol que se produjo a las 24 horas de reacción. El producto se aisló del medio de reacción por precipitación con éter y acetona. Se obtuvo el compuesto deseado **N00Cl** con un 91 % de rendimiento y la pureza del mismo se comprobó por ^1H RMN y ^{13}C RMN (ver Anexo II. Cromatografía de Gases). Se continuó con la síntesis a gran escala del **N00Cl** a fin de preparar las diferentes mezclas con los éteres derivados de glicerol y estudiar sus propiedades fisicoquímicas. Así, el compuesto **N00Cl** fue preparado a escala multigramo a partir de 3-cloropropano-1,2-diol siguiendo el procedimiento descrito con buen rendimiento.

Además, se intentó la obtención de un derivado similar al **N00Cl** el cual presenta como contraión un anión hidroxilo en vez del anión cloruro (**N00OH**) para estudiar el efecto del contraión en las propiedades tanto de la sal como de las mezclas formadas con los diferentes éteres de glicerol. Para ello, se partió de otro derivado de glicerol como es el glicidol y se llevó a cabo la reacción representada en la Figura 9 bajo diferentes condiciones.

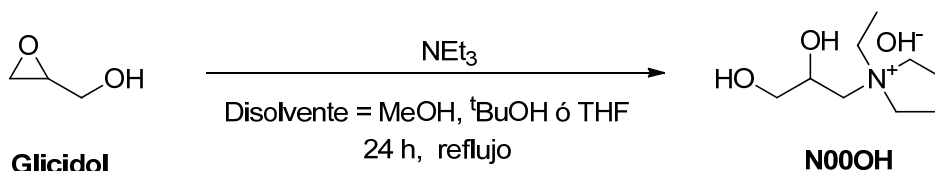


Figura 9 – Esquema de síntesis de N00OH a partir de glicidol

En primer lugar la reacción se llevó a cabo en MeOH seco añadiéndolo sobre la disolución formada por glicidol y trietilamina (NEt_3). En este caso se obtuvo una mezcla del compuesto deseado **N00OH** junto con el compuesto 3-metoxipropan-1,2-diol (**100**) resultante de la apertura de glicidol con MeO^- generado en el medio en proporciones 1 a 2.5 respectivamente.

En segundo lugar la reacción se llevó a cabo en $^t\text{BuOH}$ seco. En este caso se obtuvo una mezcla de nuestro producto **N00OH** junto con dímeros y trímeros de glicidol en proporciones aproximadas 1 a 3 respectivamente.

En una tercera prueba, se llevó a cabo la reacción en THF seco obteniéndose una mezcla del producto deseado **N00OH** junto con dímeros y trímeros de glicidol en proporciones aproximadas 2 a 3 respectivamente. Dada la complejidad de la mezcla de reacción y la composición minoritaria en **N00OH** se decidió no intentar su purificación.

Con el fin de evitar la obtención de oligómeros de glicidol se probó la reacción sin disolvente, a temperatura ambiente y añadiendo el glicidol gota a gota sobre la trietilamina (NEt_3). Se obtuvo un aceite amarillo cuyo ^1H RMN indicó la presencia de oligómeros de glicidol así como del producto deseado al igual que en los casos anteriores.

Llegados a este punto se decidió la preparación de **N00OH** a partir de **N00Cl** por intercambio iónico (Figura 10) utilizando una resina IRA 400, confirmando la obtención del producto **N00OH** por ^1H RMN y ^{13}C RMN (ver Anexo III. Espectro de los compuestos). Dado la falta de tiempo no se prosiguió con la síntesis a gran escala del derivado **N00OH** dejando su estudio para trabajos posteriores.

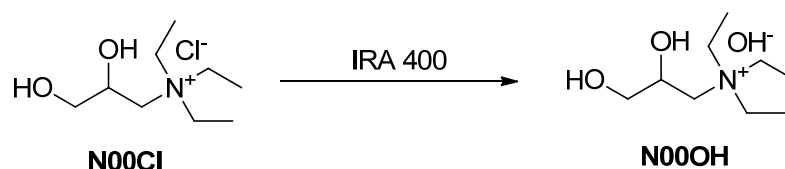


Figura 10 – Preparación de **N00OH** a partir de **N00Cl**

3.2- Reacción de síntesis de éteres derivados de glicerol (R00 y R0R)

Los compuestos dadores de enlaces de hidrógeno que se van a utilizar para la preparación de las mezclas son mono y diéteres derivados de glicerol con distintos sustituyentes.

El método utilizado para la síntesis de estos éteres derivados de glicerol es el descrito en la bibliografía ¹³ y que se representa en la Figura 11.

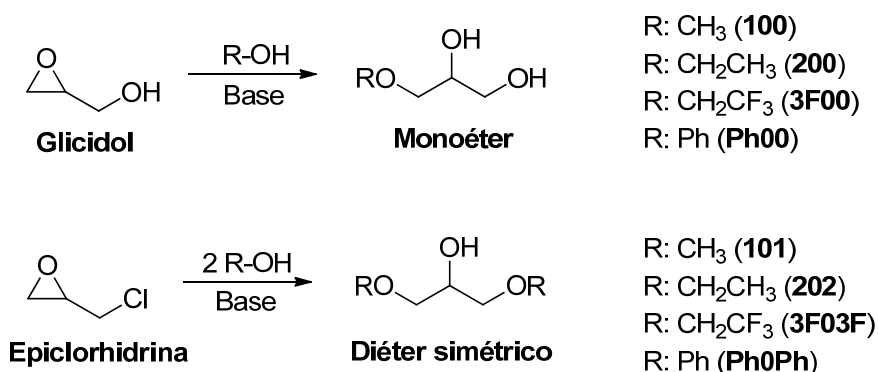


Figura 11 – Preparación de monoéteres y diéteres simétricos a partir de derivados de glicerol y clasificación de los compuestos

Como se aprecia en la Figura 11, si partimos del glicidol obtenemos los monoéteres al abrir el anillo oxiránico mediante un ataque nucleófilo al carbono menos sustituido de un alcóxido generado en el medio a partir del alcohol y la base. En el caso de los diéteres simétricos se parte de la epiclorhidrina para conseguir en primer lugar la sustitución nucleófila del cloro por el alcóxido generado en el medio para posteriormente producirse la apertura del epóxido en medio básico mediante el ataque al carbono menos sustituido por parte de otra molécula del mismo alcóxido. Los productos así preparados se purifican por destilación a vacío.

3.3- Preparación y estudio de mezclas **N00Cl** con éteres derivados de glicerol (**R00** y **R0R**)

Una vez hemos obtenido los distintos componentes de la mezcla: el aceptor de enlaces de hidrógeno (**N00Cl**) y los dadores de enlaces de hidrógeno (**R00** y **R0R**) se procedió a la preparación de mezclas de los mismos en diversas proporciones molares, empezando por 1 a 1, 1 a 1.5 y 1 a 2 del derivado **N00Cl** con respecto a los **R00**. Se prepararon además mezclas en esas mismas proporciones del derivado **N00Cl** con glicerol y con urea.

El objetivo perseguido es la obtención de mezclas líquidas estables a temperatura ambiente que puedan ser consideradas como mezclas de bajo punto de fusión y que posean utilidad como disolvente o medio de reacción. Consideramos mezclas estables a temperatura ambiente aquellas que no solidifican o que no segreguen sus fases.

Las mezclas se preparan por mezcla de los componentes correspondientes en un vial pequeño en las proporciones molares adecuadas en una escala de 800 miligramos. Posteriormente, se añade un agitador magnético, se hace atmósfera de Argon y la mezcla es sometida a calentamiento a 70 °C durante 24 horas. Aquellas mezclas que presentaban un aspecto de líquido homogéneo y transparente tras la fase de calentamiento fueron sometidas al siguiente protocolo para el estudio de su estabilidad:

- 1 – Reposo a temperatura ambiente durante 24-72 horas.
- 2 – Almacenamiento a – 20 °C durante 24 horas.
- 3 – Reposo a temperatura ambiente durante varios días.

La primera conclusión de la preparación de estas mezclas es que en casi todas las proporciones ensayadas el compuesto **N00Cl** y los derivados de glicerol **R00** (**100**, **200**, **3F00** y **Ph00**) y **R0R** (**101**, **202**, **3F03F** y **Ph0Ph**) así como con el propio glicerol formaron mezclas homogéneas y transparentes a 70 °C tras dos horas de calentamiento. Esto supone una

diferencia con respecto a las mezclas descritas por A. Leal en su trabajo fin de máster¹⁵ en el que incorporaba cloruro de colina como compuesto aceptor de enlaces de hidrógeno. En ese caso los compuestos **R0R** no eran capaces de formar estas mezclas, dejando patente la influencia en la formación de las mezclas de la presencia del grupo hidróxido adicional en el compuesto que actúa como aceptor de enlaces de hidrógeno.

HBD	Relación molar (HBD:HBA)	Mezclas a 70°C	Mezcla estable tras enfriamientos
Urea	1 : 1	✗	-
	1.5 : 1	✗	-
	2 : 1	✓	✗
Glicerol	1 : 1	✓	✗
	1.5 : 1	✓	✓
	2 : 1	✓	✓
100	1 : 1	✓	✗
	1.5 : 1	✓	✓
	2 : 1	✓	✓
101	1 : 1	✓	✗
	1.5 : 1	✓	✗
	2 : 1	✓	✗
200	1 : 1	✓	✗
	1.5 : 1	✓	✗
	2 : 1	✓	✓
202	1 : 1	✓	✗
	1.5 : 1	✓	✗
	2 : 1	✓	✗
3F00	1 : 1	✓	✗
	1.5 : 1	✓	✓
	2 : 1	✓	✓
3F03F	1 : 1	✓	✗
	1.5 : 1	✓	✗
	2 : 1	✓	✗
Ph00	1 : 1	✓	✗
	1.5 : 1	✓	✓
	2 : 1	✓	✓
Ph0Ph	1 : 1	✓	✗
	1.5 : 1	✓	✗
	2 : 1	✓	✗

✓ = Mezcla estable; ✗ = Mezcla no estable

Tabla 1 – Estabilidad de las mezclas ensayadas

La segunda conclusión es que las mezclas formadas del compuesto **N00Cl** con los derivados de glicerol **R00** y con el propio glicerol presentaron un mejor comportamiento durante el proceso de estudio de su estabilidad frente al uso de los derivados de glicerol **R0R** que poseen una mayor tendencia a la formación de un sólido o disgregación de fases.

La tercera conclusión que se extrae de la preparación de estas mezclas es que la proporción molar más adecuada en el caso de las formadas por **N00Cl** y los derivados de glicerol **R00** y el propio glicerol es la relación 2 a 1 (del compuesto dador de enlaces de hidrógeno respecto al compuesto iónico). En el caso de las mezclas de proporción 1 a 1 se observó que tras los distintos enfriamientos aparece en todos los casos un sólido blanco. La proporción intermedia 1.5 a 1 presenta resultados similares a la proporción 2 a 1, sin embargo, los efectos adversos como la segregación de fases o la aparición de un precipitado tardaban menos días en aparecer. La Tabla 1 recoge estas conclusiones a modo de resumen.

Las mezclas **100-N00Cl**, **3F00-N00Cl** y **Ph00-N00Cl** en proporción molar 2 a 1 respectivamente resultaron ser las más estables y por ello se escogieron para proseguir con el estudio. La mezcla **N00Cl** con glicerol a pesar de ser estable no fue incluida en este estudio debido a la alta viscosidad que presentaba. Así dichas mezclas se prepararon a gran escala (25 gramos de mezcla) para medir algunas de sus propiedades fisicoquímicas. Estas mezclas a gran escala fueron caracterizadas por ^1H RMN, ^{13}C RMN y APT (ver Para aplicar estas mezclas seleccionadas como medio de reacción en sistemas catalíticos recuperables es necesario que el catalizador quede atrapado en la mezcla y los productos de la reacción puedan ser extraídos del medio como se indica en la Figura 12.

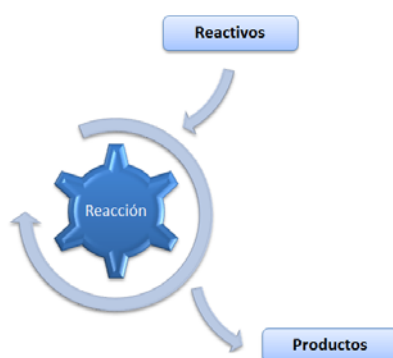


Figura 12 – Ciclo de reacción

Por ello se ensaya la extracción de las mezclas con tres disolventes de distinta polaridad a fin de determinar si alguno de los componentes es extraído de una manera notoria respecto al otro alterando así las proporciones de la mezcla inicial y pudiendo por tanto

comprometer la estabilidad de la misma. El procedimiento llevado a cabo consistió en la formación de la mezcla homogénea (aproximadamente 800 mg) a 70 °C durante 24 horas y la extracción por triplicado con 0.5 mL del disolvente de la fase orgánica formada. Se eliminó el disolvente de extracción a presión reducida, se anotó su peso para saber la cantidad extraída y se analizó el extracto por ^1H RMN para conocer su composición.

En la Figura 13 y Figura 14 se muestra a modo de ejemplo el espectro de ^1H RMN en D_2O y DMSO-d_6 de la mezcla **100-N00Cl** tras ser tratada con pentano donde se puede observar como la relación **100:N00Cl** se modificó ligeramente pasando de ser 2.1 a 1 a ser 1.8 a 1, lo que muestra una extracción selectiva del componente **R00** aunque en mínimas cantidades.

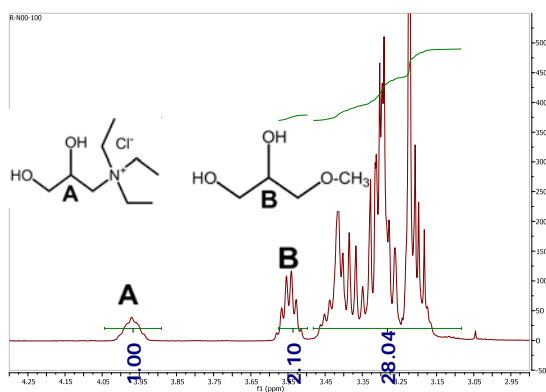


Figura 13 – Mezcla N00-100 antes de la extracción

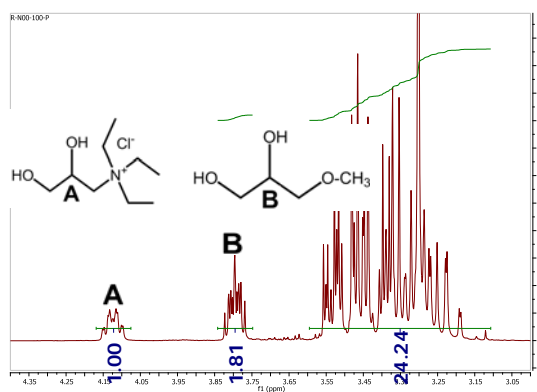


Figura 14 – Mezcla N00-100 después de la extracción

En la Tabla 2 se muestran los resultados de extracción obtenidos con las tres mezclas ensayadas.

Disolvente de extracción	Mezcla 1 (100:N00Cl)		Mezcla 2 (3F00:N00Cl)		Mezcla 3 (Ph00:N00Cl)	
	Relación inicial R00:N00Cl	Relación final R00:N00Cl	Relación inicial R00:N00Cl	Relación final R00:N00Cl	Relación inicial R00:N00Cl	Relación final R00:N00Cl
Pentano	2:1	1.8:1	2:1	1.9:1	2:1	1.8:1
Éter	2:1	1.7:1	2:1	1.4:1	2:1	1.5:1
Acetato de etilo	2:1	1.4:1	2:1	*	2:1	1.2:1

* = Formación de una única fase.

Tabla 2 – Extracción de las mezclas

Como se aprecia en la Tabla 2, en todos los casos el pentano es el agente de extracción con el cual se mantuvo mejor la proporción molar inicial de la mezcla. Además, el componente más extraído es siempre el correspondiente éter derivado de glicerol (**R00**) y, la proporción de extracción de éste respecto al **N00Cl** aumenta a medida que lo hace la polaridad del disolvente de extracción. Esto último se debe a que el compuesto **N00Cl** tiene un carácter iónico y para lograr su extracción sería necesario un disolvente muy polar como el agua.

3.4- Propiedades fisicoquímicas de las mezclas

A continuación se estudiaron algunas de las propiedades fisicoquímicas más relevantes para su uso como disolvente de las tres mezclas escogidas **100-N00Cl**, **3F00-N00Cl** y **Ph00-N00Cl** en proporción molar 2 a 1 (cuyos valores se encuentran recogidos en el anexo II de esta memoria), entre ellas:

a) El índice de refracción (n) que se define como el cociente entre la velocidad de la luz en el vacío y la velocidad de la luz en el medio y se encuentra íntimamente relacionada con la polarizabilidad de las moléculas.

Se midieron los índices de refracción de las mezclas seleccionadas en un rango de temperatura de 25 a 70 °C obteniéndose los resultados que se muestran en la Figura 15.

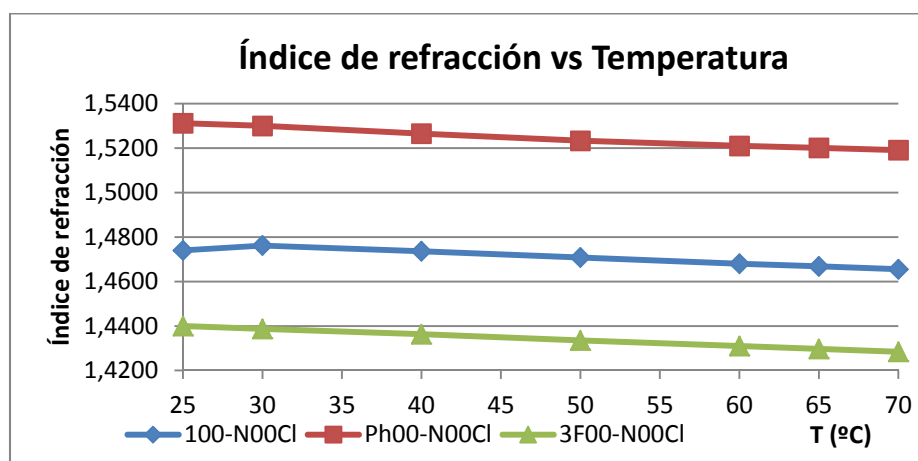


Figura 15 - Representación del índice de refracción frente a la temperatura en las mezclas formadas

En todos los casos se observa una disminución lineal al aumentar la temperatura, lo cual se debe a la mayor movilidad de los compuestos que forman la mezcla y la disminución de las interacciones que hacen que la velocidad de la luz en el medio aumente. La mezcla **3F00-N00Cl** presentó un menor índice de refracción debido a la baja polarizabilidad del flúor. Sin embargo, todos estos valores son mayores que en las mezclas análogas con cloruro de

colina que son a su vez mayores que los **R00** puros y mucho más que los disolventes convencionales.

b) La densidad (ρ), que es una propiedad física importante debido a la influencia que tiene sobre el diseño de operaciones de procesos industriales, por ello es muy importante identificar el comportamiento de ésta con la temperatura. En todos los casos, la densidad disminuye linealmente con la temperatura debido al incremento de la movilidad molecular que aumenta el volumen molar de la mezcla como se observa en la Figura 16. Además, la presencia del flúor en la mezcla **3F00-N00Cl** aumenta considerablemente la densidad de la misma tal y como ocurre con los compuestos halogenados dado el mayor peso molecular del halógeno frente al hidrógeno. Debido a esto último encontramos que la mezcla **3F00-N00Cl** tiene una menor densidad que el derivado **3F00** y la mezcla **100-N00Cl** tiene una mayor densidad que el derivado **100**.

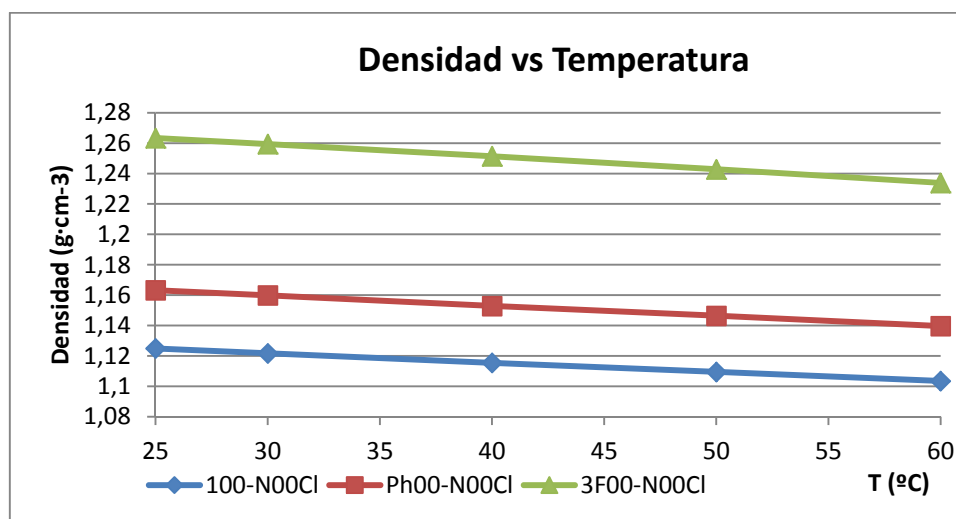


Figura 16 - Representación de la densidad frente a la temperatura en las mezclas formadas

c) La viscosidad cinemática (ν) es otra de las propiedades que debe tenerse en cuenta a nivel industrial a la hora de diseñar equipos y calcular flujos. En la Figura 17 se representan los valores de viscosidad obtenidos de las mezclas en un rango de temperatura de 25 a 70 °C. Todas las mezclas presentaron unos valores superiores a los disolventes orgánicos convencionales y líquidos iónicos comunes, cuyas viscosidades cinemáticas son menores de 210 cSt a 25 °C. Así, las mezclas de **100-N00Cl** y **3F00-N00Cl** presentan valores de 431 y 437 cSt respectivamente a 25 °C. A lo largo del rango de temperaturas medido sus viscosidades son similares y disminuyen de unos 434 cSt a 25 °C a 35 cSt a 70 °C.

Como se puede observar en la Figura 17 la mezcla **Ph00-N00Cl** presenta un comportamiento diferente. La viscosidad de esta mezcla es extremadamente alta a 25 °C,

probablemente debido a las fuerzas intermoleculares de Van der Waals entre anillos fenilo. Sin embargo, los valores de viscosidad disminuyen drásticamente con la temperatura poniendo en evidencia el carácter débil de estas interacciones. Las viscosidades son mayores que en las mezclas análogas con cloruro de colina y a su vez, mayores que los disolventes **R00** puros debido a las nuevas interacciones que se forman.

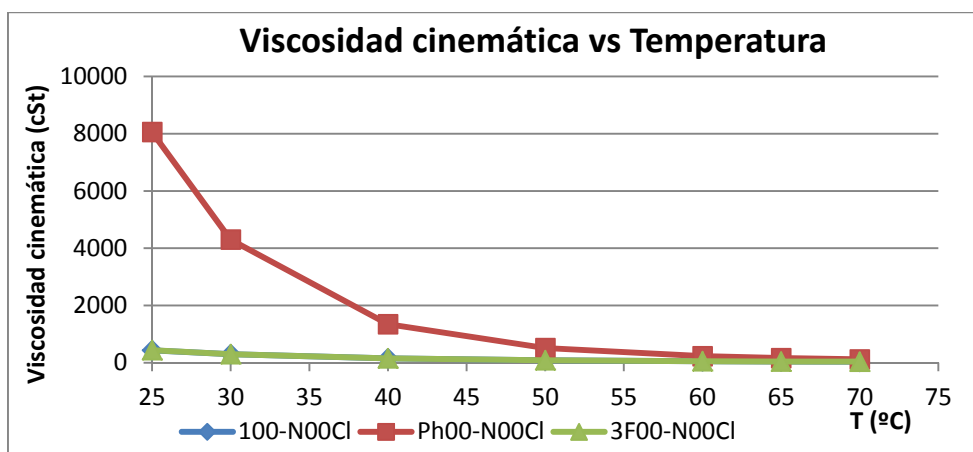


Figura 17 - Representación de la viscosidad cinemática frente a la temperatura en las mezclas formadas

d) La conductividad iónica de una disolución es la medida que su capacidad para conducir la electricidad. Debido a las altas viscosidades de las mezclas, las conductividades son pequeñas ya que las moléculas con carga capaces de conducir la electricidad tienen más impedido el movimiento a través de un medio viscoso, sin embargo, ésta aumenta con la temperatura debido al incremento que se produce en la movilidad de los iones. A continuación se muestra en la Figura 18 un gráfico con los datos obtenidos donde, como cabe esperar, la mezcla más viscosa (**Ph00-N00Cl**) presentó una menor conductividad.

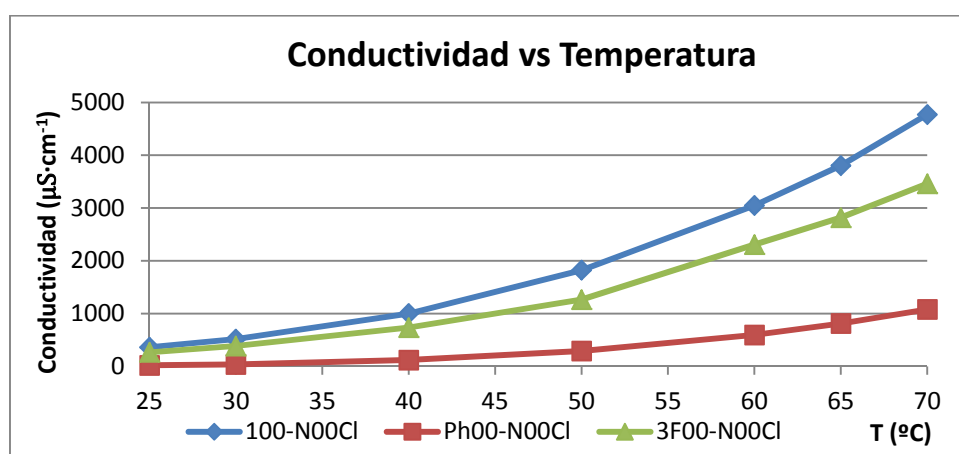


Figura 18 - Representación de la conductividad frente a la temperatura en las mezclas formadas

3.5- Estudio de las mezclas estables como medio de reacción

Una vez preparadas y estudiadas las mezclas se llevó a cabo el estudio sobre el comportamiento de las mezclas **100-N00Cl**, **3F00-N00Cl** y **Ph00-N00Cl** como medio de reacción en sistemas catalíticos recuperables y se compararon con los resultados obtenidos con un líquido iónico, el **[bmim][PF₆]**. Para este estudio se escogió la reacción de Heck, una reacción de acoplamiento C-C entre un halogenuro insaturado y un alqueno en presencia de una base y paladio como catalizador (Figura 19)

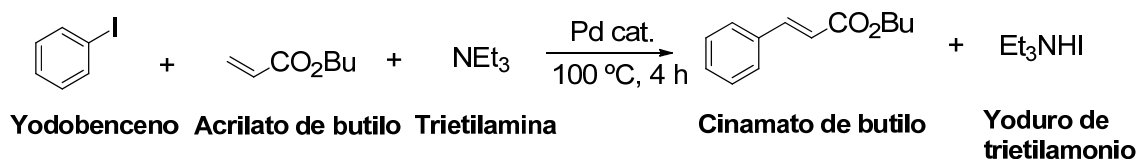


Figura 19 – Reacción de Heck

La elección de la reacción de Heck se debe a varios motivos: en primer lugar el interés de la misma para la formación de enlaces C-C, la experiencia previa del grupo ^{19,20} y la posibilidad de extracción de los productos del medio de reacción con un disolvente apolar que no afectase a las mezclas empleadas, tal y como se ha descrito en el apartado 3.3- Preparación y estudio de mezclas N00Cl con éteres derivados de glicerol (R00 y R0R).

Para las distintas pruebas se utilizaron nanopartículas de paladio suspendidas en etanol y estabilizadas en polivinilpirrolidona. Sobre estas se añadieron en cada caso la mezcla **R00-N00Cl** o el líquido iónico y se evapora el etanol. Una vez suspendidas las nanopartículas de paladio en el medio de reacción deseado se añaden los reactivos y se procede como se recoge en la parte experimental.

En todos los casos se utilizó un 3% en mol de paladio respecto al yodobenceno, reactivo limitante de la reacción. La reacción se llevó a cabo a 100 °C y se detuvo a las 4 horas por extracción de reactivos y productos del medio de reacción con pentano. Los extractos se analizan por cromatografía de gases utilizando decano como patrón para determinar el rendimiento en cinamato de butilo. Los detalles del análisis se recogen en los anexos de esta memoria.

La siguiente Figura 20 recoge los rendimientos observados durante 5 ciclos consecutivos en cada uno de los medios de reacción ensayados:

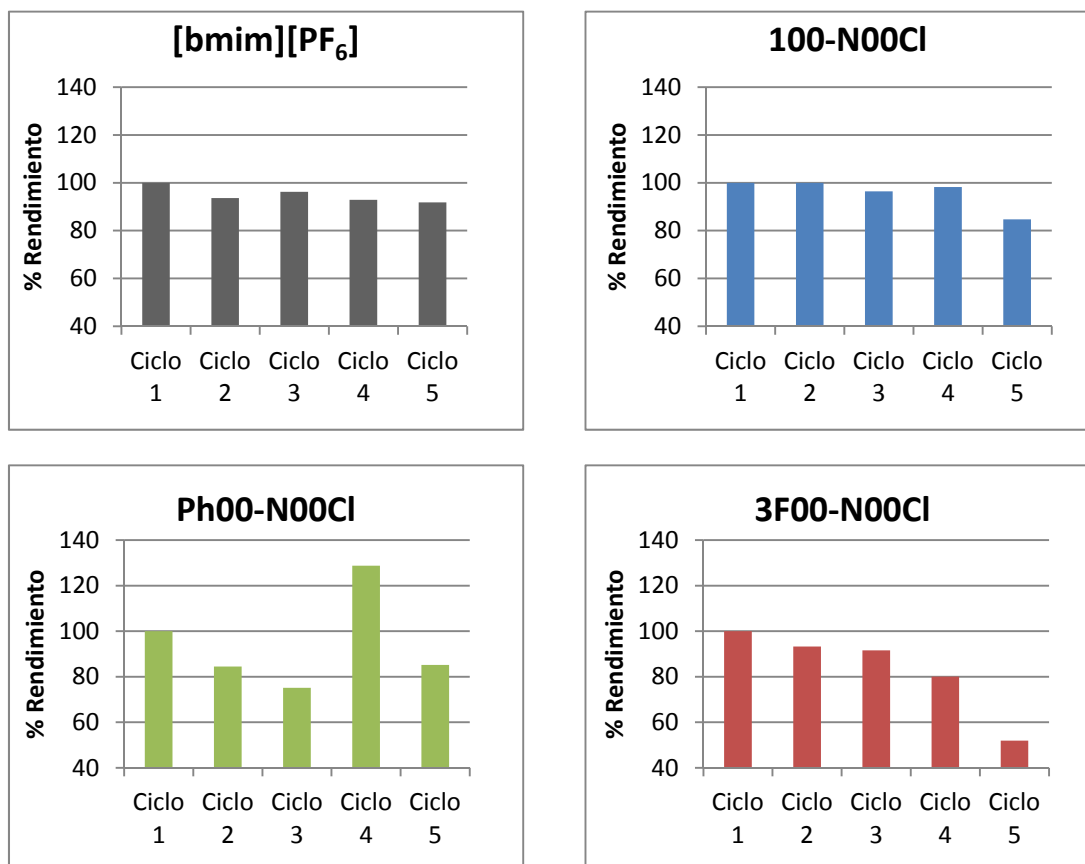
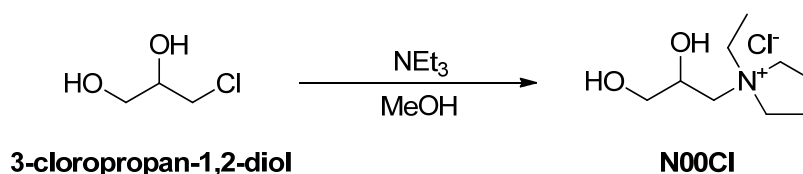


Figura 20 –Rendimiento en cada ciclo de la reacción de Heck ensayada en cada mezcla

Como se observa en las gráficas anteriores, cuando se usa el líquido iónico o la mezcla **100-N00Cl** los rendimientos son cuantitativos en los 4 primeros ciclos y por lo tanto el sistema catalítico recuperable sin pérdida de actividad. Para la reacción llevada a cabo en la mezcla **Ph00-N00Cl** se observó una turbidez en el extracto del cual, por filtración, se obtuvo un sólido blanco cuyo ¹H RMN indica que se trata de **Ph00**. En un primer momento se achacó el bajo rendimiento del tercer ciclo a la posible variación significativa de las proporciones iniciales de la mezcla, sin embargo, se obtuvo un rendimiento superior al 100% en el cuarto ciclo lo que achacamos a una extracción deficiente en el tercer ciclo, con lo cual, a pesar de la pérdida de **Ph00** la mezcla se seguía comportando correctamente aunque, en este caso, la extracción de **Ph00** con los productos sea un claro inconveniente para el uso de esta mezcla como medio de reacción. En el caso de la mezcla **3F00-N00Cl** se observa una disminución progresiva del rendimiento de la reacción en los distintos ciclos, con una caída drástica del mismo en el último ciclo. Por lo tanto, de las 3 mezclas estudiadas en la reacción de Heck, la mezcla **100-N00Cl** parece la más adecuada para la sustitución del líquido iónico.

4. PARTE EXPERIMENTAL

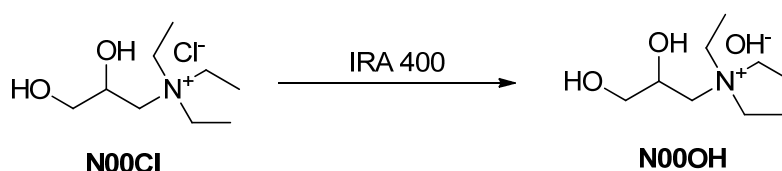
4.1 - Síntesis y purificación del N00Cl



A un matraz de 2 bocas de 50 mL provisto de agitador, reflujo y borboteador se añaden, bajo atmósfera inerte y baño de hielo, 2.63 mL de trietilamina (19 mmol, $d = 0.73$ g/mL) y 2 mL de metanol seco. Se añade posteriormente sobre la disolución 1.06 mL de 3-cloropropano-1,2-diol (12.65 mmol, $d = 1.32$ g/mL) con agitación. La disolución se calienta a reflujo durante 12 horas con agitación. Transcurrido ese tiempo, se evapora el crudo de reacción a presión reducida hasta completa eliminación de la trietilamina. Tras la evaporación se obtiene un aceite amarillo que se lava con éter (5 x 5 mL) obteniendo un precipitado blanco que se filtra y lava con acetona (5 x 5 mL) y se seca en la estufa de vacío a 40 °C durante 24 horas obteniendo 2.45 g (91 %) del producto deseado cloruro de *N,N,N*-trietyl-2,3-dihidroxiopropan-1-aminio (**N00Cl**) como un sólido blanco.

Cloruro de *N,N,N*-trietyl-2,3-dihidroxiopropan-1-aminio (**N00Cl**): C₉H₂₂ClNO₂ (211.73 g/mol). ¹H RMN (400 MHz, (DMSO-d₆) δ 5.56 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 5.18 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 3.96 (dq, $J = 8$ Hz, $J = 1$ Hz, 1H), 3.17-3.47 (m, 10H), 1.18 (t, $J = 6$ Hz, 9H). ¹H RMN (400 MHz, (D₂O) δ 4.22 (q, $J = 8$ Hz, 1H), 3.61-3.65 (dd, $J = 12$ Hz, $J = 4$ Hz, 1H), 3.29-3.58 (m, 9H), 1.31 (t, $J = 6$ Hz, 9H). ¹³C RMN (100 MHz, (DMSO-d₆) δ 65.6 (CH), 63.6 (CH₂), 59.5 (CH₂), 52.9 (CH₂), 7.2 (CH₃). ¹³C RMN (100 MHz, (D₂O) δ 65.6 (CH), 63.6 (CH₂), 58.7 (CH₂), 53.6 (CH₂), 6.7 (CH₃). A.E. (C₉H₂₂ClNO₂): teórico = 51.05% C, 10.47% H, 6.62% N; experimental = 50.75% C, 10.14% H, 7.20% N.

4.2 - Síntesis del N00OH

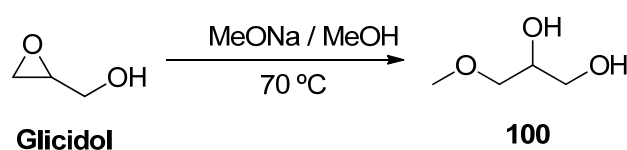


A una columna de intercambio iónico IRA 400 se añaden 1 g de *N,N,N*-trietyl-2,3-dihidroxiopropan-1-aminio (**N00Cl**), se hace pasar 50 mL de agua desionizada y se recoge la

primera fracción que presenta un pH de 14, obteniéndose 0.84 g (84 %) de hidróxido de *N,N,N*-triethyl-2,3-dihidroxiopropan-1-aminio (**N00OH**) como un líquido azulado.

Hidróxido de *N,N,N*-triethyl-2,3-dihidroxiopropan-1-aminio (**N00OH**): C₉H₂₃NO₃ (193.28 g/mol). ¹H RMN (400 MHz, (DMSO-d₆) δ 4.98 (s, 1H), 3.94 (s, J = 4 Hz, 1H), 3.13-3.48 (m, 10H), 1.17 (t, J = 8 Hz, 9H). ¹³C RMN (100 MHz, (DMSO-d₆) δ 65.9 (CH), 64.8 (CH₂), 60.1 (CH₂), 52.5 (CH₂), 7.1 (CH₃). ¹H RMN (400 MHz, (D₂O) δ 4.09 (q, J= 4Hz, 1H), 3.47-3.52 (dd, J = 12 Hz, J = 8 Hz, 1H), 3.15-3.44 (m, 9H), 1.18 (t, J = 8 Hz, 9H). ¹³C RMN (100 MHz, (D₂O) δ 65.6 (CH), 63.7 (CH₂), 58.8 (CH₂), 53.5 (CH₂), 6.7 (CH₃).

4.3 - Síntesis y purificación del 3-metoxipropano-1,2-diol (**100**)



A un matraz de 1 L limpio y seco en estufa de dos bocas se añade metóxido sódico en metanol (1.66 mol, 11 % exceso, d = 0.945 g/mL, 25%, 380 mL). Se lleva el sistema a reflujo y se añade, con agitación y bajo atmósfera inerte glicidol (1.5 mol, d = 1.117 g/mL, 96%, 104 mL) gota a gota. La adición se completa a los 30 minutos siguiéndose la reacción por cromatografía de gases hasta completa desaparición de glicidol tras 2 horas de reacción. Transcurrido ese tiempo se añade al crudo de reacción HCl al 35% en peso hasta neutralización. Las sales formadas se filtran y lavan con metanol seco (3 x 5 mL). Las aguas madres obtenidas se llevan al rotavapor para eliminar la máxima cantidad de metanol posible. La purificación del crudo se lleva a cabo por destilación a vacío, eliminándose una primera fracción de metanol (60 °C, columna Vigreux de destilación) y obteniéndose el producto deseado 3-metoxipropano-1,2-diol (**100**) (113 °C, T de destilación) como un líquido incoloro con una pureza del 98.7 % por cromatografía de gases: 83.46 g (52.51%).

3-metoxipropano-1,2-diol (**100**): C₄H₁₀O₃ (106.12 g/mol). C₄H₁₀O₃ (106.12 g/mol). ¹H RMN (400 MHz, (DMSO-d₆) δ 4.55 (s, 2H), 3.55 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.19-3.35 (m, 4H), 3.23 (s, 3H). ¹H RMN (400 MHz, (D₂O) δ 3.83-3.88 (m, 1H), 3.58-3.62 (dd, J = 12 Hz, J = 4 Hz, 1H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.42-3.47 (m, J = 12 Hz, J = 8 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, (DMSO-d₆) δ 74.2 (CH₂), 70.3 (CH), 63.0 (CH₂), 58.3 (CH₃). ¹³C RMN (100 MHz, (D₂O) δ 73.2 (CH₂), 70.2 (CH), 62.6 (CH₂), 58.5 (CH₃).

El derivado **3F00** no es comercial pero no fue necesaria su síntesis al disponer en cantidad suficiente en el grupo de investigación. Previo a su uso se comprobó su pureza por ^1H RMN y ^{13}C RMN.

5,5,5-trifluoropentano-1,2-diol (**3F00**): $\text{C}_5\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2$ (158.12 g/mol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.67 (s, 2H), 4.05 (c, $J = 9.5$ Hz, 2H), 3.57-3.64 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.31-3.35 (m, 2H). ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 4.06 (c, $J = 8$ Hz, 2H), 3.88-3.94 (m, 1H), 3.78-3.81 (m, 1H), 3.56-3.72 (m, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 124.6 (c, $J = 279.0$ Hz, CF_3), 73.9 (CH_2), 70.5 (CH), 67.6 (c, $J = 32.5$ Hz, CH_2), 62.7 (CH_2). ^{13}C RMN (100 MHz, D_2O) δ 124.1 (c, $J = 277.0$ Hz, CF_3), 73.3 (CH_2), 70.3 (CH), 68.0 (c, $J = 33.0$ Hz, CH_2), 62.3 (CH_2).

El derivado **Ph00** utilizado es comercial. Se caracterizó por ^1H RMN y ^{13}C RMN.

3-fenoxi-1,2-propanodiol (**Ph00**): $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ (168.19 g/mol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24-7.30 (m, 2H), 6.94-6.89 (m, 3H), 4.92 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 4.65 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 10$ Hz, $J = 4$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 10$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 3.78 (dsx, $J = 4$ Hz, 1H), 3.44 (t, $J = 4$ Hz, 2H). ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.34-7.39 (m, 2H), 7.00-7.07 (m, 3H), 4.12-3.99 (m, 3H), 3.65-3.76 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158.7 (C), 129.4 (CH), 120.4 (CH), 114.4 (CH), 70.0 (CH), 69.4 (CH_2), 62.7 (CH_2). ^{13}C RMN (100 MHz, D_2O) δ 158.1 (C), 129.8 (CH), 121.5 (CH), 114.8 (CH), 70.1 (CH), 68.9 (CH_2), 62.4 (CH_2).

4.3 - Descripción de la medida de propiedades de las mezclas

En este trabajo se ha llevado a cabo la caracterización de diversas propiedades fisicoquímicas de las muestras elegidas por su mejor comportamiento, como son la mezcla **100-N00Cl**, **3F00-N00Cl** y **Ph00-N00Cl**. Los parámetros determinados han sido el índice de refracción, la conductividad, la viscosidad y la densidad en un rango de temperaturas de 25 a 70 °C.

4.3.1 - Índices de refracción

Los índices de refracción se determinaron en un refractómetro *Abbe WYA-15* termostatzado (Figura 21). Para la medida se sitúa una gota de muestra sobre el prisma refractómetro y se ajusta el sistema telescópico. Las medidas se realizaron por triplicado y la incertidumbre estimada fue de $\pm 2 \cdot 10^{-4}$.



Figura 21 - Refractómetro *Abbe WYA-15*

4.3.2 - Conductividad

La conductividad se determinó en un conductímetro *Crison GLP 31* (Figura 22). Para la medida se sitúan unos 5 mL de muestra en un tubo de ensayo y se introduce en un baño termostatzado. Las medidas se realizaron por triplicado y la incertidumbre estimada fue de $\pm 8 \mu\text{S}/\text{cm}$.



Figura 22 - Conductímetro *Crison GLP 31*

4.3.3 - Viscosidad cinemática

La viscosidad cinemática (ν) se midió en un viscosímetro Schott modelo Ubbelohde de caída suspendida, de tiempos de flujo de 30 a 300 segundos para las mezclas **100-N00Cl** y **3F00-N00Cl**. Para la mezcla **Ph00-N00Cl** se usó el viscosímetro Schott modelo Ubbelohde de caída suspendida, de tiempos de flujo de 100 a 1000 segundos debido a la mayor viscosidad de la misma. El procedimiento de medida se basa en la toma del tiempo transcurrido desde que la muestra (unos 25 mL) atraviesa un determinado volumen limitado por dos líneas de enrase en el viscosímetro, el cual se encuentra inmerso en un baño de agua

termostatizado ($\pm 1 \cdot 10^{-2}$ K). En las siguientes imágenes se muestra el montaje del sistema (Figura 23) y el viscosímetro termostatizado (Figura 24)



Figura 23 – Sistema de termostatización del viscosímetro



Figura 24 – Viscosímetro

El cálculo de la viscosidad cinemática se lleva a cabo con la ecuación 1.

$$v = K \cdot t (s)$$

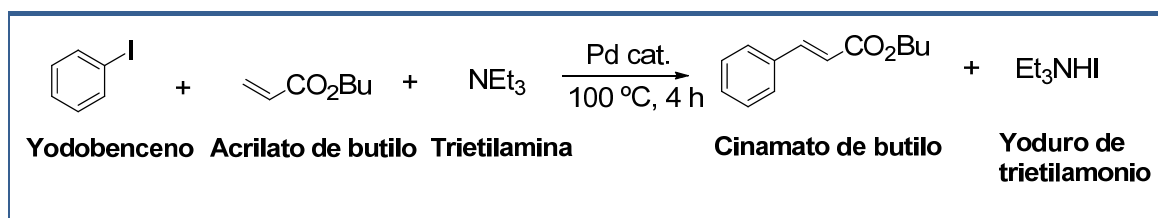
Ecuación 1

Donde v es la viscosidad cinemática, K es la constante del viscosímetro ($K_{30-300} = 0.3157 \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^2$ y $K_{100-1000} = 1 \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^2$) y t es el tiempo transcurrido en segundos. La viscosidad cinemática queda así expresada en centistokes (cSt), donde $1 \text{ cSt} = 10^{-6} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (SI).

4.3.4 - Densidad

La densidad se midió en un densímetro de tubo vibrante Anton Paar DSA 5000 dotado de control automático de temperatura y usando aproximadamente 2 mL de muestra. La incertidumbre estimada fue de $\pm 2 \cdot 10^{-5} \text{ g} \cdot \text{cm}^3$.

4.4 - Reacción de Heck



En un Schlenk limpio, seco y dispuesto con un agitador magnético se vierte 1 mL de una suspensión etanólica de nanopartículas de paladio en polivinilpirrolidona (NPs Pd-PVP) (1 mL, 3 mM, 0.33% mmol Pd). Se añade 1 mL del disolvente correspondiente: hexafluorofosfato de 1-n-butil-3-metilimidazolio ([bmim][PF₆]) o bien las mezclas **100-**

N00Cl, **3F00-N00Cl** y **Ph00-N00Cl**. La mezcla resultante se dispersa bien con agitación y se evapora a presión reducida y temperatura ambiente hasta la eliminación completa del etanol. Posteriormente, se pesan los reactivos en el propio Schlenk en el siguiente orden: 184 mg de yodobenceno (0.9 mmol, $d = 1.825 \text{ g/mL}$, 0.1 mL), 179 mg de acrilato de butilo (1.40 mmol, 55 % exceso, $d = 0.895 \text{ g/mL}$, 0.2 mL) y 219 mg de trietilamina (2.17 mmol, 143 % exceso, $d = 0.730 \text{ g/mL}$, 0.3 mL). Dicho Schlenk se introduce en un baño de silicona a 100 °C bajo agitación.

Transcurrido un tiempo de reacción de 4 horas, se para la agitación y se retira el Schlenk para comenzar las extracciones. Se llevan a cabo un total de 4 extracciones a 65°C y bajo fuerte agitación durante 20 minutos cada una, añadiendo en las 2 primeras 10 mL de pentano y en las 2 últimas 5 mL de ese mismo disolvente. Los extractos se juntan y añaden con una jeringa a un bote clip donde previamente se ha pesado el patrón interno, en nuestro caso, decano (10 μL , 0.73 g/mL, 7.3 mg). El bote clip se guarda en el congelador entre extracciones para evitar pérdidas por evaporación. El rendimiento final se determina por cromatografía de gases siguiendo el método descrito en el Anexo II. Cromatografía de Gases. Antes de iniciar un nuevo ciclo se evapora la mezcla a presión reducida.

5. CONCLUSIONES

1. La mejor vía de obtención del derivado **N00Cl** es la que parte del compuesto 3-cloropropano-1,2 diol.
2. La obtención del derivado **N00OH** se lleva a cabo de una manera más rápida y sin obtención de subproductos a partir de **N00Cl** por intercambio iónico.
3. Las mezclas formadas por el derivado aceptor de enlaces de hidrógeno **N00Cl** y los éteres derivados de glicerol monosustituídos (**R00**) que actúan como dadores de puentes de hidrógeno presentaron una mayor estabilidad que aquellas formadas con los derivados disustituídos (**R0R**). La proporción molar más adecuada fue 2 a 1 respectivamente, siendo aquellas mezclas más estables la **100-N00Cl**, **3F00-N00Cl** y **Ph00-N00Cl**.
4. La presencia de un grupo OH adicional en el aceptor de puentes de hidrógeno (respecto al cloruro de colina) permite la obtención de mezclas con los derivados **R0R**.
5. El uso de disolventes de extracción poco polares como es el pentano sobre las anteriores mezclas resulta más apropiado que aquellos más polares como son el éter o el acetato de etilo ya que altera en menor medida la proporción molar inicial de los compuestos en la mezcla.
6. Las mezclas seleccionadas presentan valores de índice de refracción, densidad y viscosidad algo mayores que los disolventes y líquidos iónicos tradicionales, destacando el gran decrecimiento en la viscosidad de la mezcla **Ph00-N00Cl** que la hace interesante en otros campos como son los procesos de separación industrial.
7. Las reacciones de Heck llevadas a cabo en las mezclas seleccionadas demuestran que la única mezcla comparable al líquido iónico es la **100-N00Cl**, la cual mantiene rendimientos cuantitativos a lo largo de los 4 primeros ciclos de reacción.

6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] S. Claude, *Lipid/Fett*, **1999**, *101*, 101-104.
- [2] A. Behr, J. Eilting, K. Irawadi, J. Leschinski and F. Lindner, *Green Chem.*, **2008**, *10*, 13-30.
- [3] J. I. García, H. García-Marín and E. Pires, *Green Chem.*, **2014**, *16*, 1007-1033.
- [4] J. I. García, E. Pires, L. Aldea, L. Lomba, E. Perales and B. Giner, *Green Chem.*, **2015**, *17*, 1-3.
- [5] J. P. Hallett and T. Welton, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3508-3576.
- [6] T. Welton, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2971-2083.
- [7] V. I. Pârvulescu and C. Hardacre, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2615-2665.
- [8] C. Ruß and B. König, *Green Chem.*, **2012**, *14*, 2969-2982.
- [9] A. P. Abbott, R. C. Harris, K. S. Ryder, C. D'Agostino, L. Gladden and M. D. Mantle, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 82-90.
- [10] M. Hayyan, M. A. Hashim, A. Hayyan, M. A. Al-Saadi, I. M. AlNashef, M. E. S. Mirghani and O. K. Saheed, *Chemosphere*, **2013**, *90*, 2193-2195.
- [11] P. Liu, J. W. Hao, L. P. Mo and Z. H. Zhang, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 48675.
- [12] M. K. AlOmar, M. Hayyan, M. A. Alsaadi, S. Akib, A. Hayyan and M. Hashim, *J. Mol. Liq.*, **2013**, *178*, 137-141.
- [13] J. I. García, H. García-Marín, J. A. Mayoral and P. Pérez, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 426-434.
- [14] M. Caballero, Trabajo Fin de Grado, **2016**.
- [15] A. L. Duaso, Optimización de la síntesis de derivados de glicerol con interés como disolventes y preparación y caracterización de sus mezclas eutécticas, Trabajo Final de Máster, Universidad de Zaragoza, **2015**.
- [16] H. García-Marín, J. C. van der Toorn, J. A. Mayoral, J. I. García and I. W. C. E. Arends, *Green Chem.*, **2009**, *11*, 1605-1609.
- [17] H. García-Marín, J. C. van der Toorn, J. A. Mayoral, J. I. García and I. W. C. E. Arends, *J. Mol. Catal.*, **2011**, *334*, 83-88.
- [18] M. Sutter, E. Da Silva, N. Duguet, Y. Raoul, E. Métay and M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8609-8651.
- [19] A. V. Martinez, F. Invernizzi, A. L. Duaso, J. A. Mayoral and J. I. García, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 10102-10109.
- [20] A. V. Martinez, A. L. Duaso, J. I. García and J. A. Mayoral, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 59083.