

---

## Síntesis de furoatos y análogos de azufre en fase sólida y asistida por microondas: Un protocolo eco-eficiente.

Angélica M. Escobar Caicedo<sup>1\*</sup>, Ángel Sathicq<sup>1</sup>, Guillermo Blustein<sup>2,3</sup>, Gustavo Romanelli<sup>1,3</sup>.

<sup>1</sup>Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas (CINDECA), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP-CCT-CONICET, Calle 47 N 257, 1900 La Plata, Argentina.

<sup>2</sup>Centro de Investigación y Desarrollo en Tecnología de Pinturas (CIDEPINT), 1900 La Plata, Argentina;

<sup>3</sup>Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales, Universidad Nacional de La Plata, 1900 La Plata, Argentina;  
amescobar@quimica.unlp.edu.ar

**Palabras Claves:** Catálisis en fase sólida, síntesis asistida por microondas, procesos eco-eficientes, química verde.

---

### Resumen

Se desarrolló un método de síntesis de ésteres de furoilo y análogos de azufre con diferentes fenoles en fase sólida bajo irradiación de microondas. Una cantidad estequiométrica de cloruro de furoilo o de tiofen 2-carbonilo fue suficiente para llevar a cabo la reacción, en presencia de cloruro de sodio y carbonato de potasio como catalizadores. El método fue comparado con la síntesis de los ésteres fenólicos por calentamiento convencional, determinando una diferencia bastante significativa entre los tiempos de reacción y los rendimientos alcanzados. Este método solvent free presenta un tiempo de reacción corto, buenos rendimientos, alta selectividad, fácil separación y purificación de los reactivos y no genera desechos tóxicos, lo que lo presenta como un procedimiento eco-eficiente que cumple con muchos de los postulados de la química verde.

---

### Abstract

A method of synthesis of furoyl esters and sulfur analogs with different phenols in solid-phase under microwave irradiation was developed. A stoichiometric amount of furoyl or thiophene 2-carbonyl chloride was sufficient to carry out the reaction, in the presence of sodium chloride and potassium carbonate as catalysts. The method was compared with the synthesis of phenolic esters by conventional heating, determining a quite significant difference between the reaction times and the yields achieved. This solvent-free method presents a short reaction time, good yields, high selectivity, easy separation and purification of the reagents, and does not generate toxic waste, which presents it as an eco-efficient procedure that complies with many of the postulates of green chemistry.

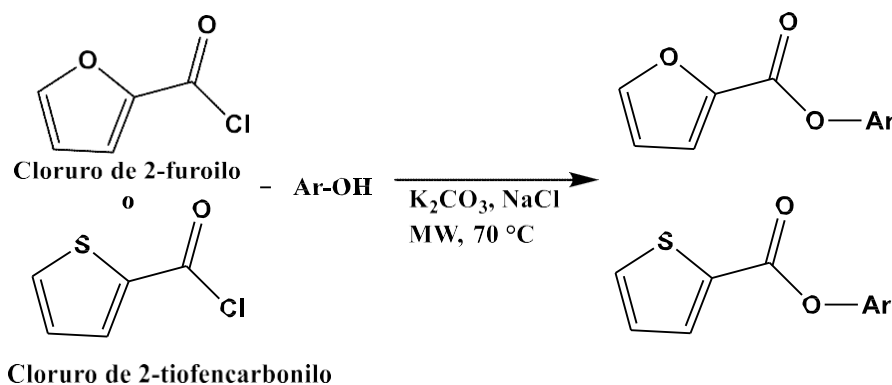
---

## Introducción

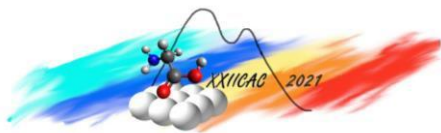
La síntesis de ésteres es una de las reacciones más utilizadas en química orgánica, ya que a menudo son vitales como compuestos o intermediarios en diversas transformaciones de interés que incluyen la formación de productos naturales polifuncionales como nucleósidos, esteroides y carbohidratos, e incluso en productos sintéticos como perfumes, cosméticos, productos farmacéuticos, plastificantes, polímeros y aditivos alimentarios, entre otros [1]. Cuando el compuesto a sintetizar es un éster aromático, el método más comúnmente utilizado es la reacción de Schotten Baumann que se basa en la acilación de grupos oxhidrilos en medio básico, utilizando comúnmente un halogenuro de alquilo y un fenol o un alcohol [2]. Si bien este procedimiento es bastante sencillo y con una gran velocidad de reacción, se suele realizar en presencia de NaOH como catalizador básico, lo que hace que se generen desechos tóxicos. Por otro lado, se ha reportado la síntesis de fenil benzoatos sustituidos a partir de los correspondientes cloruros de acilo y fenoles en presencia de trietilamina y diclorometano [3], paladio y CO [4] o un sistema  $\text{AlCl}_3/\text{NaI}/\text{CH}_3\text{CN}$  [5]. Más recientemente se ha informado la obtención de ésteres de amidas fenólicas mediante la co-catálisis de fluoruro y paladio, y  $\text{O}_2$  como oxidante [6], métodos electroquímicos con  $n\text{-Bu}_4\text{NI}$  como electrocatalizador y N, N-dimetilformamida como disolvente [7], y el acoplamiento oxidativo de nucleófilos con ácidos arilborónicos catalizados por complejos de jaula de silsesquioxano de cobre (II) [8]. Muchos de estos métodos, aunque exitosos, se desarrollan utilizando catalizadores y reactivos costosos y algunos en tiempos de reacción prolongados, exceso de cualquiera de los reactivos y uso de solventes.

Por su parte, Suchandra Chakraborty et al. [9] realizaron la benzoilación en fase sólida asistida por microondas (MW), con diferentes alcoholes y fenoles, reportando altos rendimientos en tiempos cortos. Y es que en la actualidad, las reacciones orgánicas asistidas por MW es una de las tecnologías más aceptadas dentro de la química verde, debido a que se asocia a altos rendimientos, tiempos de reacción cortos, se puede realizar sin el uso de disolventes y tiene alta selectividad, disminuyendo la formación de subproductos, facilitando la purificación y todo ello tiene los beneficios adicionales de favorecer el medio ambiente y minimizar costos [10].

Con base en este informe y nuestro interés en desarrollar un método para la síntesis de ésteres de furfural y análogos de azufre que sea ambientalmente seguro y económico, nuestro grupo de trabajo evaluó esta metodología, cambiando el cloruro de benzoilo, por los cloruros de 2-furoilo y 2-tiofenocarbonilo en cantidades estequiométricas, en presencia de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y NaCl, utilizando un reactor de microondas y sin disolvente (Esquema 1). Se obtuvieron ocho compuestos de los cuales solo de dos de ellos se han reportado estudios de bioactividad, a saber, 2-isopropil-5-metilfenil tiofeno-2-carboxilato y 2-isopropil-5-metilfenil furan-2-carboxilato en el área de actividad antifúngica [11]. Los demás han sido poco estudiados y caracterizados.



**Esquema 1.** Síntesis de ésteres fenólicos (Ar = fenol, timol, carvacol, 2,3 dimetilfenol).



## Experimental

### *Observaciones generales.*

Los productos químicos grado reactivo se adquirieron de una fuente comercial y se usaron sin purificación adicional. El agua utilizada fue destilada. Las reacciones asistidas por microondas (MW) se llevaron a cabo usando un Monowave 400, microondas de síntesis orgánica Anton Parr con control de temperatura y presión, y recipientes a presión cilíndricos de pared gruesa G4, y se usó agitación magnética. Las reacciones en condiciones térmicas convencionales se llevaron a cabo en un recipiente de vidrio cerrado, en un baño de aceite, con agitación magnética y a la misma temperatura que las reacciones realizadas en MW.

La conversión de las reacciones se cuantificó por el método de la curva de calibración mediante cromatografía de gases en un Shimadzu GC-2014 con detector FID, equipado con una columna capilar (SPB-1, longitud 30 m, D.I.32 mm y espesor de película 1,00  $\mu\text{m}$ ). El gas portador fue nitrógeno de alta pureza ( $\geq 99,999\%$ ) y las condiciones fueron las siguientes: se utilizó el modo de inyección splitless (1  $\mu\text{L}$ ), la temperatura del inyector se ajustó a 320  $^{\circ}\text{C}$ , la temperatura inicial de la columna fue de 150  $^{\circ}\text{C}/5$  min y luego se incrementó a una velocidad de 20  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  a 200  $^{\circ}\text{C}/5$  min; La temperatura del FID fue de 300  $^{\circ}\text{C}$ .

Una vez completadas las reacciones, se añadió agua al crudo, donde las sales se disolvieron fácilmente y, en el caso de productos sólidos, se formó un precipitado, que luego se filtró, se lavó con agua fría y se recristalizó en etanol. En el caso de productos líquidos, se realizó una separación líquido/líquido con éter de petróleo, se secó con sulfato de sodio y se colocó en el rotavapor con bomba de vacío, para remover el solvente.

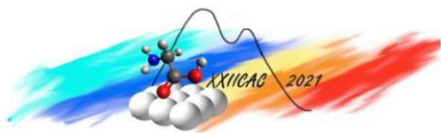
Todos los compuestos fueron identificados por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , y los datos fueron comparados con los reportados. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  se registraron a 400 MHz y los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en un espectrómetro Bruker Advance 400, en  $\text{CDCl}_3$  con TMS como referencia interna. Los cambios químicos se informaron como valores  $\delta$  (ppm) en relación con TMS. Todas las constantes de acoplamiento (J) se expresan en hercios (Hz).

### *Síntesis de ésteres fenólicos por calentamiento convencional.*

En todas las reacciones se pesaron 2,0 mmoles de fenol y el correspondiente cloruro y 1,0 mmoles de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y  $\text{NaCl}$ . Inicialmente, las sales se maceraron junto con el fenol y la mezcla se transfirió al recipiente de reacción de vidrio, luego se agregó el cloruro correspondiente y se selló el frasco. Después de alcanzar la temperatura de 70  $^{\circ}\text{C}$  en el baño de aceite, el recipiente de reacción se colocó y se dejó con agitación magnética durante 1 h. Pasado el tiempo, se tomó una muestra para su cuantificación por CG/FID.

### *Síntesis de ésteres fenólicos asistido por microondas.*

Para las reacciones asistidas por microondas, se utilizaron las mismas cantidades que en el método de calentamiento convencional, 2,0 mmol de fenol y el correspondiente cloruro y 1,0 mmol de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y  $\text{NaCl}$ . Las sales se maceraron junto con el fenol y la mezcla se transfirió al recipiente de reacción de cuarzo, luego se añadió el cloruro correspondiente. El recipiente de reacción se selló y se colocó en el reactor de microondas con un agitador magnético y se irradió a una potencia de 100 W, 70  $^{\circ}\text{C}$  y 5 bar (presión máxima) tomando una muestra a los 2, 5 y 10 minutos para hacer el seguimiento por CG/FID.



## Resultados y discusión

Para realizar la síntesis asistida por microondas de los ésteres derivados de furfural con diferentes fenoles, se siguió el procedimiento descrito por Suchandra Chakraborty et al, con algunas variaciones. Para identificar las condiciones óptimas de reacción, se seleccionó la esterificación de cloruro de furoilo con fenol como reacción modelo, y se varió el tiempo de reacción y la presencia o ausencia de carbonato de potasio y cloruro de sodio (Tabla 1). En todos los casos, la reacción se realizó sin disolvente y a la misma temperatura (70 °C).

**Tabla 1.** Estandarización de las condiciones de reacción usando 2-cloruro de furoilo y fenol como sustratos.

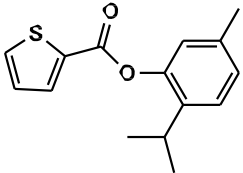
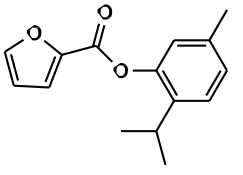
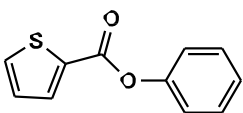
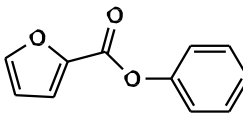
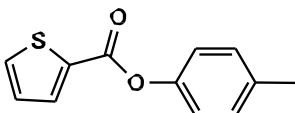
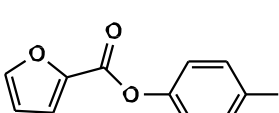
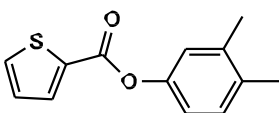
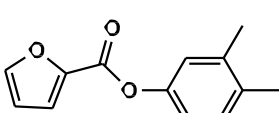
Entrada	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mmol)	NaCl (mmol)	Tiempo de reacción (% Rto)		
			2 min	5 min	10 min
1	-	-	10	15	17
2	1.0	-	45	50	51
3	1.0	1.0	80	90	92

Como se ve en la Tabla 1, Entrada 1, cuando la reacción se realiza sin carbonato de potasio y cloruro de sodio, el rendimiento es muy bajo, solo el 17% en 10 min. Cuando se agrega carbonato de potasio (Entrada 2), el rendimiento de la reacción mejora al 53% pero sigue siendo bajo. Finalmente, la relación molar 1:1 de carbonato de potasio y cloruro de sodio, y 0,5:1 con respecto a los sustratos, mejoró significativamente el rendimiento alcanzando el 92% en 10 min. Estos resultados se deben al hecho de que aunque el carbonato de potasio proporciona el medio básico necesario para que la reacción se genere y ayuda a eliminar el cloruro de hidrógeno liberado del medio de reacción, también puede reaccionar con el cloruro de furoilo o hidrolizar el éster recién formado, afectando el rendimiento de la reacción [2]. Por su parte, el cloruro de sodio aporta un exceso de iones cloruro al medio de reacción, frenando la descomposición del cloruro de furoilo, un compuesto bastante reactivo e inestable, evitando que reaccione con el carbonato. Una observación final de esta parte de la investigación es que en los tres experimentos no hubo diferencia significativa en el desempeño de la reacción entre el tiempo de 5 y 10 minutos, por lo que las condiciones óptimas determinadas fueron una relación molar de reactivos/catalizadores de 1:0.5:0.5, 70 °C y 5 minutos, en un reactor de microondas.

Para demostrar la versatilidad de este proceso, se sintetizaron diferentes ésteres variando el fenol y también el cloruro, de esta manera se sintetizaron 8 compuestos, cuatro con cloruro de 2-furoilo y cuatro con cloruro de 2-tiofenilcarbonilo, y los fenoles seleccionados fueron fenol, timol, p-creol y 3,4 dimetilfenol (3,4DMF), obteniendo el éster como único producto y rendimientos entre 90 y 95% en todos los casos (Tabla 2). Este método también se comparó con el calentamiento térmico convencional, realizando la reacción en un reactor de vidrio sellado y en un baño de aceite en las mismas condiciones óptimas determinadas para el método MW. Se tomó una muestra a los 10 minutos y dado que el rendimiento fue casi nulo, se seleccionó una hora como tiempo de reacción, aun así el desempeño fue pobre como se muestra en la Tabla 2.

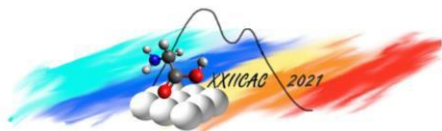
Este método se destaca como amigable con el medio ambiente gracias a sus ventajas como altos rendimientos y selectividad en tiempos de reacción cortos (5 min) y ausencia de solvente, además de una fácil separación y purificación de los productos, ya que el cloruro de sodio y el carbonato de potasio se eliminaron de la mezcla de reacción agregando agua (un solvente verde) y los productos sólidos precipitaron rápidamente. Posteriormente se recrystalizaron en metanol. En el caso de los productos líquidos, al agregar el agua se formó un sobrenadante aceitoso, el cual se recuperó mediante una separación líquido/líquido con éter de petróleo y posterior secado con sulfato de sodio y rotavaporación al vacío.

**Tabla 2.** Comparación de la síntesis de ésteres fenólicos en condiciones de calentamiento convencionales y MW.

Entrada	Producto	<sup>a</sup> Calentamiento convencional %Rto (70 °C/1h)	<sup>b</sup> Síntesis asistida por microondas %Rto (70 °C/5min)
FS-Timol		15	90
FO-Timol		12	90
FS-Fenol		30	94
FO-Fenol		33	95
FS-Cresol		22	93
FO-Cresol		19	95
FS-DMF		18	92
FO-DMF		20	91

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: fenol (2,0 mmol), cloruro de acilo (2,0 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 mmol), NaCl (1,0 mmol), calentamiento convencional a 70 °C, sin disolvente, 1 h.

<sup>b</sup>Condiciones de reacción: fenol (2,0 mmol), cloruro de acilo (2,0 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 mmol), NaCl (1,0 mmol), PM, 70 °C, sin disolvente, 5 min.



## Conclusiones

Se desarrolló una metodología eficiente, económica, de alto rendimiento y respetuosa con el medio ambiente para la síntesis de derivados de furfural y análogos de azufre con diferentes fenoles, en condiciones libres de solventes. Se demostró la versatilidad del procedimiento al estudiar diferentes sustratos. Además, este protocolo utiliza reactivos comunes de bajo costo sin ningún catalizador costoso y con técnicas modernas como la síntesis asistida por microondas que permiten que la reacción se de en tiempos muy cortos, con condiciones de reacción más suaves y fácil tratamiento de recuperación y purificación de los productos, cumpliendo con la mayoría de postulados de la química verde, convirtiéndola en una alternativa sustentable al actual procedimiento utilizado.

## Agradecimientos

Agradecemos a CONICET (PIP 0084), ANPCyT (PICT0157), ANPCYT (Proyecto: ERANET-LAC), Universidad Nacional de La Plata y CICPBA por su apoyo financiero.

## Referencias

- [1] G. Gliozzi, S. Passeri, F. Bortolani, M. Ardizzi, P. Mangifesta, F. Cavani. *Catalysts* 5 (2015) 2223-2243.
- [2] Z. Wang. In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; John Wiley & Sons, Inc. (Ed.). Hoboken, NJ, USA (2010) 2536–2539.
- [3] C.K. Lee, J.S. Yu, H. Lee, J. Heterocycl. Chem 39 (2002) 1207-1217.
- [4] D.A. Watson, X. Fan, S.L. Buchwald, *J. Org. Chem* 73 (2008) 7096–710.
- [5] N.N. Karade, S.G. Shirodkar, R.A. Potrekar, H.N. Karade. *Synth. Commun* 34 (2004) 391-396.
- [6] Y. Li, H. Wu, Z. Zeng. *European J. Org. Chem.* (2019) 4357-4361.
- [7] K. Subramanian, S.L. Yedage, B.M. Bhanage. *Adv. Synth. Catal* 360 (2018) 2511-2521.
- [8] G.S. Astakhov, M.M. Levitsky, X. Bantreil, F. Lamaty, V.N.Khrustalev, Y. V. Zubavichus, P. V. Dorovatovskii, E.S. Shubina, A.N. Bilyachenko. *J. Organomet. Chem* 906 (2020).
- [9] S. Chakraborty, A. Saha, K. Basu, C. Saha. *Synth. Commun* 45 (2015) 2331-2343.
- [10] A.A. Ali, V.G. Gaikar. *Ind. Eng. Chem. Res* 50 (2011) 6543-6555.
- [11] K. Wang, S. Jiang, Y Yang, L. Fan, F. Su, M. Ye. *Nat. Prod. Res* 33 (2019) 1924-1930.