

ÍNDICE

Prólogo	11
Tema 1. Química Verde	13
(Dra. Consuelo Escolástico León)	
1.1. Introducción	15
1.2. Los doce principios de la Química Verde	16
1.3. Prevención de residuos	19
1.4. Economía atómica	21
1.5. Metodologías de síntesis de toxicidad reducida	25
1.6. Diseño de compuestos químicos más seguros.....	26
1.7. Disminución del uso de sustancias auxiliares	28
1.8. Eficiencia energética	30
1.9. Utilización de materias primas renovables.....	31
1.10. Reducción de derivados	32
1.11. Potenciación de la catálisis.....	33
1.12. Diseño de productos biodegradables	36
1.13. Bibliografía	37
Tema 2. Necesidades de métodos en síntesis orgánica de bajo impacto ambiental. Técnicas más comunes	39
(Dra. Pilar Cabildo Miranda)	
2.1. Introducción	41
2.2. Catálisis en síntesis asimétrica	46
2.3. Reacciones multicomponentes, RMC	51
2.4. Química combinatoria	54
2.5. Nanotecnología o Nanociencia.....	58
2.6. Bibliografía	61

Tema 3. Síntesis con ultrasonidos	63
(Dra. Soledad Esteban Santos)	
3.1. Introducción	65
3.2. Historia de los ultrasonidos	67
3.3. Fundamento físico-químico de la técnica de ultrasonidos ...	68
3.4. Tipos de sistemas químicos afectados por los ultrasonidos ...	70
3.5. Tipos de equipos en sonoquímica	72
3.6. Primeros pasos de la sonoquímica	74
3.7. Aplicación de ultrasonidos en reacciones orgánicas.....	75
3.8. Conclusiones.....	87
3.9. Bibliografía	87
Tema 4. Síntesis con microondas	89
(Dra. Consuelo Escolástico León)	
4.1. Introducción	91
4.2. Radiaciones microondas en el espectro electromagnético ...	92
4.3. Fundamentos del calentamiento por microondas.....	93
4.4. Evolución histórica del microondas.....	96
4.5. Hornos microondas y reactores.....	98
4.6. Aplicaciones del microondas en síntesis orgánica	100
4.7. Bibliografía	113
Tema 5. Síntesis en medio acuoso	115
(Dra. Pilar Cornago Ramírez)	
5.1. Introducción	117
5.2. La molécula de agua.....	118
5.3. Reacciones orgánicas en medio acuoso	125
5.4. Reacciones pericíclicas	127
5.5. Reacciones de adición nucleófila	136
5.6. Aplicaciones industriales	141
5.7. Bibliografía	142
Tema 6. Síntesis con fluidos supercríticos	145
(Dra. M. ^a Ángeles Farrán Morales)	
6.1. Introducción	147
6.2. Ventajas e inconvenientes de las reacciones en fluidos supercríticos	149
6.3. Reacciones en dióxido de carbono supercrítico	150
6.4. Reacciones en agua supercrítica	159
6.5. Otras aplicaciones	161

6.6.	Conclusiones.....	163
6.7.	Bibliografía	164
Tema 7.	Síntesis en medios fluorosos.....	167
	(Dra. Dionisia Sanz del Castillo)	
7.1.	Introducción	169
7.2.	Química fluorosa	171
7.3.	Técnicas de separación fluorosas	173
7.4.	Síntesis de disolventes fluorosos	176
7.5.	Catálisis bifásica fluorosa	177
7.6.	Aplicaciones de la síntesis fluorosa	179
7.7.	Bibliografía	193
Tema 8.	Síntesis en líquidos iónicos	195
	(Dra. Marta Pérez Torralba)	
8.1.	Líquidos iónicos	197
8.2.	Reacciones orgánicas estequiométricas.....	204
8.3.	Reacciones catalizadas por ácidos	208
8.4.	Catálisis con metales de transición en líquidos iónicos.....	213
8.5.	Bibliografía	214
Tema 9.	Síntesis sin disolvente	217
	(Dra. Marta Pérez Torralba)	
9.1.	Introducción	219
9.2.	Reacciones térmicas.....	220
9.3.	Reacciones fotoquímicas	231
9.4.	Bibliografía	236
Tema 10.	Otros métodos no convencionales en síntesis orgánica	239
	(Dra. M. ^a Ángeles Farrán Morales)	
10.1.	Introducción	241
10.2.	Reacciones a altas presiones.....	241
10.3.	Reactivos inmovilizados.....	245
10.4.	Reacciones fotoquímicas	248
10.5.	Síntesis electroorgánica	254
10.6.	Nanotecnología.....	257
10.7.	Femtoquímica.....	258
10.8.	Biotecnología	260
10.9.	Conclusiones.....	261
10.10.	Bibliografía	261

5.2.2. El agua a nivel molecular

Las propiedades macroscópicas del agua vistas anteriormente son el resultado de las propiedades a nivel molecular estudiadas mediante la utilización de distintas técnicas, entre ellas difracción de rayos X y de neutrones. El agua líquida presenta una estructura significativamente diferente a la del hielo y a la del agua vapor.

En ella, la especie asociada más sencilla, que es el dímero, tiene la distribución de cargas que se muestra en la figura 5.2

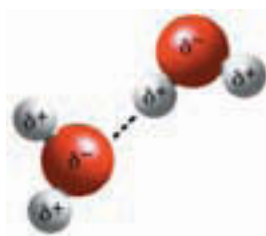


FIGURA 5.2.

La estructura interna del agua, objeto de continuas investigaciones debido a su complejidad, puede ser descrita como una mezcla de enlaces de hidrógeno intactos y rotos y también como una mezcla de *clusters*. Al mismo tiempo se trata de una estructura que no es rígida y estática, sino dinámica, en la que se rompen y forman continuamente enlaces de hidrógeno que tampoco son todos iguales en cuanto a longitud y fortaleza se refiere. La vida media de un enlace de hidrógeno es aproximadamente de 1 ps (picosegundo) y la frecuencia de ruptura/formación de estos enlaces es la responsable de la fluidez del agua.

Este conjunto tan variado de interacciones disolvente-disolvente es el origen de las propiedades tan particulares y singulares del agua líquida. En cierto modo el agua es medio, mediador en interacciones de proteínas y moderador de procesos que ocurren en disolución, pudiendo jugar el papel de disolvente, reactivo y/o catalizador. Su capacidad de mantener juntas moléculas apolares, visto a menudo como una desventaja, es precisamente una propiedad muy importante en reacciones catalíticas bimoleculares, ya que acercar los reactivos y catalizadores es un requisito previo en este tipo de procesos. Además el agua por sí misma puede actuar como catalizador estabilizando, por ejemplo, un complejo activado mediante enlaces de hidrógeno. Si fuera necesario, los compuestos no polares pueden solubilizarse en agua mediante:

- La adición de surfactantes, que son moléculas anfifílicas con una región polar y otra no polar, que tienden a orientarse en el agua para minimizar el contacto entre el agua y las sustancias no polares. Cuando la concentración del surfactante excede un cierto valor se produce la aparición de micelas. Una micela es una ordenación de monómeros de surfactante con una parte interna hidrofóbica y una externa polar, expuesta al agua. Los solutos orgánicos interaccionan con estas micelas de acuerdo a su polaridad.
- Adición de co-solventes orgánicos, como dimetilformamida (DMF), acetona y acetonitrilo, provistos de grupos dadores y/o aceptores para solubilizarse en agua y de una pequeña región hidrocarbonada para romper los fuertes enlaces de hidrógeno del agua y permitir la solubilidad de reactivos no polares.
- Auxiliares hidrofílicos, técnica que consiste en aumentar la solubilidad mediante la introducción de grupos hidrofílicos, como el 2-piridildimetilsilano, fácilmente eliminable, que en su forma protonada es miscible con el agua y al estar unido a una cadena hidrofóbica induce agregados moleculares como un surfactante, creando un microentorno hidrofílico en el que se produce la reacción.

El comportamiento tan marcado del agua como disolvente junto con su reactividad le ha granjeado su mala reputación en reacciones orgánicas. Sin embargo, algunas de sus propiedades pueden ser útiles en dichas reacciones, lo que justifica la importancia de su estudio y conocimiento. Así, numerosas síntesis no sólo van bien en medio acuoso, sino que transcurren a mayor velocidad y son más estereoselectivas que en disolventes orgánicos. Esto obviamente es cierto para las reacciones de hidrólisis, pero también para otras como las reacciones Diels-Alder y la transposición de Claisen.

Las disoluciones acuosas presentan un tipo adicional de interacción si se comparan con las de otros disolventes-*las interacciones hidrofóbicas* - que veremos a continuación.

5.2.3. Hidratación hidrofóbica

El término *hidratación* designa el fenómeno por el cual una molécula o ión se rodean de una capa de moléculas de agua, unidas más o menos fuertemente, siendo esta capa el resultado de las interacciones soluto-disolvente.

La *energía de hidratación* hace referencia a la variación de energía de Gibbs que se produce cuando una molécula o ion pasa desde la fase gaseosa hasta el agua. La hidratación puede estudiarse por diferentes métodos:

1. Métodos experimentales directos: espectroscopia, difracción y dispersión de la luz. **2.** Métodos experimentales indirectos: conductividad, viscosidad, difusión y métodos termodinámicos. **3.** Simulación mediante ordenador.

Para que una sustancia se disuelva en agua es necesario que la energía de Gibbs del proceso tenga un valor suficientemente elevado, capaz de compensar o superar:

- la energía de interacción de las moléculas o iones del soluto, por un lado, y
- la energía de interacción entre las moléculas de agua, por otro.

En función de la naturaleza química del soluto, es posible distinguir tres tipos principales de hidratación:

1. Hidratación iónica. **2.** Hidratación hidrofílica. **3.** Hidratación hidrofóbica, fenómeno que se produce cuando moléculas apolares se disuelven en agua y al que se dedicará el siguiente apartado.

La baja solubilidad que presentan las sustancias apolares se atribuye principalmente a la incapacidad que presentan estos solutos para competir con las fuertes interacciones disolvente-disolvente. La estructura del agua presenta una serie de huecos o cavidades de diferentes tamaños, capaces de albergar solutos también de diferentes dimensiones. Una molécula de un soluto no polar, cuando se disuelve en agua, puede ocupar estas cavidades, gozando de una cierta libertad de rotación al no estar fija a la red del agua. Como resultado, a temperatura ambiente el soluto se encuentra rodeado por una capa de moléculas de agua unidas por enlaces de hidrógeno, denominada «*capa de hidratación hidrofóbica*». El hecho de que en esta capa las moléculas de agua tiendan a adoptar una orientación tangencial de sus enlaces O-H con respecto a la superficie del soluto (Figura 5.3), da lugar a que exista un mayor orden ($\Delta S^\circ < 0$ y tanto más negativo cuanto mayor es el tamaño de la cavidad). Es este valor de ΔS° , dado que la entalpía de disolución ΔH° de este tipo de sustancias suele ser muy pequeña, el que justifica el valor positivo de ΔG° y, por tanto, la no espontaneidad del proceso de disolución.

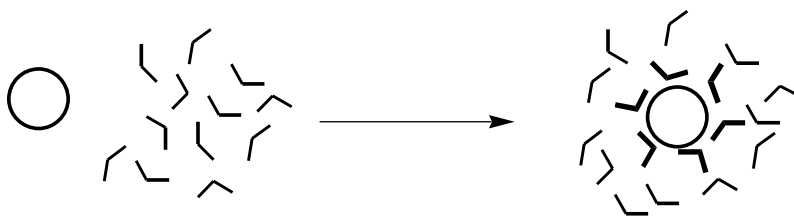


FIGURA 5.3. Capa de hidratación hidrofóbica en el agua a temperatura ambiente.

5.2.4. Interacciones hidrofóbicas

Como acabamos de ver, la incorporación de moléculas no polares a la estructura del agua es un proceso energéticamente desfavorable ($\Delta G^\circ > 0$) y por tanto éstas permanecen dentro de las cavidades, minimizando así su contacto con el disolvente (Figura 5.4.a). Esto da lugar a que estas moléculas de soluto tengan una tendencia a auto-organizarse asociándose entre sí para reducir su superficie de contacto con el agua, formando dímeros, oligómeros y estados de agregación más complejos como por ejemplo micelas, liberándose al mismo tiempo gran cantidad de moléculas de agua de la capa de hidratación (Figura 5.4.b) y aumentando su movilidad y desorden.

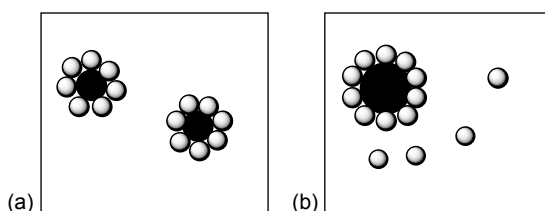


Figura 5.4. (○ agua ● soluto no polar).

Este proceso de asociación de moléculas no polares para rehuir el contacto con el agua se conoce con el nombre de *interacción hidrofóbica* (IH). Estas IH dependen del tamaño y forma de las moléculas, de la presión y temperatura y/o de la presencia de co-solutos y se deben no a la mutua atracción de las moléculas no polares sino a un parámetro denominado «densidad de energía de cohesión» (DEC) del agua y quizá también a su presión interna (Tabla 5.1).

TABLA 5.1. Valores de la energía de densidad de cohesión y de la presión interna de algunos disolventes a 25 °C

Disolvente	Energía de cohesión (cal/cm ³)	Presión interna (cal/cm ³)
Agua	550,2	41,0
Metanol	208,8	70,9
Acetonitrilo	139,2	96,0
Acetona	94,3	79,5
Benceno	83,7	88,4
Hexano	52,4	57,1

La DEC de cualquier material condensado, o energía de cohesión por unidad de volumen, se puede definir como la energía interna cambiada de signo, siendo una medida de la energía requerida para formar una cavidad. El elevado valor de la DEC del agua hace que las moléculas de agua que rodean a las moléculas no polares del soluto se agrupen unas con otras.

La característica más importante de esta interacción hidrofóbica es que tiene una contribución entrópica favorable ($\Delta S^\circ > 0$), como consecuencia de la liberación de moléculas de agua, que es la que domina y hace que ΔG° del proceso sea menor que 0 y por tanto espontáneo. Las interacciones hidrofóbicas son un tipo importante de fuerzas Inter-e intra-moleculares, de carácter no-covalente, presentes en procesos de ensamblaje en la química del agua que desempeñan un importante papel en reacciones químicas, procesos catalíticos, en el plegamiento de proteínas y a menudo en las interacciones sustrato-enzima.

5.2.5. Efecto salino

Todos los electrolitos disueltos en agua, con excepción del ácido perclórico, aumentan la presión interna de aquella a través de un proceso de reducción de volumen que incluye procesos de polarización y atracción de las moléculas del disolvente alrededor de las especies iónicas. El aumento de presión interna hace que la solubilidad de los compuestos orgánicos en agua disminuya y por eso la saturación de una disolución acuosa con cloruro sódico, por ejemplo, hace posible la separación de sustancias orgánicas de la fase acuosa.

La presión interna del agua influye en el volumen de activación ($\Delta V^\ddagger$) de una reacción y en la velocidad de las reacciones no polares en agua. De esta forma, reacciones entre solutos no polares con volúmenes de activación negativos son aceleradas cuando aumenta la presión interna del agua, mientras que por el contrario son ralentizadas si el volumen de activación es positivo. Así, la reacción de Diels-Alder a 20 °C entre la 3-butenona y el ciclopentadieno transcurre con una velocidad, relativa a la reacción en agua, que es doble en presencia de una disolución 4,86 M de LiCl (agente antihidrofóbico), mientras que disminuye cuando se añade un agente hidrofóbico como el cloruro de guanidinio. Las sustancias antihidrofóbicas son también desnaturalizantes de ácidos nucleicos y de proteínas.

5.3. REACCIONES ORGÁNICAS EN MEDIO ACUOSO

Como hemos visto la elección del agua como disolvente en reacciones orgánicas tiene muchas ventajas y presenta un interesante desarrollo histórico. Comenzó con datos, aportados por Rideout y Breslow, hace aproximadamente cincuenta años, que mostraron que las reacciones Diels-Alder entre compuestos no polares en agua (disoluciones diluidas homogéneas), transcurrían a mayor velocidad que en disolventes orgánicos. Sin embargo, para mantener la homogeneidad es necesario, a veces, utilizar concentraciones muy bajas (mM o incluso menores), más de lo que requieren las reacciones a nivel preparativo, lo que ha hecho que muchos experimentos no hayan tenido una aplicación directa en síntesis.

En este sentido, también la adición de co-solventes y/o modificaciones en los sustratos, como hemos visto anteriormente, son estrategias empleadas en este tipo de reacciones a escala preparativa, dirigidas a mejorar la solubilidad en agua de las sustancias implicadas. Sin embargo, según K. Barry Sharpless, premio Nobel de Química 2001, parece que en muchos casos la inmiscibilidad de las fases acuosa y orgánica constituye una considerable ventaja.

En esta línea, se están publicando datos sobre reacciones que transcurren de forma óptima en agua pura, particularmente cuando los reactivos orgánicos son insolubles en la fase acuosa. El método consiste en agitar fuertemente los reactivos y el agua para generar una suspensión y de esta forma incrementar el área de superficie de contacto entre las fases acuosa y orgánica, siendo el aumento de la velocidad observada independiente de la cantidad de agua utilizada, siempre que ésta sea suficiente para permitir la separación de las fases. Los reactivos están ini-

cialmente flotando en la superficie del agua, de ahí la denominación de «*on water*» y los productos de reacción se suelen obtener muy a menudo puros, aislándose fácilmente mediante procesos de separación de fases o filtración.

Son reacciones que suelen transcurrir con una velocidad mucho más alta que las realizadas en disolventes orgánicos o incluso sin disolvente. Esto último indica, que la aceleración observada no depende, o al menos no exclusivamente, del aumento de la concentración efectiva de los reactivos. Se apunta al aumento de enlaces de hidrógeno en el estado de transición, a la alta densidad de energía de cohesión del agua ($550,2 \text{ cal mL}^{-1}$ a 25°C) y a los efectos hidrofóbicos entre otros, como responsables de este hecho. Debido al empaquetamiento de superficies no polares en el estado de transición (favorecido por el agua), se produce una disminución de la energía del estado de transición y por tanto un aumento de la velocidad de reacción. De esta forma, aquellas reacciones que incluyan cambios significativos en la cantidad de superficie hidrofóbica expuesta al disolvente en el estado de transición en relación al estado inicial, experimentarán una disminución más acusada de la velocidad cuando se adicionen co-solventes hidrofóbicos.

Salvo en casos excepcionales, no parecen ser las IH sino la polaridad y la existencia de enlaces de hidrógeno, los efectos dominantes en la velocidad de reacción cuando se pasa de disolventes orgánicos al agua. Sin embargo, y aunque las IH solo supongan un aumento de uno a dos órdenes de magnitud en la velocidad, tienen mucha importancia en aquellas reacciones en las que se favorece selectivamente la formación de un compuesto isomérico sobre el otro. Por lo tanto, cuando en una reacción orgánica existe competición entre distintos caminos que conducen también a diferentes productos y estos caminos están acompañados por cambios diferentes en el área de la superficie no polar accesible al disolvente, los efectos hidrofóbicos influyen de forma importante en la selectividad del producto.

En cualquier caso, conocer el mecanismo por el que transcurren estas reacciones ampliaría el abanico de posibilidades en cuanto a sus aplicaciones prácticas y contribuiría de forma importante a entender, a su vez, el mecanismo de actuación enzimático.

Existen muchos datos publicados sobre reacciones orgánicas en agua, entre ellas:

1. Reacciones pericíclicas. **2.** Reacciones de adición nucleófila. **3.** Reacciones en las que intervienen metales. **4.** Reacciones catalizadas

por metales de transición **5**. Reacciones de oxidación y reducción, etc. No obstante y debido a la amplitud del tema, veremos algunos ejemplos de reacciones pertenecientes a los dos primeros grupos, que incluyen solamente ruptura y formación de enlaces covalentes.

5.4. REACCIONES PERICÍCLICAS

Las cicloadiciones, transposiciones sigmatrópicas y electrociclaciones son reacciones pericíclicas; reacciones que transcurren mediante un proceso concertado, es decir, en un solo paso, a través de un estado de transición cíclico en el que intervienen enlaces π . En ellas, se produce una gran disminución del volumen de activación en el estado de transición (más compacto que los reactivos), lo que se traduce en un descenso de la energía de activación a altas presiones. Se trata pues de reacciones muy sensibles a los cambios de presión, en las que un incremento de ésta, implica un aumento de la velocidad pero sólo de la reacción directa, a diferencia de lo que ocurre al elevar la temperatura. Por ejemplo, una reacción de cicloadición Diels-Alder, a presiones entre 9 y 10 kbar y temperatura ambiente, tiene aproximadamente la misma velocidad que si se realiza a 100 °C y presión atmosférica. Existe una analogía entre el efecto causado por la presión y por el agua. La presión interna del agua en sustratos hidrofóbicos actúa en el volumen de activación de estas reacciones de la misma forma que lo haría un aumento de la presión externa.

Muchas de estas reacciones son también aceleradas por la presencia de sales o la adición de catalizadores de Lewis, efecto este último que se atribuye a la formación de complejos entre el ácido y los grupos polares de los reactivos, lo que introduce cambios en los coeficientes y energías de los orbitales frontera formados y estabiliza, así, el estado de transición polarizado. En este sentido existe también un paralelismo entre el efecto de los ácidos de Lewis y el agua; la formación de fuertes enlaces de hidrógeno conllevaría, en ambos casos, una estabilización del estado de transición. Estudios realizados apuntan como principales causas del aumento de velocidad de estas reacciones cuando se realizan en agua a:

- la estabilización mediante enlaces de hidrógeno del complejo activado polarizado y a
- la disminución del área de superficie hidrofóbica de los reactivos durante el proceso de activación.