



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Solubilidades de ácidos hidroxicinámicos en disolventes de origen renovable: puesta a punto del protocolo y determinación de solubilidades

Autora

Carolina Cutanda García

Directoras

María Pilar López Ram de Viu
Elísabet Pires Ezquerra

Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica
Año 2020-2021

Resumen

Los compuestos fenólicos se emplean en la industria cosmética, alimentaria y farmacéutica. Dentro de estos compuestos destacan los ácidos hidroxicinámicos por las propiedades antioxidantes que poseen. En este trabajo se ha determinado la solubilidad de tres de estos ácidos hidroxicinámicos: el ácido ferúlico, el ácido cafeico y el ácido cumárico en disolventes renovables derivados de glicerol, concretamente se han utilizado los éteres de glicerol.

En primer lugar, se puso a punto el protocolo de solubilidades eligiendo el método de agitación, los tiempos de equilibrado y las diluciones de las muestras, para determinar los resultados por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Como primer disolvente se utilizó PEG-400 para poder compararlo con datos publicados. Posteriormente se utilizaron como disolventes, monoéteres y diéteres derivados del glicerol con distinta longitud de cadena alquílica.

Se ha estudiado el efecto de la naturaleza tanto del soluto como la del disolvente. Los mejores resultados se han obtenido para el diéter 1,3-dimetoxi-2-propanol (101), y por su comportamiento atípico se consideró interesante también estudiar el triéter 1,2,3-trimetoxipropano (111) para completar el estudio.

Se realizó la síntesis de dos de los disolventes empleados en este trabajo, un monoéter y un triéter. Por último, se compararon los datos obtenidos con los publicados en la literatura, obteniéndose solubilidades superiores a las publicadas.

Abstract

Phenolic compounds are used in cosmetic, food and pharmaceutical industries. Among these compounds, hydroxycinnamic acids stand out for the antioxidant properties they possess. In this work, the solubility of three of these hydroxycinnamic acids (ferulic acid, caffeic acid and p-coumaric acid) has been determined in renewable solvents derived from glycerol. Specifically glycerol ethers have been used.

Firstly, the solubility protocol was designed by choosing the stirring method, balancing times and dilutions of the samples, to determine the results by high-performance liquid chromatography (HPLC). As the first solvent, PEG-400 was used to compare it with published data. Subsequently, different solvents, glycerol monoethers and diethers with different alkyl chain lengths were used.

The effect of the nature of both the solute and the solvent has been studied. The best results have been obtained for the diether 1,3-dimethoxy-2-propanol (101), and due to its atypical behavior, it was also considered interesting to study the triether 1,2,3-trimethoxypropane (111) to complete the work.

The synthesis of two of the solvents used in this work was carried out, a monoether and a triether. Finally, the data obtained were compared with those published in the literature, obtaining solubilities higher than those published.

ÍNDICE

1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	2
3. Objetivos.....	4
4. Resultados y discusión.....	4
4.1. Síntesis de disolventes.....	4
4.2. Puesta a punto del protocolo de medida de solubilidades.....	5
4.3. Medidas de solubilidades.....	6
4.3.1. Monoéteres.....	7
4.3.2. Díteres.....	10
4.3.3. Familia 000-100-101-111.....	12
4.4. Comparación de solubilidades.....	14
5. Parte experimental.....	15
5.1. Síntesis de disolventes	15
5.1.1. Síntesis del disolvente 3i00.....	15
5.1.2. Síntesis del disolvente 111.....	16
5.2. Determinación de resultados por HPLC.....	16
5.3. Calibrados.....	19
5.3.1. Calibración del ácido ferúlico.....	19
5.3.2. Calibración del ácido cumárico.....	20
5.3.3. Calibración del ácido cafeico.....	21
5.4. Protocolo de solubilidad.....	22
6. Conclusiones.....	22
7. Bibliografía.....	23
8. Anexos.....	25

1. INTRODUCCIÓN

En 1998, Paul T. Anastas y John C. Warner definieron los 12 principios de la Química Verde o Química Sostenible, la cual se basa en el diseño de procesos y de productos químicos que reduzcan o eliminen el uso o generación de sustancias nocivas¹. En los últimos años este concepto ha ganado gran importancia por ser más respetuosa con el medio ambiente.²

Entre los 12 principios, cabe destacar el principio número 5 relativo a la reducción de sustancias auxiliares, utilizando disolventes seguros y procedentes de fuentes renovables en la medida de lo posible.

Actualmente, en la industria química se emplean disolventes orgánicos derivados del petróleo principalmente, de los cuales la mayoría son volátiles, tóxicos e inflamables. Por esto, las investigaciones se centran en el uso de disolventes verdes tales como el CO₂ supercrítico, los líquidos iónicos, los disolventes eutécticos profundos o los disolventes de origen renovable como una alternativa sostenible.^{3,4}

El CO₂ supercrítico es un disolvente inocuo, no inflamable y poco reactivo. Los líquidos iónicos son sales fundidas a temperatura ambiente que pueden usarse como disolventes y que presentan ventajas como su baja volatilidad, inflamabilidad, alta estabilidad y una alta conductividad. Debido a la baja biodegradabilidad de los líquidos iónicos y a su difícil síntesis, surgieron como una alternativa más sostenible los disolventes eutécticos profundos (DES), estos disolventes son líquidos obtenidos a partir de la mezcla de dos o más componentes en su punto eutéctico, siendo su punto de fusión inferior al de sus componentes puros. Aparte de los disolventes ya comentados, aquellos de origen renovable son los más similares a los disolventes convencionales, pero más sostenibles, con baja toxicidad y biodegradables. Entre los disolventes de origen renovable cabe destacar el lactato de etilo, la γ -valerolactona o el glicerol y sus derivados como el solketal, ésteres y éteres derivados de glicerol.

El uso de este tipo de disolventes es muy importante para los procesos de separación, extracción o procesamiento de biomasa, como medios de reacción^{3,5} así como para la solubilización de principios activos.^{3,5}

El presente trabajo se enmarca en el uso de disolventes derivados de glicerol y estudiará el uso de gliceril éteres como medios para la solubilización de compuestos fenólicos de interés farmacéutico y cosmético.

Los compuestos fenólicos son moléculas con uno o más grupos hidroxilo unidos a un anillo aromático, los cuales son principios activos de origen vegetal. Los grupos de fenoles más importantes son los flavonoides, los ácidos fenólicos y los polifenoles.

Los compuestos fenólicos se emplean dentro del ámbito cosmético y farmacológico, debido a sus propiedades antioxidantes,^{6,7} a su efecto protector frente a enfermedades cardiovasculares⁸ o su actividad anticancerígena.⁹

Entre los compuestos fenólicos destacan los ácidos hidroxicinámicos, los cuales son compuestos bioactivos, generalmente de uso dermatológico, que también poseen actividad antioxidante muy empleada para las industrias cosmética, farmacéutica y alimenticia.^{6,7}

En este trabajo se seleccionaron tres ácidos hidroxicinámicos para el estudio de solubilidades: el ácido caféico, el ácido cumárico y el ácido ferúlico (figura 1). Todos tienen la estructura común del ácido cinámico, pero difieren en los sustituyentes que tienen en el anillo.

El ácido cafeico tiene dos grupos hidroxilo en posición *orto* en el anillo bencénico, por lo que pueden formar puentes de hidrógeno intramoleculares. Lo mismo ocurre con el ácido ferúlico, el cual puede formar un enlace de hidrógeno intramolecular entre el grupo hidroxilo y el grupo metoxi vecinal. El ácido cumárico, con un grupo OH en posición *para*, no puede formar enlaces de hidrógeno intramoleculares, por lo que el grupo hidroxilo lo tiene libre para interactuar con el disolvente.

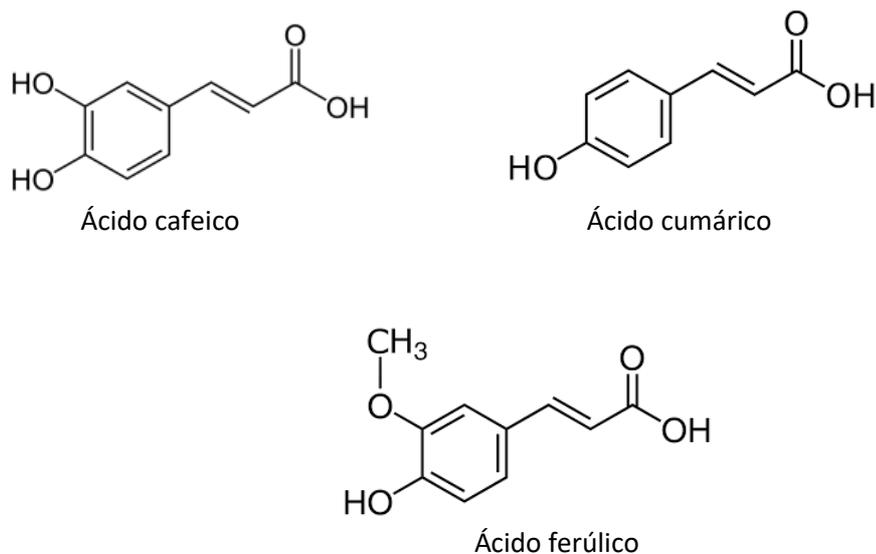


Figura 1: Ácidos hidroxicinámicos seleccionados para el estudio de solubilidad

En el grupo de investigación de Catálisis Heterogénea en Síntesis Orgánicas Selectivas (CHESO), donde he desarrollado el TFG, existe una línea de investigación dedicada al uso de derivados de glicerol como disolventes. El glicerol, así como sus derivados, tienen especial interés por ser inertes, inocuos, económicos y renovables. En la producción de biodiesel, el glicerol aparece como producto concomitante, representando un 10% de la producción total. Con el aumento exponencial en los últimos años del biodiesel la producción del glicerol se disparó¹⁰ y como consecuencia de este suceso, se comenzó a investigar en nuevos usos del mismo. Debido al exceso de producción del glicerol, el uso más interesante es emplear el glicerol y sus derivados como disolventes¹¹, ya que estos se emplean en grandes cantidades. Entre los distintos derivados de glicerol con interés como disolvente destacan los cetales, carbonato de glicerol, ésteres y éteres derivados del mismo. En concreto, el uso de éteres es interesante por su diversidad estructural y su relativa inercia química. Por ello el presente trabajo se centrará en el uso de estos derivados como disolventes.

2. ANTECEDENTES

Existen distintas aproximaciones para la síntesis de éteres derivados de glicerol. Las reacciones que parten de glicerol adolecen de presentar bajas selectividades por ello en general se prefiere abordar la síntesis de estos derivados a partir de moléculas plataforma derivadas de glicerol.³

Adoptando esta estrategia, en el grupo de investigación CHESO, se han optimizado la síntesis tanto de monoéteres como de diéteres derivados de glicerol. Así, comenzando con los monoéteres, optimizaron su síntesis empleando glicidol como compuesto de partida y utilizando catálisis ácida¹² o básica.¹³ Respecto a los diéteres, estudiaron la síntesis a partir de epiclorohidrina, midiendo y comparando sus propiedades fisicoquímicas con las de disolventes convencionales.¹⁴

Dada la experiencia sintética del grupo en este tipo de derivados de glicerol, y contando con la accesibilidad a muchos de ellos debido a este trabajo previo, se hizo una selección de distintos monoéteres y diéteres para emplearlos como disolventes para el estudio de solubilidad de compuestos hidroxicinámicos en el presente trabajo.^{14,15,16}

Como ya se ha comentado en la introducción, los compuestos fenólicos y en especial los ácidos hidroxicinámicos, se emplean en industria cosmética, alimenticia y farmacéutica por sus diferentes propiedades,^{5,7,8,9} por lo que resulta de gran interés su solubilización y en la bibliografía se recogen distintos trabajos sobre el tema que servirán de referencia para el presente TFG.

En general, estos ácidos son muy poco solubles en agua,¹⁷ y como se ha comentado, debido a sus propiedades surge el interés de estudiar su solubilidad en distintos medios para vehicularlos. Hay estudios en los que se ha estudiado el empleo de éteres de glicerol en mezclas con agua para mejorar la solubilidad de ácidos fenólicos como el ácido gálico observándose un efecto hidrotrópico dependiente de la naturaleza del sustituyente del éter de glicerol empleado.¹⁷

Si nos centramos exclusivamente en la solubilidad de los ácidos hidroxicinámicos que van a ser objeto de este estudio, las referencias bibliográficas son más bien escasas. Gurina et al.¹⁸ analizan la solubilidad de los ácidos hidroxicinámicos en CO₂ supercrítico. Se aprecia una relación entre la solubilidad y los codisolventes añadidos al CO₂ supercrítico, ya que al añadir un codisolvente la solubilidad de estos ácidos aumenta.

En los trabajos de Shakeel et al.^{19,20} se describe un protocolo para la medida de solubilidades del ácido ferúlico en distintos disolventes, donde las muestras se preparan por triplicado y se agitan en vórtex antes de pasarlas a una agitación orbital con una velocidad de 100 rpm y un tiempo de equilibrado de 72h. Tras dejarlas reposar durante 24h se toma el sobrenadante, se diluye y se analiza en HPLC-UV a una longitud de onda de 322 nm.

En estos artículos se utilizan varios disolventes puros como agua, metanol, etanol, PEG-400, DMSO, etc. y en diferentes mezclas binarias de PEG-400 + agua, y se estudian las solubilidades en un rango de temperaturas, entre 298 a 318 K. De todos los disolventes analizados, el ácido ferúlico presenta mayor solubilidad en el disolvente PEG-400 puro.

En los artículos de Wenqin Ji et al.^{21,22} se emplea un método gravimétrico para determinar la solubilidad del ácido *p*-cumárico y del ácido cafeico. Las muestras saturadas se colocan en una mesa de agitación con un baño de agua a temperatura constante durante al menos 72h. Se deja reposar un mínimo de 12h y se toma el sobrenadante, se filtra a vacío y el filtrado se vierte en una placa de evaporación para posteriormente pesar la placa en una balanza analítica.

Las solubilidades se midieron en un rango de temperatura de 293 a 333 K, y utilizando tanto disolventes puros como metanol, etanol, propanol, n-butanol, etc. como mezclas de agua +

etanol, siendo el etanol el disolvente que presenta mejores resultados de solubilidades para estos ácidos.

Como se ve, la mayor parte de las referencias acerca de la solubilidad de los ácidos hidroxicinámicos, que ya de por sí son escasas, se centran en el uso de disolventes orgánicos convencionales. Este trabajo se planteó para estudiar una alternativa para la solubilidad de estos compuestos empleando disolventes de origen renovable derivados del glicerol. Así pues, se estudiarán las solubilidades de tres ácidos hidroxicinámicos en los monoéteres y diéteres recogidos en la figura 4, cuyas estructuras y propiedades físicas (polaridad, capacidad de formar enlaces de hidrógeno, hidrofobicidad) son diferentes. Así, la solubilidad en estos disolventes alternativos se podrá comparar con los datos de solubilidad en disolventes convencionales que se han recogido en estos Antecedentes.

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es el estudio de la solubilidad de tres ácidos hidroxicinámicos: ácido cumárico, ácido cafeico y ácido ferúlico en monoéteres y diéteres de glicerol con distintos sustituyentes (Me, Et, Bu, ⁱPr y trifluoroetilo).

Se disponía de casi todos los derivados de glicerol, pero para poder completar el estudio propuesto, se planteó la síntesis de dos de los derivados, el monoéter **3i00** y el triéter **111**.

Con los datos de solubilidad que se obtengan, se pretende:

- Estudiar el efecto de la naturaleza del soluto: estructura de los ácidos hidroxicinámicos.
- Estudiar el efecto de la naturaleza de los disolventes: la estructura del éter derivado de glicerol (número y naturaleza de los sustituyentes).
- Comparar la solubilidad con la obtenida en disolventes convencionales.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Síntesis de disolventes

En este estudio se sintetizaron dos disolventes, el monoéter **3i00** y el triéter **111**. El resto de los disolventes estaban preparados por el grupo de investigación.

Para la síntesis se siguió la metodología optimizada por Alejandro Leal en su tesis doctoral.²³

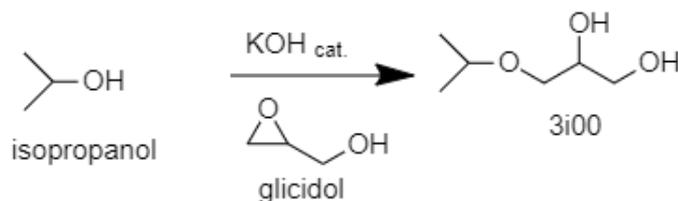


Figura 2: Reacción de la síntesis del disolvente **3i00**

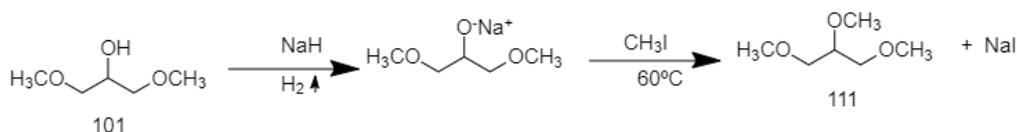


Figura 3: Reacción de la síntesis del disolvente **111**

El procedimiento para la síntesis y purificación de los compuestos se recoge en la Parte Experimental.

4.2. Puesta a punto del protocolo de medida de las solubilidades

Para la determinación de solubilidades resulta de vital importancia establecer un protocolo que sea reproducible y fiable. Este protocolo debe incluir, por una parte, la forma de conseguir las disoluciones saturadas, y, por otra, la forma de cuantificar los resultados obtenidos.

1) Cuantificación de resultados

Para la determinación de las concentraciones de los distintos ácidos en las disoluciones se utilizó el análisis por HPLC de las muestras siguiendo el protocolo puesto a punto por Andrea Muñiz en su Trabajo de Fin de Grado.²⁴ Empleamos fase reversa en HPLC y mezcla de dos eluyentes: agua:metanol 60:40 para los ácidos cafeico y *p*-cumárico y agua:acetonitrilo 70:30 para el ácido ferúlico.

La detección de los productos se lleva a cabo mediante un detector UV-VIS con array de fotodiodos (PDA), que permite registrar el espectro completo (entre 200 y 400 nm) de los picos eluidos. Para la cuantificación de los ácidos en las disoluciones se llevó a cabo un calibrado; para ello se prepararon disoluciones de los tres ácidos hidroxicinámicos en metanol en el rango de concentración de 0,02 a 0,5 mg/mL. Los datos relativos a la calibración y las rectas de calibrado se recogen en la parte experimental.

2) Protocolo de solubilidad

Este protocolo se estudió para los tres ácidos hidroxicinámicos, preparando para cada uno de ellos las muestras por triplicado para minimizar cualquier error durante el procedimiento, empleando PEG-400 como disolvente de referencia.

Además de fijar la temperatura a la que se van a realizar las medidas, que en nuestro caso será de 298K, es fundamental el método de agitación seleccionado y el tiempo de equilibrado de las muestras para asegurar, en todos los casos, la obtención de disoluciones saturadas.

Para optimizar el protocolo de solubilidad se comparó la agitación magnética y la orbital a distintos tiempos (24, 48 y 72 horas). Los datos se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1: Valores de solubilidad de los distintos ácidos en PEG-400: estudio de la influencia del tiempo y método de agitación.

		Solubilidades en mg/mL	
Ácido	Tiempo	Agitación magnética	Agitación orbital
Ferúlico	24 h	197,1	175,6
	48 h	158,1	175,8
	72 h	170,3	181,1
Cafeico	24 h	124,5	121,48
	48 h	128,9	119,4
	72 h	131,9	98,3
Cumárico	24 h	207,8	206,4
	48 h	201,3	216,8
	72 h	200,5	198,1

Aunque no se observaron grandes diferencias, se eligió la agitación orbital a una temperatura de 298 K y un tiempo de equilibrado de 72 h, por un lado, por ser más reproducible y por otro por ser lo más similar a lo descrito en la literatura para poder comparar finalmente nuestros valores con los descritos.

Este protocolo será el que se utilice para estudiar la solubilidad de los tres ácidos hidroxicinámicos en los disolventes derivados de glicerol elegidos para este estudio.

Por último, para la confirmación de la composición de las disoluciones saturadas se llevaron a cabo análisis de las mismas por ^1H -RMN en d^6 -DMSO.

4.3. Medidas de solubilidades

Los disolventes seleccionados para este estudio son éteres derivados de glicerol, los cuales se caracterizan por ser disolventes inertes, inocuos²⁵ y renovables. Para el estudio de solubilidades realizado en este TFG se consideró el propio glicerol, así como monoéteres, diéteres derivados del mismo y un triéter (figura 4).

La elección de los derivados de glicerol como disolventes se debe no solo a sus características como disolventes de origen renovable, sino también a que presentan una alta variedad estructural. Esta diversidad se refleja en una variabilidad de algunas de sus propiedades físicas que podrían estar relacionadas con la solubilidad, como la hidrofobicidad y el factor hidrofílico. Por lo tanto, estas características se recogen también en las tablas de resultados.

La caracterización por ^1H -RMN de estos disolventes se encuentra en los Anexos.

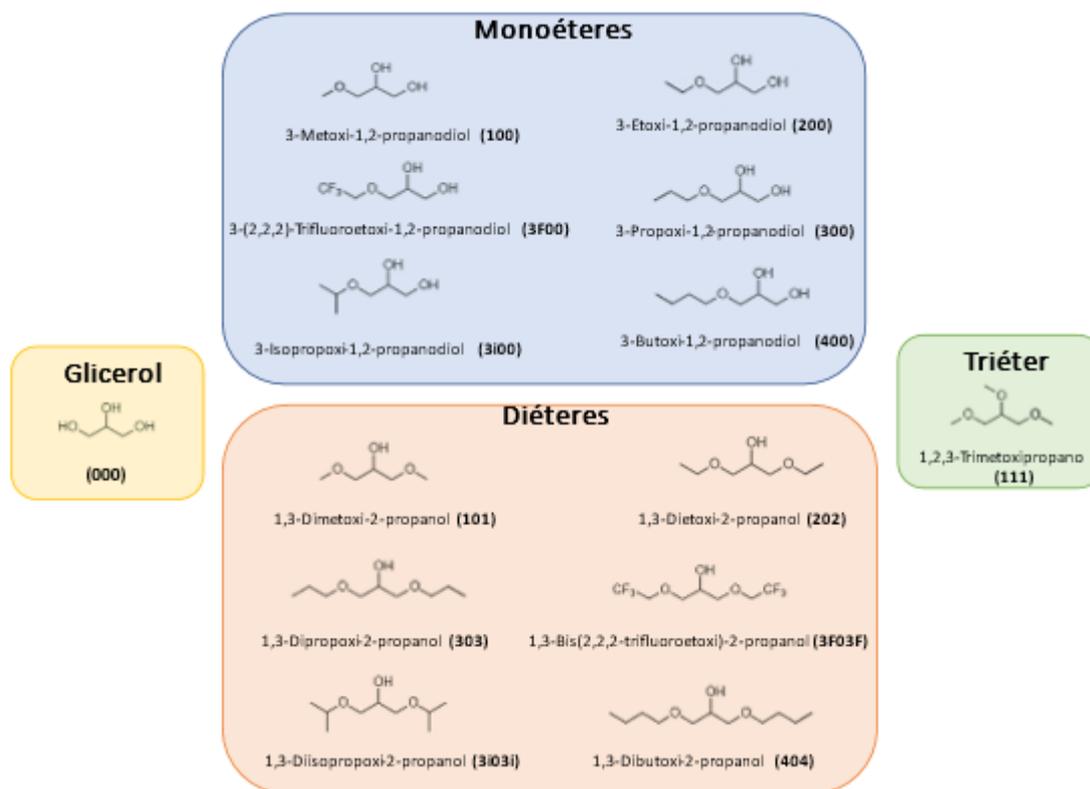


Figura 4: disolventes utilizados en este trabajo

La solubilidad de los ácidos ferúlico, cumárico y cafeico en los distintos derivados de glicerol se determinó aplicando el protocolo de solubilidad citado. A continuación, se van a recoger los datos de solubilidad observados para cada uno de los ácidos con los distintos disolventes. Nos referiremos a los disolventes con la nomenclatura recogida en la figura, que especifica si son monoéteres o diéteres, y el número de carbonos de las cadenas alquílicas del sustituyente.

Los resultados se presentan agrupados por familias de disolventes comenzando por los monoéteres, siguiendo con los diéteres y haciendo una mención especial a la familia de éteres metílicos derivados de glicerol 000-100-101-111.

4.3.1. Monoéteres

En este trabajo se ha estudiado la solubilidad de los ácidos hidroxicinámicos en seis monoéteres distintos. Los disolventes empleados van aumentando la longitud de la cadena alquílica (100<200<300<400). También se ha utilizado un disolvente con cadena ramificada como en el 3i00 y otro con características especiales por la presencia de átomos de flúor del sustituyente, como el 3F00, que es más polar ya que es capaz de dar enlaces de hidrógeno pero también es más hidrófobo.

Como propiedades representativas de la hidrofobicidad de los disolventes se consideran tanto el logP como el factor hidrofílico (Hy). El coeficiente de reparto octanol/agua o log P es un parámetro cuantitativo que representa la solubilidad relativa de una sustancia determinada en un sistema compuesto por dos fases inmiscibles entre sí. Es una medida de la hidrofobicidad de

una sustancia mientras que el factor hidrofílico está inversamente correlacionado con la hidrofobia. Tanto los valores de log P como del factor hidrofílico para los disolventes ensayados están recogidos en la tesis doctoral de Alejandro Leal.²³

Tabla 2: Valores de solubilidad (mg/mL), logP y factor hidrofílico en los monoéteres estudiados

disolvente	Log P	factor hidrofílico	solubilidad ferúlico (mg/mL)	solubilidad cumárico (mg/mL)	solubilidad cafeico (mg/mL)
000	-1,76	2,5	10,7	19,8	12,7
100	-1	1,118	103,4	141,7	75,7
200	-0,651	0,964	76,7	136,6	61,9
300	-0,127	0,843	64,4	112,8	44,5
3i00	-0,273	0,843	74,2	112,4	45,8
3F00	0,008	0,924	18,6	17,2	5,5
400	0,329	0,743	56,8	93,1	33,5

A la vista de los valores de solubilidad podemos observar que el ácido cumárico es el ácido hidroxicinámico más soluble de los tres estudiados. Esto podría deberse a una diferencia estructural entre los ácidos que ya se ha citado anteriormente: la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular en los ácidos ferúlico y cafeico, con dos sustituyentes vecinales, hacen que estos solutos tengan una interacción menor con el disolvente que el ácido cumárico, y, por tanto, su solubilidad sería también menor. En los tres casos, la solubilidad del ácido disminuye al aumentar la longitud de cadena del sustituyente en el éter de glicerol utilizado como disolvente.

Dentro de una serie homóloga las solubilidades disminuyen al aumentar la longitud del sustituyente y, por tanto, al aumentar la hidrofobicidad: 100>200=3i00>300>400.

La excepción a esta tendencia se da con la presencia de flúor en la estructura del disolvente: se observa que la solubilidad en el disolvente **3F00** es mucho menor que su homólogo sin átomos de flúor **200**. El disolvente **3F00** presenta propiedades atípicas comparado con disolventes orgánicos convencionales, al tratarse de un compuesto capaz de dar enlaces de hidrógeno, es un disolvente polar, sin embargo, es más hidrófobo que su homólogo **200**. Estas peculiaridades parecen no ser idóneas para la solubilización de los ácidos hidroxicinámicos seleccionados, tal y como muestran los bajos valores de solubilidad observados.

Respecto al glicerol, observamos que las solubilidades de los solutos en este disolvente son muy bajas, inferiores a las de los monoéteres. El glicerol es un disolvente muy hidrofílico, y al igual que ocurre con el disolvente **3F00**, la solubilidad es muy pequeña. Parece ser que ni la hidrofilia muy alta ni la hidrofobia muy alta son buenas para la solubilización de estos ácidos hidroxicinámicos, por lo que el comportamiento tanto de glicerol como del disolvente fluorado es siempre atípico.

Representamos las solubilidades frente al log P y al factor hidrofílico para ver más fácilmente si existe una relación entre los parámetros.

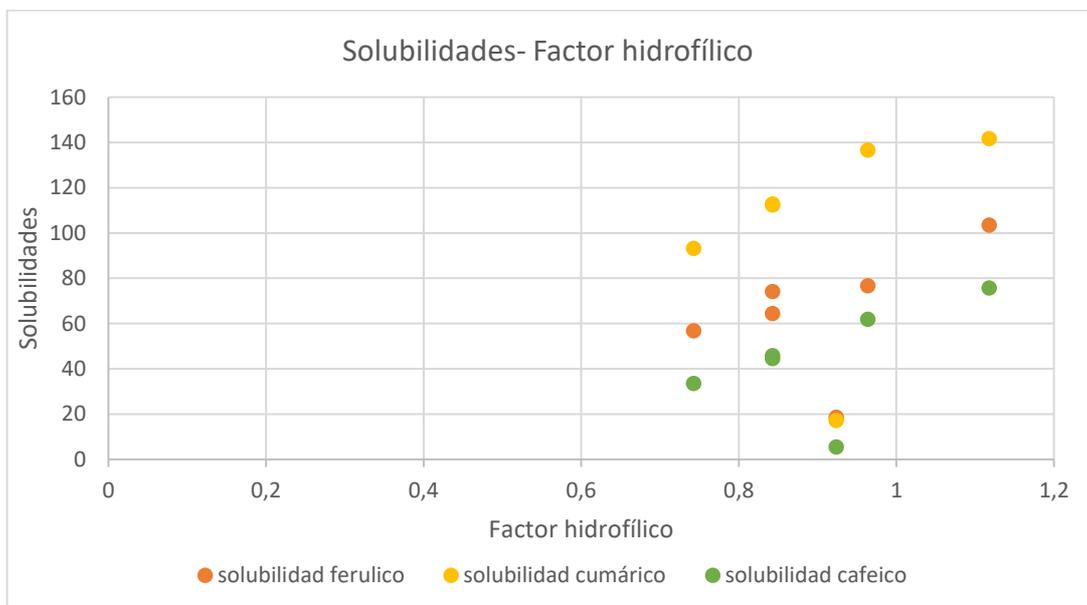
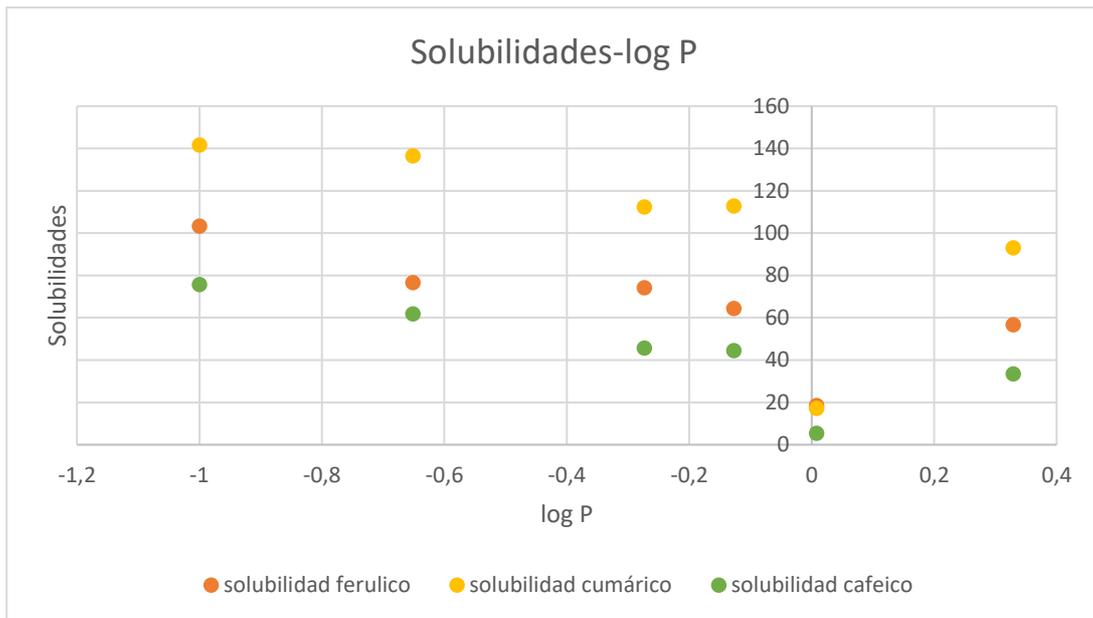


Figura 5: Gráficas solubilidades vs. log P y solubilidades vs. factor hidrofílico para los monoésteres

En las gráficas podemos ver que parece existir una relación entre la solubilidad de los ácidos hidroxicinámicos y el carácter hidrofóbico del disolvente. La hidrofobia crece al aumentar la longitud de la cadena del disolvente mientras que la solubilidad va disminuyendo.

De igual modo, quitando los datos discordantes del glicerol y los disolventes fluorados, la solubilidad aumenta al aumentar el factor hidrofílico del disolvente. Es decir, ambos factores (Log P y factor hidrofílico) se modifican con la misma tendencia respecto a la solubilidad en los disolventes estudiados: cuando sube la hidrofobia, también baja el factor hidrofílico, y entonces baja la solubilidad.

4.3.2. Diéteres

Los diéteres empleados en este trabajo son los derivados de los monoéteres anteriormente ensayados con igual sustitución en la posición 1 y 3 del esqueleto de glicerol. Estos disolventes van aumentando la longitud de su cadena alquílica (101<202<303<404), y también en este apartado utilizamos un disolvente de cadena ramificada como el 3i03i y otro con características especiales como es el caso del 3F03F, para poder comparar con los monoéteres.

La siguiente tabla recoge los valores de solubilidad para cada uno de los ácidos en los diéteres seleccionados, junto con los datos de hidrofobicidad y factor hidrofílico de los disolventes.

Tabla 3: Valores de solubilidad, logP y factor hidrofílico en los diéteres estudiados

disolvente	Log P	factor hidrofílico	solubilidad ferúlico (mg/mL)	solubilidad cumárico (mg/mL)	solubilidad cafeico (mg/mL)
101	-0,591	0,079	127,7	177	81,1
202	0,107	-0,065	64,3	120	34,1
303	1,154	-0,164	36	74,6	17,2
3i03i	0,862	-0,164	49,05	85,7	25,1
3F03F	1,424	0,008	4,8	2,7	0,3
404	2,066	-0,236	25,5	49,3	11,2

En el caso de los diéteres, si comparamos las solubilidades de los tres ácidos hidroxicinámicos, se observa que el ácido *p*-cumárico es el más soluble de los tres, al igual que ocurría con los monoéteres. Si comparamos entre los disolventes, vemos que el **101** es el mejor entre los seis diéteres estudiados, mientras que, de nuevo, en el disolvente que contiene sustituyentes fluorados, **3F03F**, la solubilidad de los tres ácidos es muy pequeña. La tendencia parece ser la misma que en el caso de los monoéteres, los disolventes con cadenas más largas, que son más hidrófobos (y con menor factor hidrofílico), dan lugar a solubilidades menores.

Al comparar entre monoéteres y diéteres análogos, se observa que las solubilidades de los diéteres son, en todos los casos, menores que la observada en el caso de los monoéteres, lo que resulta coherente con las observaciones anteriores porque son compuestos más hidrófobos (y con menor factor hidrofílico). Sin embargo, hay una excepción destacada: el caso del diéter **101**, en el cual aumenta la solubilidad de los tres ácidos estudiados respecto al monoéter análogo **100** a pesar de su mayor carácter hidrófobo, siendo además el diéter **101** el mejor de los disolventes ensayados para todos los ácidos.

Al igual que en el caso de los monoéteres, hacemos la representación de la solubilidad vs. log P (figura 6) para ver si existe una relación entre la hidrofobia de los disolventes y la solubilidad de los ácidos.

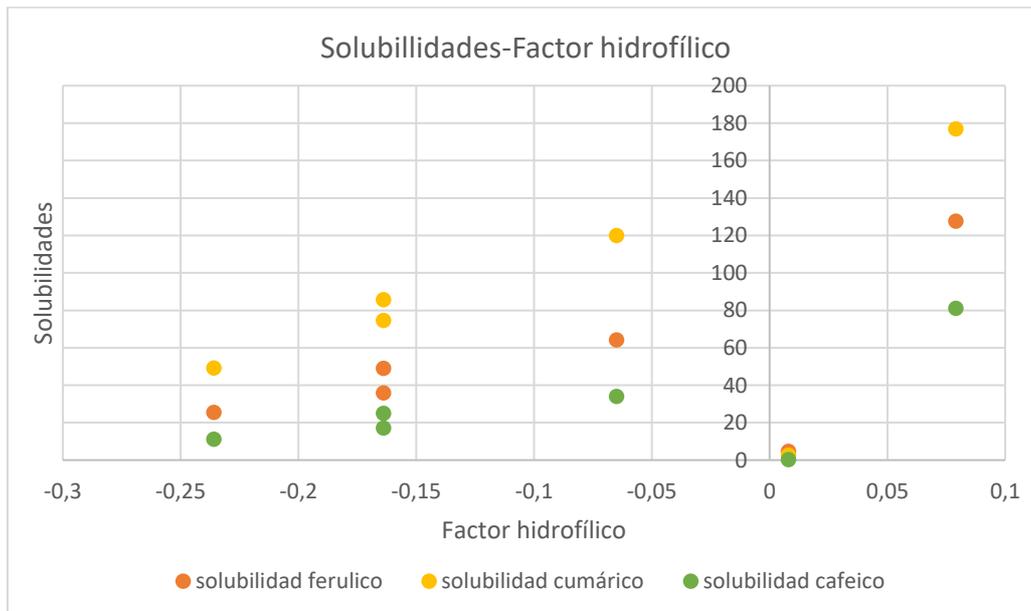
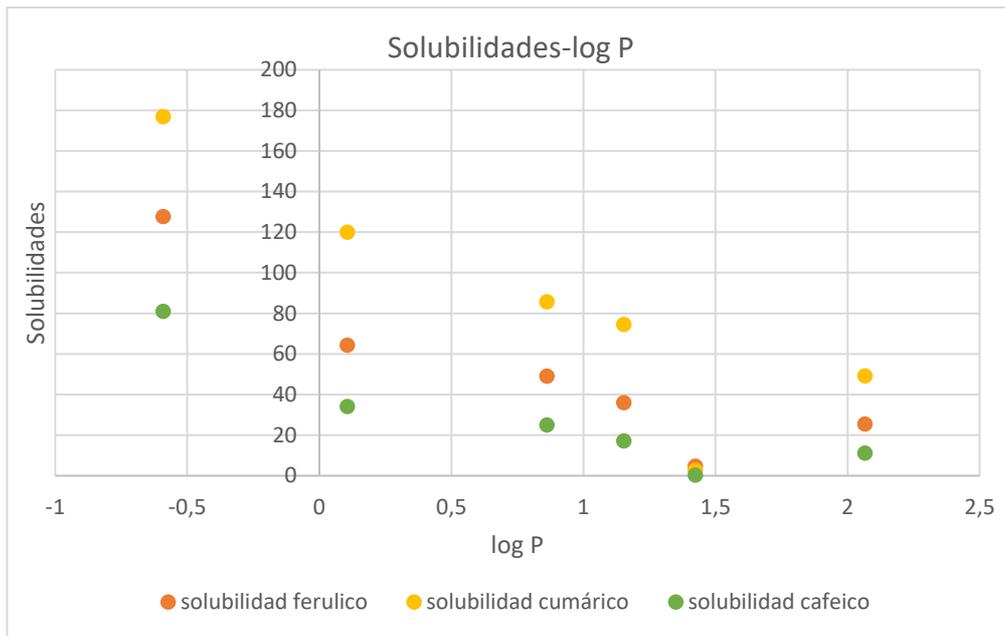


Figura 6: gráficas solubilidades vs. log P y solubilidades vs. factor hidrofílico para los diéteres

En las gráficas observamos que los diéteres tienen un mayor carácter hidrofóbico que los monoéteres, pero la solubilidad sigue la misma tendencia, disminuyendo conforme aumenta la longitud de la cadena del disolvente y por tanto su log P o carácter hidrofóbico.

En cuanto al factor hidrofílico, también la tendencia es la misma que en los monoéteres: cuanto mayor es el factor, mayor es la solubilidad. Es de destacar que de todos los diéteres, el único que tiene valor positivo en el factor hidrofílico es el **101**.

4.3.3. Familia del 000-100-101-111

Como se ha expuesto en los apartados anteriores, se observó el peculiar comportamiento del diéter **101** respecto al monoéter **100**, ya que las solubilidades en el diéter aumentaban respecto al monoéter, siguiendo una tendencia inversa a la observada en el resto de los disolventes estudiados, donde la solubilidad disminuye al aumentar la sustitución (y, por tanto, la hidrofobicidad).

En vista de este hecho se decidió ampliar el estudio de solubilidad de los tres ácidos en el triéter **111**, para determinar la influencia del grupo OH del diéter en las solubilidades observadas en este disolvente. De este modo, partiendo de glicerol como molécula no sustituida y cada uno de los éteres derivados, **100**, **101** y **111**, se puede llevar a cabo un estudio de la influencia del número de sustituyentes en la molécula de glicerol sobre las solubilidades observadas, ver si existe alguna relación con la hidrofobicidad y el factor hidrofílico y tratar de explicar el peculiar comportamiento observado en el disolvente **101**.

Tabla 4: Valores de solubilidades de los ácidos hidroxicinámicos elegidos para la familia 000-100-101-111

Disolvente	glicerol	100	101	111
logP	-1,76	-1	-0,591	-0,183
Hy	2,5	1,118	0,079	-0,636
solubilidad ácido ferúlico (mg/mL)	10,7	103,4	127,7	129,6
solubilidad ácido cumárico (mg/mL)	19,8	141,7	177	109,6
solubilidad ácido cafeico (mg/mL)	12,7	75,7	81,1	32,5

Como es evidente, la hidrofobicidad de los cuatro disolventes aumenta con el grado de sustitución. Sin embargo, en ningún caso se observa que la solubilidad disminuya al aumentar la hidrofobicidad. Por tanto, las conclusiones que hemos extraído en los apartados anteriores podrían no ser válidas en esta familia de disolventes, que tienen un grado de funcionalización muy alto, pero con cadenas alquílicas pequeñas, y por tanto incluso el triéter **111** es menos hidrófobo que algunos monoéteres ensayados.

Al comparar los valores de solubilidad dentro de la familia de derivados 000-100-101-111, observamos que los tres ácidos no se comportan igual. En la figura 7 se recoge la comparativa de la solubilidad de los tres solutos en los cuatro disolventes.

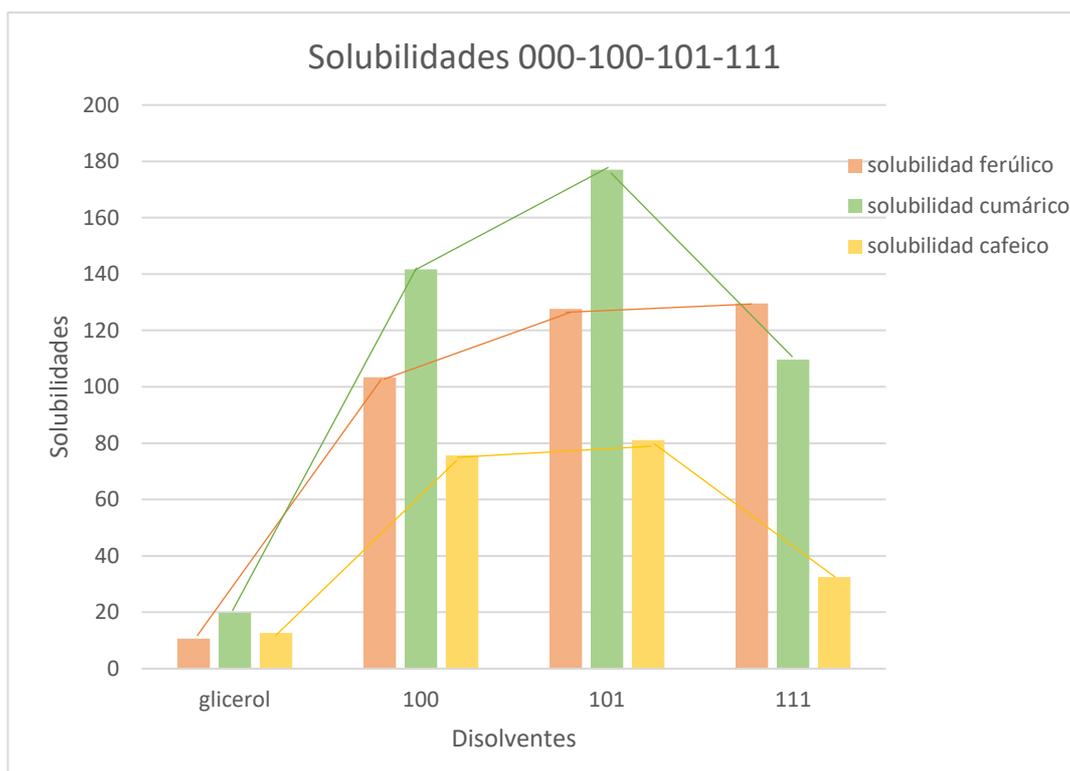


Figura 7: gráfica de las solubilidades de los ácidos estudiados en los disolventes 000-100-101-111

Tanto en el caso del ácido cumárico como el cafeico, incrementando el número de metilos al pasar de glicerol al monoéter y luego al diéter, aumenta la solubilidad de los tres ácidos, alcanzándose el máximo con el disolvente **101** (1,3-dimetoxi-2-propanol), mientras que la solubilidad disminuye bruscamente en el triéter (figura 7). Esto parece indicar que, para estos dos ácidos, es importante la existencia de algún grupo hidroxilo en el derivado de glicerol capaz de formar enlace de hidrógeno con los solutos. En el caso del ácido cumárico, es evidente que su OH fenólico libre va a jugar un papel importante en la solubilidad (como hemos dicho, probablemente por eso es el más soluble de los tres solutos), y es lógico pensar que interaccionará en mayor medida con un disolvente que tenga un OH libre capaz de formar enlaces de hidrógeno. En cuanto al ácido cafeico, el disolvente tiene que poder competir para romper el enlace de hidrógeno intramolecular del soluto, por lo tanto, también necesita tener un OH libre en su estructura.

En el caso del ácido ferúlico, sin embargo, la ausencia de grupo hidroxilo no disminuye la solubilidad en **111** comparada con **101**: es similar o incluso un poco más alta. Es posible que en la solubilidad de este compuesto jueguen un papel más importante otras interacciones soluto-disolvente como las fuerzas de Van der Waals o las interacciones dipolo-dipolo. Este hecho ya fue descrito en estudios de solubilidad del ácido ferúlico en disolventes convencionales donde este parámetro se veía incrementado en disolventes como dimetilsulfóxido frente a alcoholes como metanol o etanol.²⁰

Por otra parte, en cuanto a la solubilización de todos los ácidos, destaca el comportamiento atípico, como ya se ha mencionado en el apartado anterior, del diéter **101**. Independientemente del tipo de interacción soluto-disolvente para cada una de las combinaciones estudiadas, es

evidente que este compuesto tiene unas características que favorecen este tipo de interacciones en todos los casos.

Para poder explicar este comportamiento sería necesario realizar estudios teóricos que permitan representar las interacciones soluto-soluto, soluto-disolvente, así como disolvente-disolvente, y que exceden de este TFG.

4.4. Comparación de solubilidades

Para concluir, se llevó a cabo un estudio comparativo de las solubilidades determinadas en este trabajo con resultados previos descritos en la bibliografía para determinar si los disolventes derivados de glicerol podrían considerarse candidatos adecuados para la sustitución de disolventes convencionales en este campo.

Para poder comparar las solubilidades obtenidas con las descritas en la literatura es necesario expresar las solubilidades en fracciones molares. Para ello se hizo una determinación de las mismas por H^1 -RMN de las disoluciones saturadas de cada ácido en cada uno de los disolventes, por integración de una señal característica de los ácidos y una del disolvente derivado de glicerol. A modo de ejemplo, se recogen en los anexos, los H^1 -RMN de los tres ácidos en el disolvente **100** con la indicación de las señales a partir de las cuales se calculan las fracciones molares.

Tabla 5: solubilidades expresadas en fracciones molares

		Fracciones molares*		
		Ferúlico χ (RMN)	Cumárico χ (RMN)	Cafeico χ (RMN)
Disolventes	PEG-400	0,3367	0,4149	0,2725
	Glicerol	0,0151	0,0076	0,0050
	100	0,0559	0,0976	0,0519
	200	0,0587	0,0900	0,0459
	300	0,0538	0,0826	0,0345
	400	0,0442	0,0763	0,0297
	3F00	0,0173	0,0144	0,0043
	3i00	0,0526	0,0857	0,0391
	101	0,0907	0,1337	0,0637
	202	0,0629	0,1066	0,0273
	303	0,0380	0,0783	0,0200
	3F03F	0,0088	0,0094	0,00038
	3i03i	0,0576	0,0853	0,0193
	404	0,0299	0,0558	0,0113
111	0,0658	0,0889	0,0465	

*datos de solubilidad a 298K

En la bibliografía se recogen las siguientes fracciones molares para los ácidos estudiados en disolventes convencionales:^{17 21 22}

Tabla 6: datos de solubilidades de los ácidos hidroxicinámicos estudiados en disolventes convencionales

		Fracciones molares		
		Ferúlico	Cumárico	Cafeico
Disolventes	Agua	0,0000489		
	Etanol	0,0241	0,0456	0,01843
	Etilenglicol	0,0207		
	Propilenglicol	0,0263		
	PEG-400	0,154		
	DMSO	0,0526		
	Metanol	0,0249	0,0395	0,01778

De la comparación de los datos recogidos en las tablas 5 y 6, se puede concluir que exceptuando la solubilidad en PEG, las solubilidades medidas en este trabajo de fin de grado usando éteres derivados de glicerol (salvo para los disolventes fluorados) son superiores a cualquier solubilidad descrita en la literatura para disolventes convencionales de similares características como etanol, etilenglicol o propilenglicol. Por ello, los disolventes derivados de glicerol podrían considerarse buenos candidatos para sustituir a los disolventes convencionales en este campo.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Síntesis de disolventes

5.1.1. Síntesis del disolvente 3i00

La síntesis de este disolvente se llevó a cabo en un reactor de 2 L de capacidad al que añadimos 34 gramos de KOH (0,60 mol), 100 ml de isopropanol y se mantiene a 65°C y con agitación mecánica hasta total disolución de la base. A continuación, y con la ayuda de un embudo de adición se añaden lentamente 80 ml de glicidol (1,19 mol) diluidos en 350 ml de isopropanol. El tiempo de reacción es de 90 minutos. Finalizado este tiempo se toma una muestra de unos mililitros, se neutraliza con unas gotas de HCl 37% y se diluye con metanol. Se pincha en el cromatógrafo de gases para comprobar si la reacción ha terminado (desaparición del producto de partida) y si se ha formado el producto deseado.

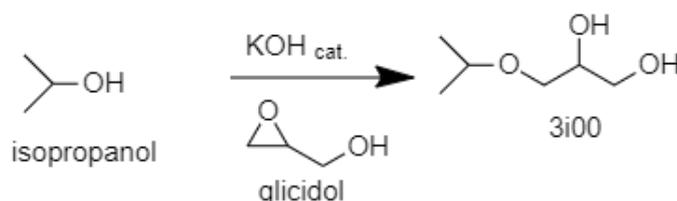


Figura 8: Reacción de la síntesis del disolvente 3i00

Una vez terminada la reacción, se neutraliza la disolución con unos 40 ml de HCl (37%) y se filtra a vacío para eliminar la sal, KCl, que se ha formado.

El filtrado se lleva al rotavapor para eliminar el isopropanol que queda.

Tras evaporar en el rotavapor, el producto se purifica mediante destilación a vacío. El destilado del producto comienza a los 120-125°C a 3 mbar de presión.

El rendimiento del producto aislado es de 24%.

El producto se caracteriza por RMN.

5.1.2. Síntesis del disolvente 111

El triéter **111** se sintetiza a partir del diéter simétrico **101**, para lo cual se diluye 30 mL del diéter 101 (0,25 mol) en 10 mL de tetrahidrofurano y se añaden 7 gramos de hidruro de sodio (0,29 mol) para formar el alcóxido. Tras la formación del alcóxido se añaden 53 gramos de yoduro de metilo (0,37 mol). La reacción se mantiene a 60°C durante 30 minutos para la formación del triéter **111**.

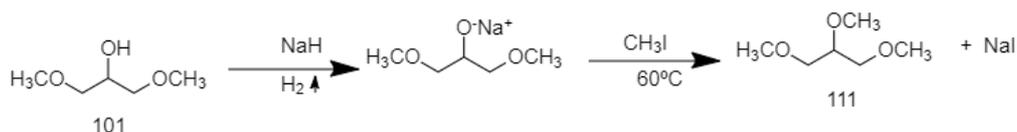


Figura 9: Reacción de la síntesis del disolvente **111**

Una vez finalizada la reacción, se vierte el crudo de reacción sobre agua fría para destruir el exceso de hidruro y para eliminar el yodo formado se lava el crudo con una disolución acuosa de tiosulfato. Posteriormente se extrae el producto 3x 60 mL éter.

La purificación se hizo por destilación a vacío controlado para evitar la formación de espumas. El seguimiento de la reacción y purificación se hizo por cromatografía de gases.

El rendimiento de producto aislado es del 33,5%.

5.2. Determinación de resultados por HPLC

Las medidas de solubilidad se realizaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa, con detector fotodiodo array ultravioleta.

Se utilizó un HPLC modelo Waters 2690 con desgasificador JASCO DG-2080-53 y detector Waters 2996 Photodiode Array.



Figura 10: HPLC modelo Waters 2690 con desgasificador JASCO DG-2080-53 3-Line Degasser y detector Waters 2996 Photodiode Array

Las condiciones de elución y detección para cada ácido se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 7: condiciones de análisis por HPLC de los ácidos hidroxicinámicos escogidos

	Eluyente	Proporción eluyente	Flujo	Longitud de onda de detección
Ácido ferúlico	Agua acidificada/ Acetonitrilo	70/30	1 mL/min	324 nm
Ácido cumárico	Agua acidificada/Metanol	60/40	1 mL/min	311 nm
Ácido cafeico	Agua acidificada/Metanol	60/40	1 mL/min	324 nm

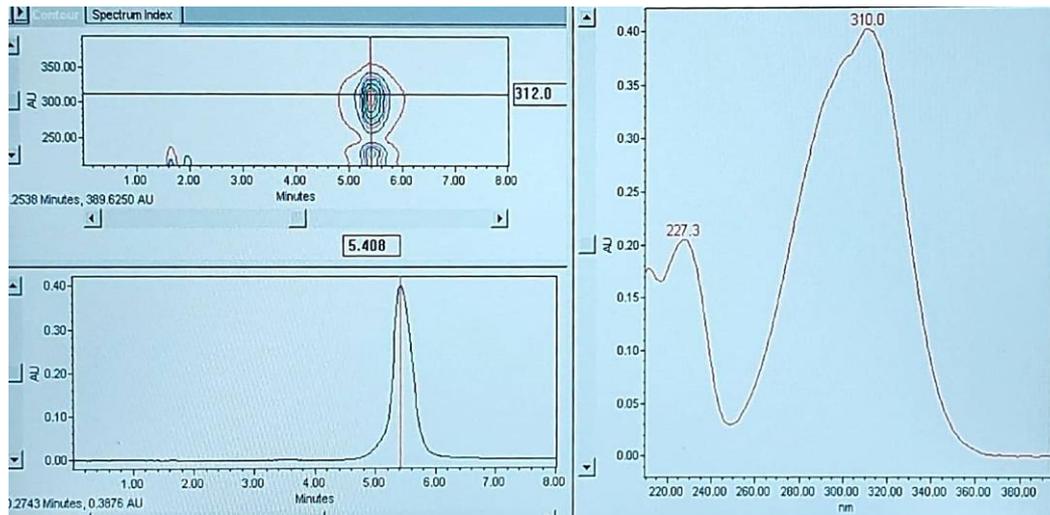


Figura 11: Cromatograma del ácido *p*-cumárico

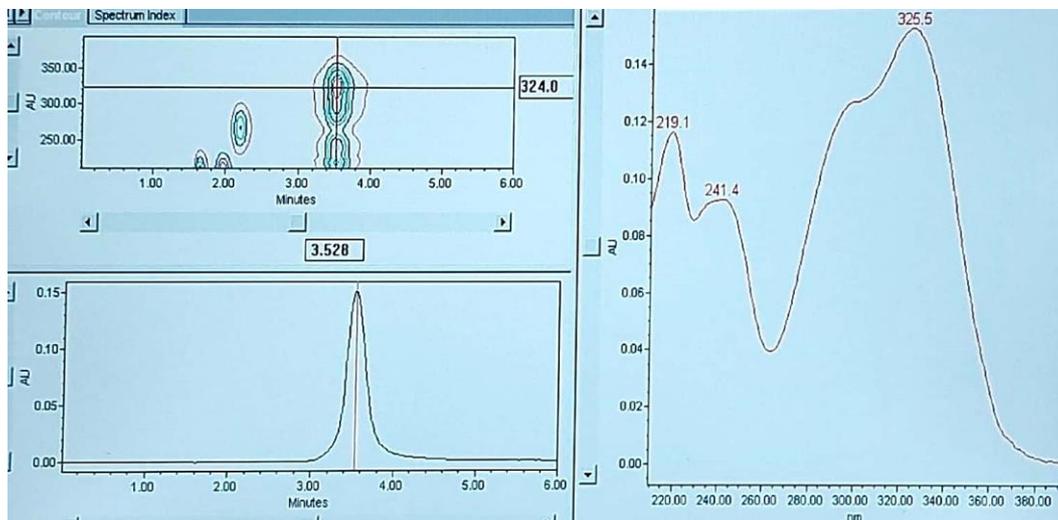


Figura 12: Cromatograma del ácido cafeico

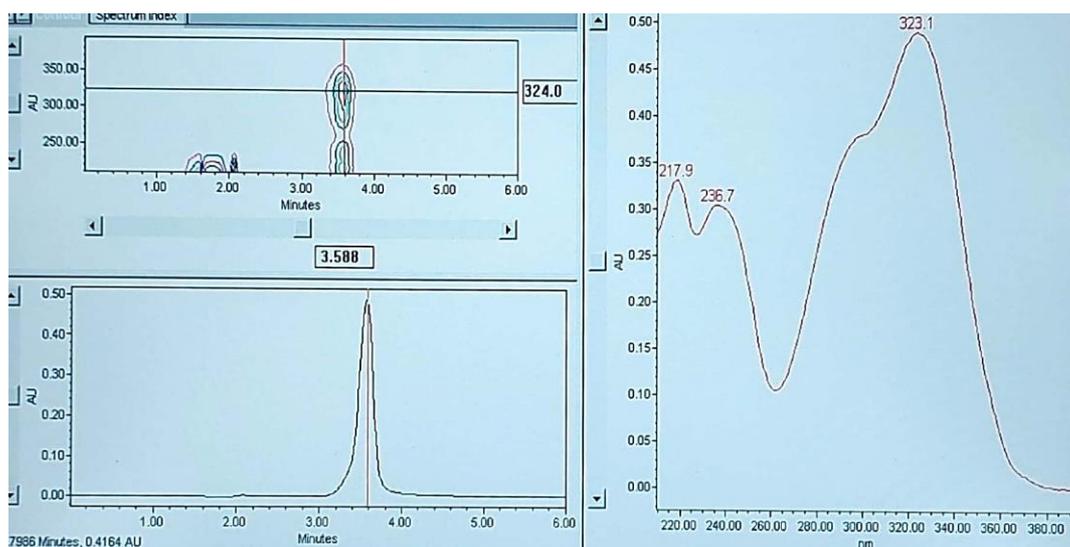


Figura 13: Cromatograma del ácido ferúlico

5.3. Calibrados

Para hacer los calibrados se prepara una disolución madre de concentración 1 mg/mL de cada ácido en metanol. A partir de estas, preparamos varias disoluciones de menor concentración que se analizarán por HPLC.

Previamente a pinchar las muestras, las disoluciones se sonicán durante cinco minutos para evitar la formación de agregados de los ácidos y asegurar picos simétricos en los cromatogramas.

En todas las muestras el volumen inyectado en el HPLC fue de 10 µL. Cada muestra se analizó 4 veces.

A continuación se recogen las tablas con los datos de concentración de ácido en las disoluciones analizadas y las respuestas del cromatógrafo.

5.3.1. Calibración del ácido ferúlico

Tabla 8: Datos de las áreas para la calibración del ácido ferúlico

Disoluciones	mg inyectados	Área de pico	% desviación
0,02 mg/mL	0,0002	940213	-1,6
		946513	-1,0
		971624	1,7
		964263	0,9
0,05 mg/mL	0,0005	2776196	0,5
		2722734	-1,5
		2773077	0,4
		2781008	0,6
0,07 mg/mL	0,0007	3961325	0,0
		3983746	0,6
		3986227	0,6
		3914202	-1,2
0,1 mg/mL	0,001	5543362	-0,9
		5541348	-1,0
		5634375	0,7
		5660825	1,2
0,2 mg/mL	0,002	10940889	-0,9
		11071651	0,3
		11107308	0,6
		11044937	0,0
0,35 mg/mL	0,0035	19432381	0,4
		19358447	0,0
		19302697	-0,3
		19313321	-0,2
0,5 mg/mL	0,005	28607573	1,1
		28353711	0,2

		28085644	-0,7
		28092434	-0,7

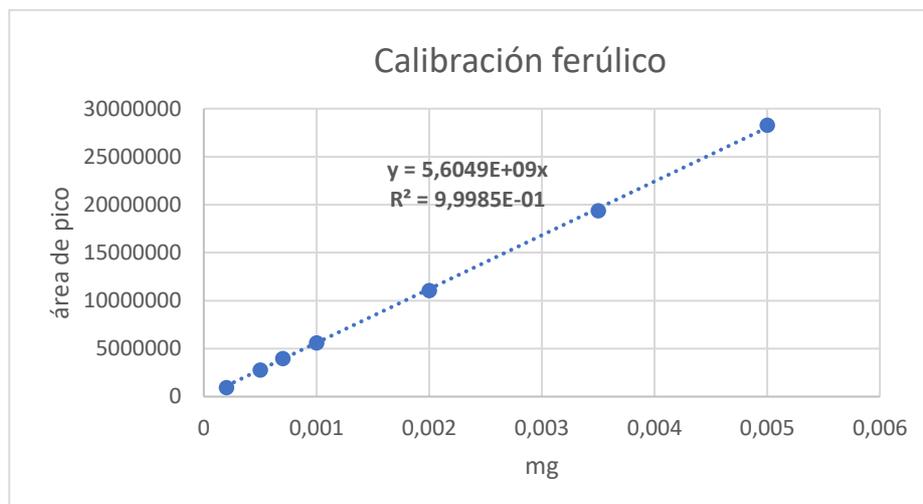


Figura 14: Recta de calibrado del ácido ferúlico

5.3.2. Calibración del ácido cumárico

Tabla 9: Datos de las áreas para la calibración del ácido cumárico

Disoluciones	mg inyectados	Área de pico	% desviación
0,02 mg/mL	0,0002	1485736	-4,2
		1578351	1,8
		1611360	3,9
		1526523	-1,5
0,05 mg/mL	0,0005	3484305	0,0
		3426880	-1,6
		3566659	2,4
		3459414	-0,7
0,07 mg/mL	0,0007	5219173	1,1
		5099792	-1,2
		5141620	-0,4
		5181576	0,4
0,1 mg/mL	0,001	5672364	-10,1
		6140390	-2,7
		6622414	5,0
		6798142	7,8
0,2 mg/mL	0,002	12799651	-2,3
		13080963	-0,1
		13153870	0,4
		13361862	2,0

0,35 mg/mL	0,0035	24555608	-6,4
		26099639	-0,6
		25952227	-1,1
		28369259	8,1
0,5 mg/mL	0,005	36212785	-0,9
		36083520	-1,2
		37652763	3,1
		36197854	-0,9

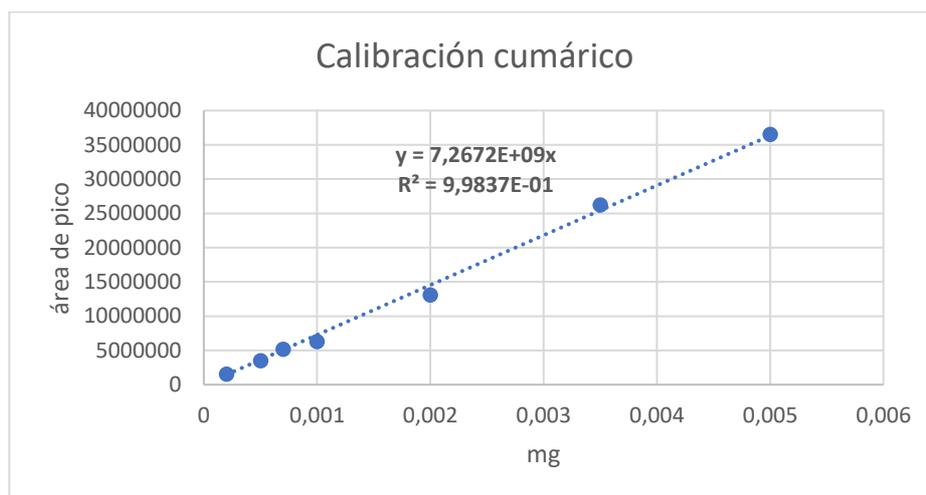


Figura 15: Recta de calibrado del ácido cumárico

5.3.3. Calibración del ácido cafeico

Tabla 10: Datos de las áreas para la calibración del ácido cafeico

Disoluciones	mg inyectados	Área de pico	% desviación
0,02 mg/mL	0,0002	1167814	-1,7
		1201964	1,1
		1175991	-1,1
		1208325	1,7
0,05 mg/mL	0,0005	2733551	-4,7
		2856813	-0,4
		2943176	2,6
		2937489	2,4
0,07 mg/mL	0,0007	4059042	0,7
		4025199	-0,2
		3998198	-0,8
		4044000	0,3
0,1 mg/mL	0,001	5716348	-0,2
		5764713	0,6
		5713004	-0,3
		5719286	-0,2
0,2 mg/mL	0,002	11809796	-0,1
		11852233	0,3

		11917604	0,8
		11691589	-1,1
0,35 mg/mL	0,0035	20202381	-0,4
		20283823	0,0
		20255566	-0,2
		20418668	0,6
		26061977	-5,3
0,5 mg/mL	0,005	26644318	-3,2
		27876479	1,3
		29494247	7,2

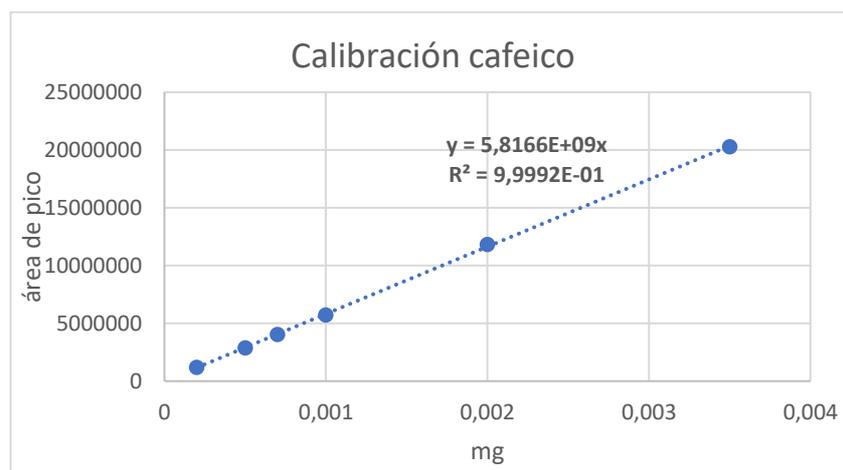


Figura 16: Recta de calibrado del ácido cafeico

5.4. Protocolo de solubilidad

Se pesan en botes ámbar 100 mg del ácido hidroxicinámico correspondiente, añadiendo con micropipeta 0,25 mL del disolvente.

Agitación magnética: agitación a 320 rpm durante el tiempo deseado.

Agitación orbital: agitación a 100 rpm durante el tiempo deseado.

En ambos casos las muestras se mantuvieron a 25°C durante 24, 48 y 72 horas.

Tras la agitación se microfiltra la disolución con un microfiltro de teflón de 0,4 μm y la ayuda de una jeringuilla. Se toman 10 μL del filtrado con una micropipeta y se diluyen hasta 10 mL con metanol, en matraz aforado. Se sonicán las muestras en un baño de ultrasonidos previo a su análisis por HPLC.

6. CONCLUSIONES

- Se ha puesto a punto un protocolo reproducible para la solubilidad de los ácidos hidroxicinámicos.
- En vista de todos los resultados, el ácido cumárico es el más soluble de los tres y el cafeico el menos soluble

- Dentro de una serie homóloga de los disolventes ensayados las solubilidades disminuyen al aumentar la longitud de la cadena del sustituyente en el éter derivado de glicerol 100>200=3i00>300>400.
- La presencia de flúor en la estructura de los éteres provoca una gran disminución de la solubilidad de los ácidos hidroxicinámicos en este tipo de disolventes.
- Todos los monoéteres presentan mejores solubilidades que sus respectivos diéteres, a excepción del diéter **101** que conduce a solubilidades mayores que el monoéter **100**.
- En la familia 000-100-101-111 vemos que al incrementar el número de metilos aumenta la solubilidad, aunque disminuye cuando se utiliza el triéter, obteniéndose un máximo de solubilidad con el derivado **101** para los ácidos cumárico y cafeico. Esto indica la importancia que tiene la presencia de hidroxilos libres en el disolvente para la solubilidad de estos ácidos.
- En vista de la comparación de solubilidades con disolventes convencionales, podemos afirmar que el uso de los éteres de glicerol podría sustituir a algunos de los disolventes convencionales descritos en la literatura, como etilénglicol o propilénglicol.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Anastas, P.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. **2010**, 12.
- (2) Doria Serrano, Ma. del C. Química verde: un nuevo enfoque para el cuidado del medio ambiente. *Educación Química* **2009**, 20 (4), 412–420. [https://doi.org/10.1016/S0187-893X\(18\)30044-2](https://doi.org/10.1016/S0187-893X(18)30044-2).
- (3) Bubalo, M. C.; Vidovic, S.; Redovnikovic, I. R.; Jokic, S. Green Solvents for Green Technologies. *J Chem Technol Biotechnol* **2015**, 9.
- (4) Calvo-Flores, F. G. Green and Bio-Based Solvents. *Top Curr Chem* **2018**, 40.
- (5) Shah, P. A Holistic Review on Application of Green Solvents and Replacement Study for Conventional Solvents. 15.
- (6) Kikuzaki, H.; Hisamoto, M.; Hirose, K.; Akiyama, K.; Taniguchi, H. Antioxidant Properties of Ferulic Acid and Its Related Compounds. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, 50 (7), 2161–2168. <https://doi.org/10.1021/jf011348w>.
- (7) Nicks, F.; Richel, A.; Richard, G.; Laurent, P.; Wathelet, B.; Wathelet, J.-P.; Paquot, M. Green Synthesis and Antioxidant Activity of New PEGylated Ferulic Acids. *Tetrahedron Letters* **2012**, 53 (19), 2402–2405. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.02.118>.
- (8) Creus, E. G. Compuestos fenólicos. Un análisis de sus beneficios para la salud. **2004**, 23, 5. *Ámbito farmacéutico. Nutrición*. Vol 23; Junio 2004
- (9) Mumtaz, M. Z.; Kausar, F.; Hassan, M.; Javaid, S.; Malik, A. Anticancer Activities of Phenolic Compounds from Moringa Oleifera Leaves: In Vitro and in Silico Mechanistic Study. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences* **2021**, 10 (1). <https://doi.org/10.1186/s43088-021-00101-2>.
- (10) Monteiro, M. R.; Kugelmeier, C. L.; Pinheiro, R. S.; Batalha, M. O.; da Silva César, A. Glycerol from Biodiesel Production: Technological Paths for Sustainability. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2018**, 88, 109–122. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2018.02.019>.

- (11) García, J. I.; García-Marín, H.; Pires, E. Glycerol Based Solvents: Synthesis, Properties and Applications. *Green Chem.* **2014**, *16* (3), 1007–1033. <https://doi.org/10.1039/C3GC41857J>.
- (12) Pires, E.; García, J. I.; Leal-Duaso, A.; Mayoral, J. A.; García-Peiro, J. I.; Velázquez, D. Optimization of the Synthesis of Glycerol Derived Monoethers from Glycidol by Means of Heterogeneous Acid Catalysis. *Molecules* **2018**, *23* (11), 2887. <https://doi.org/10.3390/molecules23112887>.
- (13) Leal-Duaso, A.; Caballero, M.; Urriolabeitia, A.; Mayoral, J. A.; García, J. I.; Pires, E. Synthesis of 3-Alkoxypropan-1,2-Diols from Glycidol: Experimental and Theoretical Studies for the Optimization of the Synthesis of Glycerol Derived Solvents. *Green Chem.* **2017**, *19* (17), 4176–4185. <https://doi.org/10.1039/C7GC01583F>.
- (14) Leal-Duaso, A.; Pérez, P.; Mayoral, J. A.; García, J. I.; Pires, E. Glycerol-Derived Solvents: Synthesis and Properties of Symmetric Glyceryl Diethers. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7* (15), 13004–13014. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.9b02105>.
- (15) Leal-Duaso, A.; Favier, I.; Pla, D.; Pires, E.; Gómez, M. Design of Glycerol-Based Solvents for the Immobilization of Palladium Nanocatalysts: A Hydrogenation Study. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2021**, *9* (19), 6875–6885. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.1c01694>.
- (16) Leal-Duaso, A.; Mayoral, J. A.; Pires, E. Steps Forward toward the Substitution of Conventional Solvents in the Heck–Mizoroki Coupling Reaction: Glycerol-Derived Ethers and Deep Eutectic Solvents as Reaction Media. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2020**, *8* (34), 13076–13084. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.0c04862>.
- (17) Soares, B. P.; Abranches, D. O.; Sintra, T. E.; Leal-Duaso, A.; García, J. I.; Pires, E.; Shimizu, S.; Pinho, S. P.; Coutinho, J. A. P. Glycerol Ethers as Hydrotropes and Their Use to Enhance the Solubility of Phenolic Acids in Water. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2020**, *8* (14), 5742–5749. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.0c01032>.
- (18) Gurina, D. L.; Antipova, M. L.; Petrenko, V. E. Hydroxycinnamic Acids in Supercritical Carbon Dioxide. The Dependence of Cosolvent-Induced Solubility Enhancement on the Selective Solvation. *The Journal of Supercritical Fluids* **2019**, *150*, 94–102. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2019.04.014>.
- (19) Shakeel, F.; Haq, N.; Siddiqui, N. A. Thermodynamic Solubility and Solvation Behavior of Ferulic Acid in Different (PEG-400 + Water) Binary Solvent Mixtures. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2019**, *45* (9), 1468–1476. <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1628768>.
- (20) Shakeel, F.; Salem-Bekhit, M. M.; Haq, N.; Siddiqui, N. A. Solubility and Thermodynamics of Ferulic Acid in Different Neat Solvents: Measurement, Correlation and Molecular Interactions. *Journal of Molecular Liquids* **2017**, *236*, 144–150. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.04.014>.
- (21) Ji, W.; Meng, Q.; Li, P.; Yang, B.; Wang, F.; Ding, L.; Wang, B. Measurement and Correlation of the Solubility of *p*-Coumaric Acid in Nine Pure and Water + Ethanol Mixed Solvents at Temperatures from 293.15 to 333.15 K. *J. Chem. Eng. Data* **2016**, *61* (10), 3457–3465. <https://doi.org/10.1021/acs.jced.6b00361>.
- (22) Ji, W.; Meng, Q.; Ding, L.; Wang, F.; Dong, J.; Zhou, G.; Wang, B. Measurement and Correlation of the Solubility of Caffeic Acid in Eight Mono and Water+ethanol Mixed Solvents at Temperatures from (293.15 to 333.15) K. *Journal of Molecular Liquids* **2016**, *224*, 1275–1281. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.10.110>.
- (23) Leal-Duaso, A.; Disolventes biobasados derivados de glicerol: síntesis, propiedades y aplicaciones. PhD. Universidad de Zaragoza, 2020
- (24) Muñiz, A.; Estudio de solubilidades de compuestos activos para el desarrollo de formulaciones cosméticas: Estado del arte, puesta a punto de la determinación de resultados y protocolo de solubilidad. Trabajo de fin de grado. Universidad de Zaragoza, 2019-2020

- (25) García, J. I.; Pires, E.; Aldea, L.; Lomba, L.; Perales, E.; Giner, B. Ecotoxicity Studies of Glycerol Ethers in *Vibrio Fischeri*: Checking the Environmental Impact of Glycerol-Derived Solvents. *Green Chem.* **2015**, *17* (8), 4326–4333. <https://doi.org/10.1039/C5GC00857C>.

8. ANEXOS

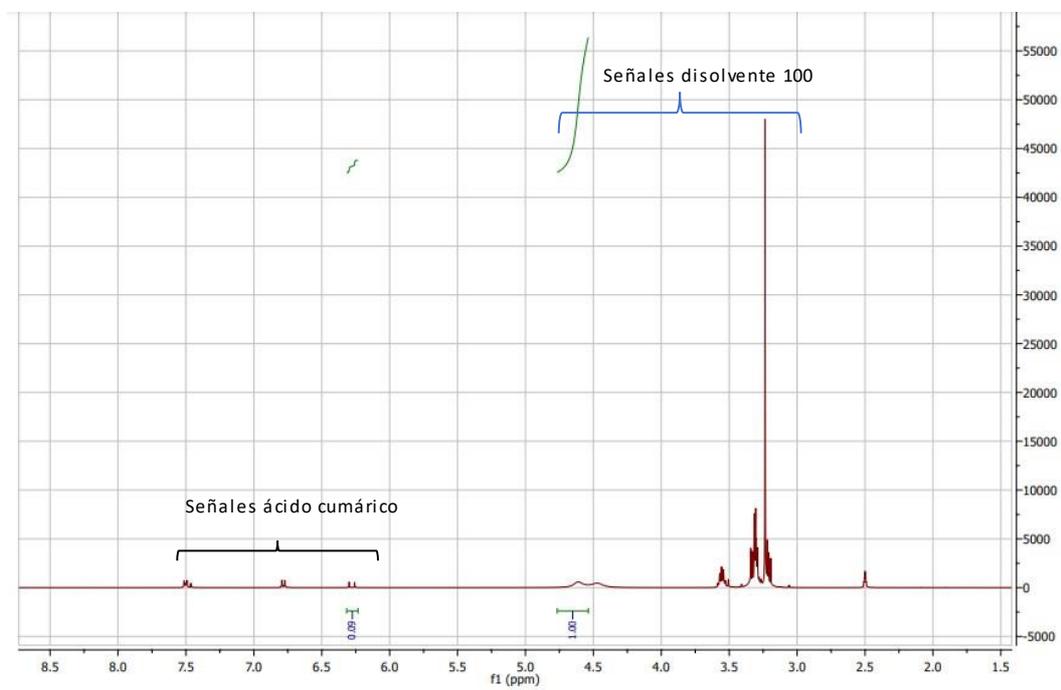


Figura A1: Obtención de las fracciones molares del ácido *p*-cumárico en el disolvente **100** relación disolvente: ácido 1:0,09

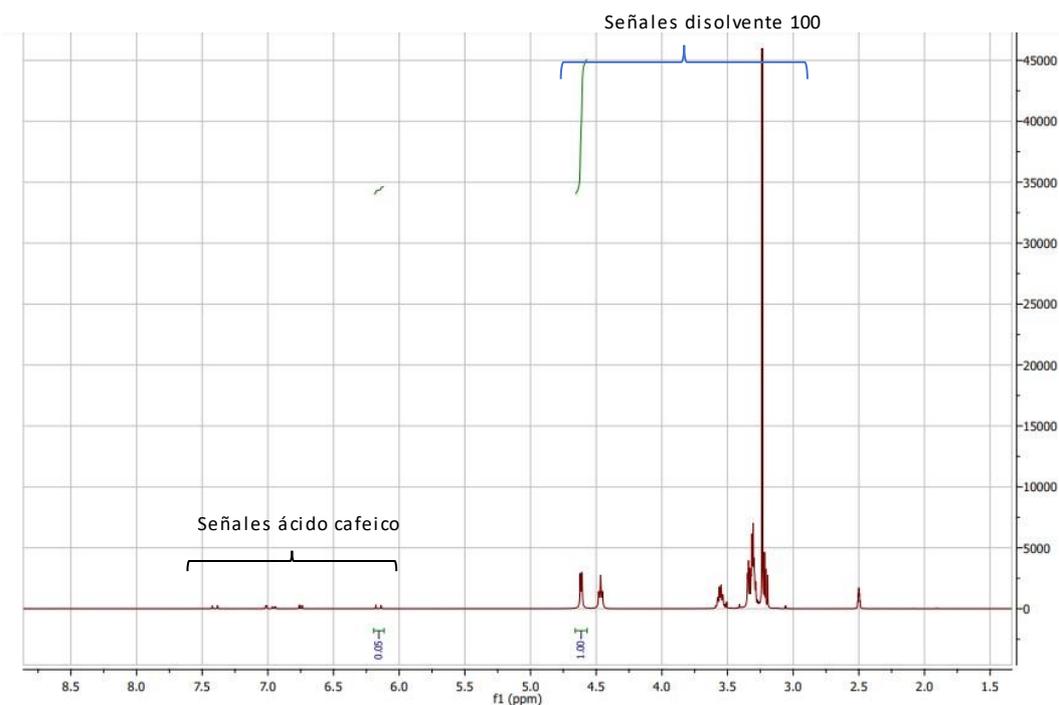


Figura A2: Obtención de las fracciones molares del ácido cafeico en el disolvente **100** relación disolvente: ácido 1:0,05

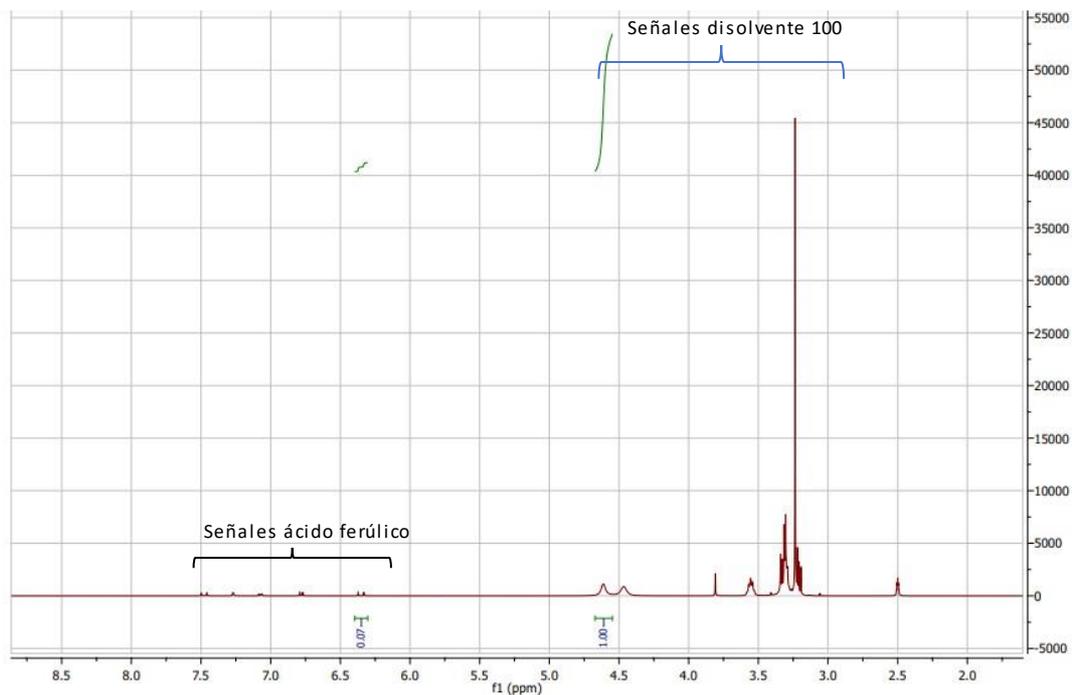


Figura A3: Obtención de las fracciones molares del ácido ferúlico en el disolvente **100** con una relación disolvente: ácido 1:0,07

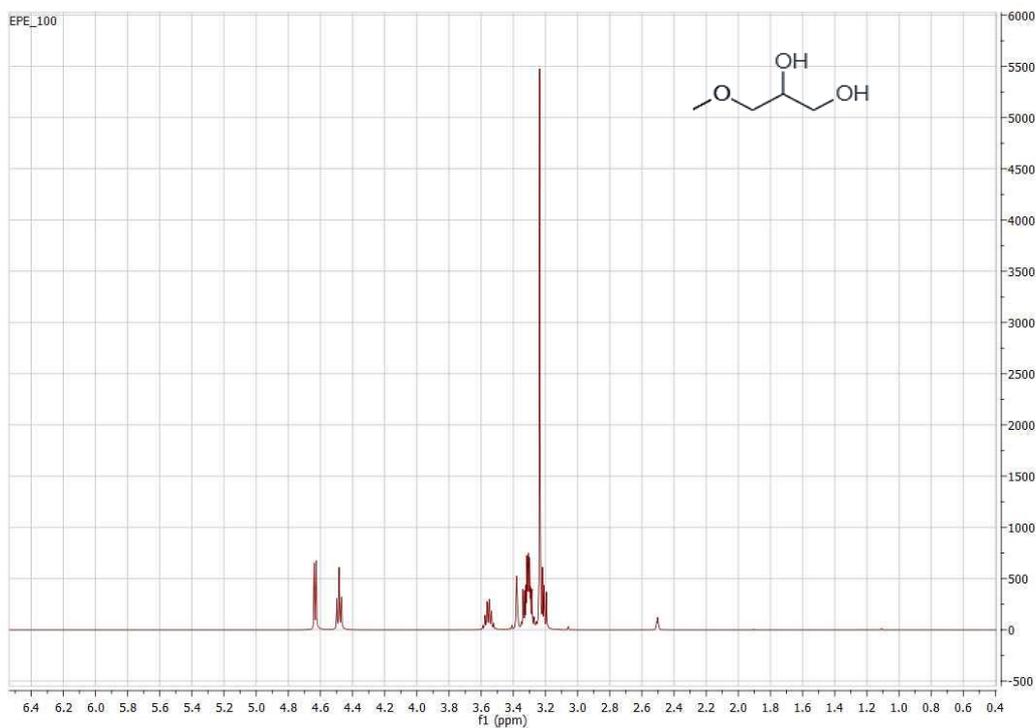


Figura A4: ¹H-RMN del disolvente **100**

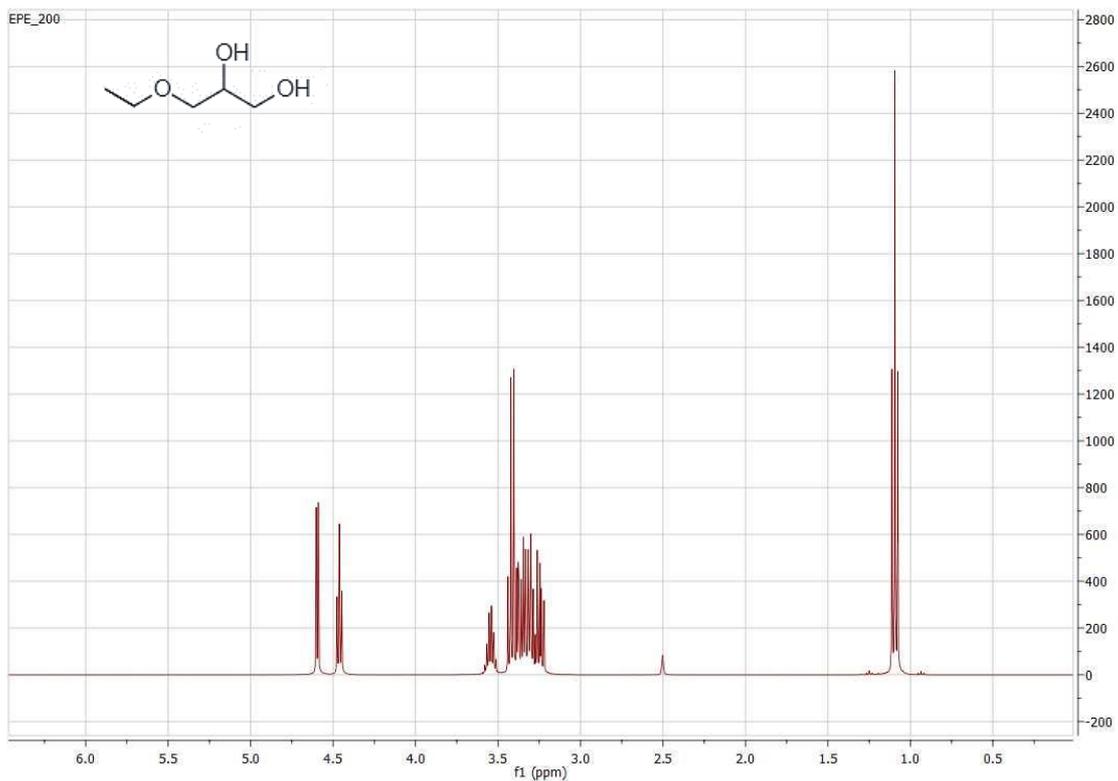


Figura A5: ^1H -RMN del disolvente 200

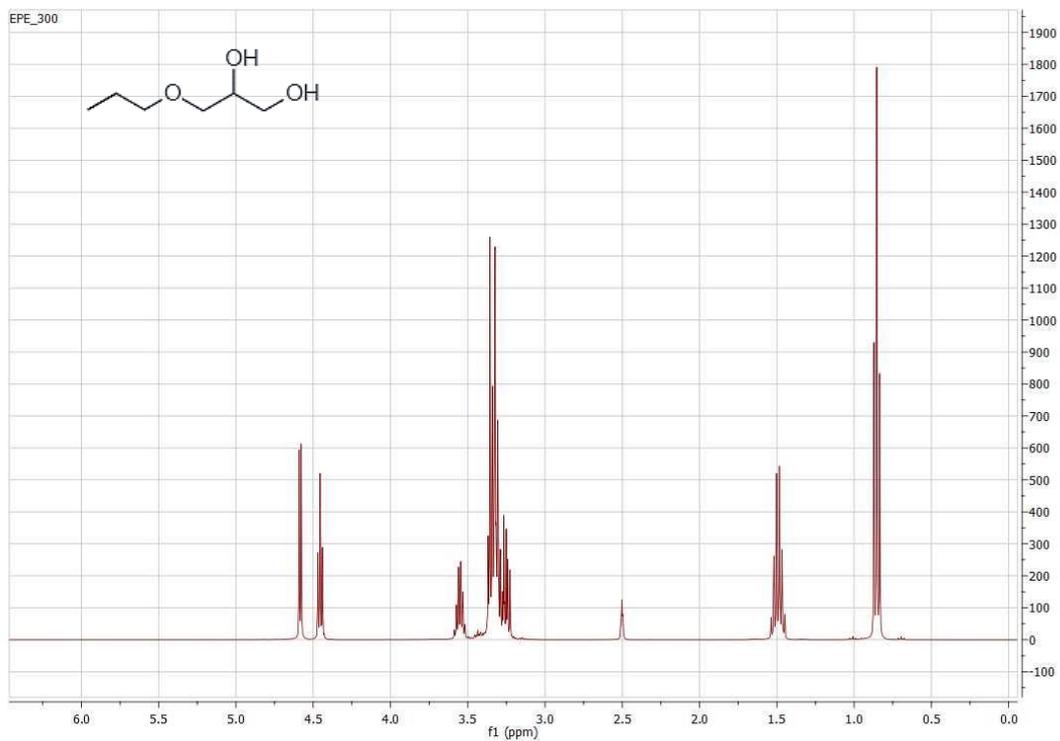


Figura A6: ^1H -RMN del disolvente 300

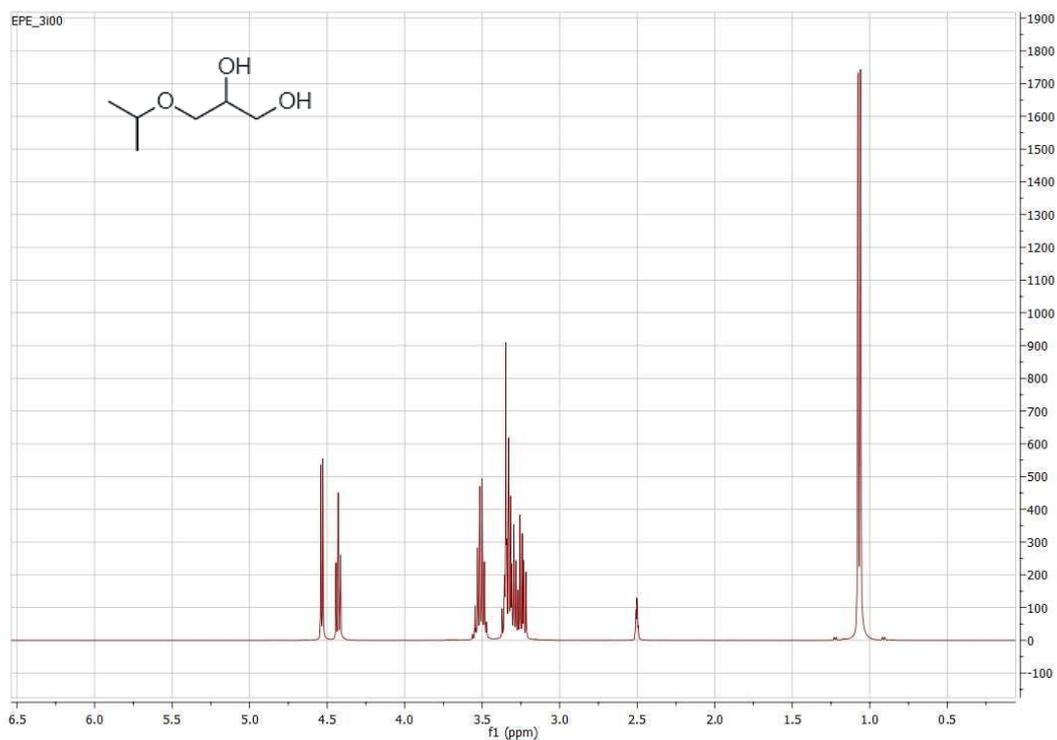


Figura A7: ^1H -RMN del disolvente 3iO

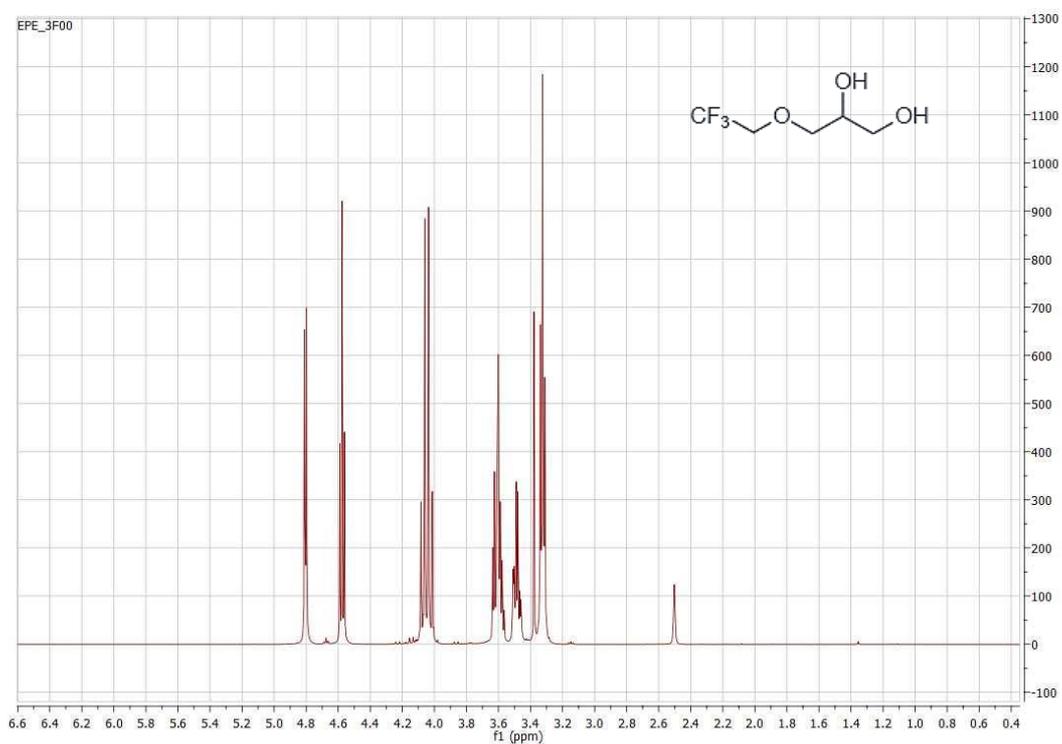


Figura A8: ^1H -RMN del disolvente 3F0

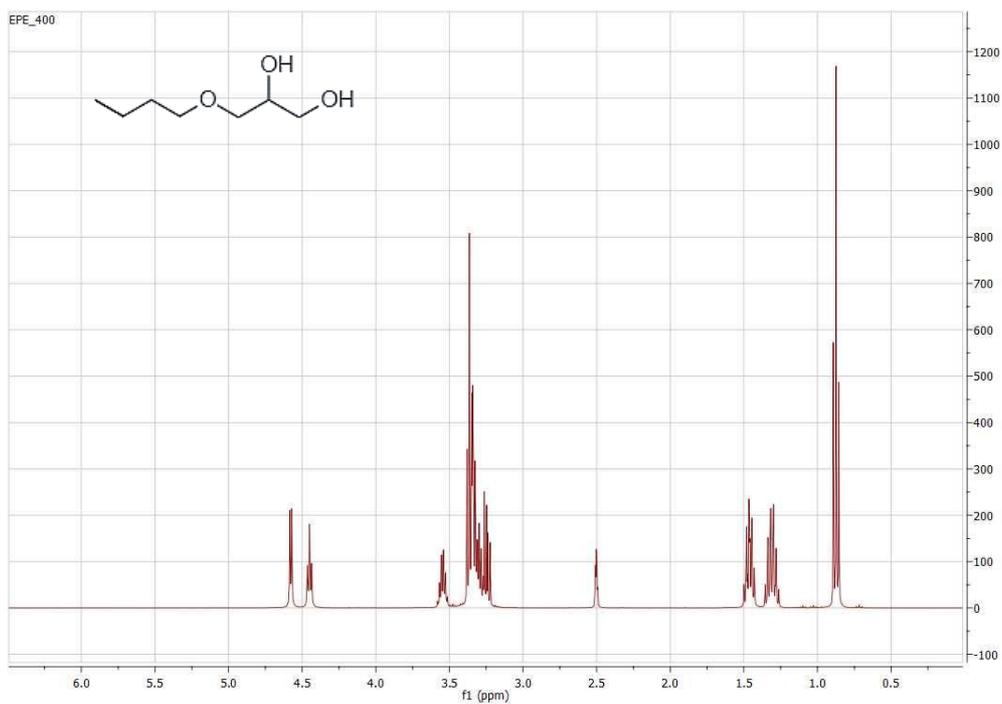


Figura A9: ^1H -RMN del disolvente 400

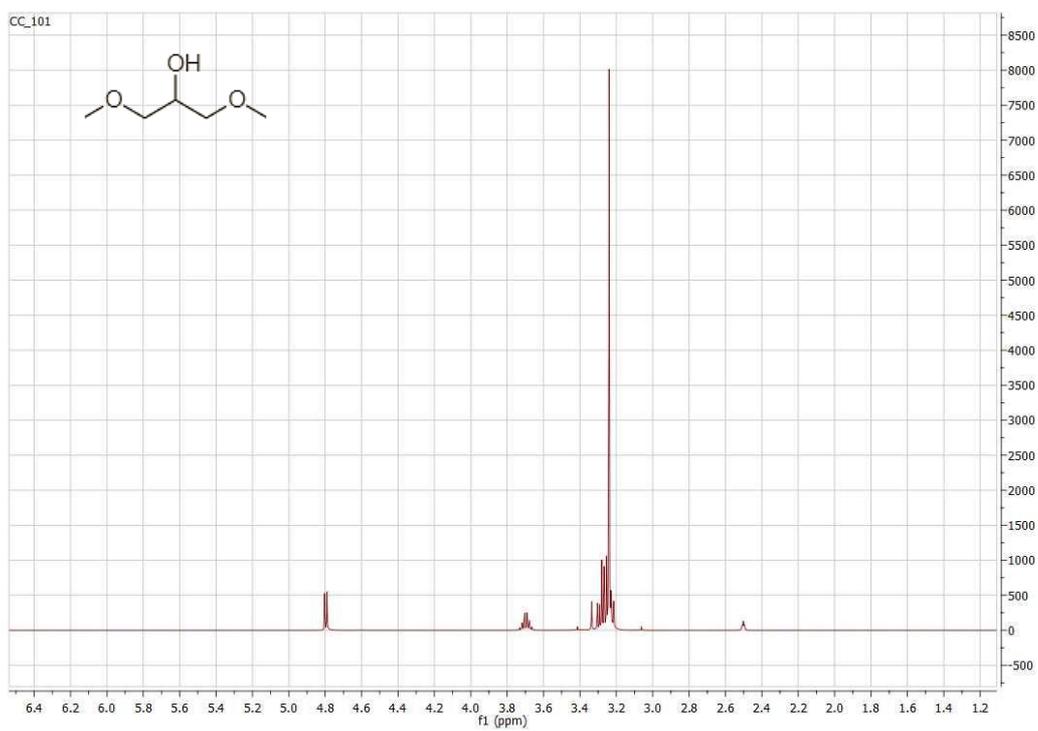


Figura A10: ^1H -RMN del disolvente 101

