



Transesterificación de Salicilato de Metilo con Alcohol Isoamílico asistida por irradiación de microondas y promovida por catalizadores ácido-base

Gutierrez, Leandro G., Kneeteman, María N. y Ferretti, Cristián A.

Laboratorio Gustavo A. Fester / Departamento de Química Orgánica/ Instituto de Química Aplicada del Litoral IQAL (UNL-CONICET), Universidad Nacional del Litoral, Facultad de Ingeniería Química, Santiago del Estero 2829, CP 3000, Santa Fe, Argentina, cferretti@fiq.unl.edu.ar

Palabras Claves: Transesterificación, Catalizadores ácido-base, Salicilato de Metilo, Salicilato de Isoamilo, Síntesis Asistida por Microondas.

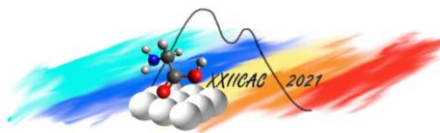
Resumen

En este trabajo se desarrolló un procedimiento para la síntesis de salicilato de isoamilo (SI) a través de la transesterificación del salicilato de metilo (SM) con alcohol isoamílico (AI) en ausencia de solvente, utilizando catalizadores homogéneos y heterogéneos con diferentes propiedades ácido-base, bajo irradiación de microondas y calentamiento convencional.

Los resultados mostraron que los catalizadores ácidos y neutros presentaron nula o muy baja actividad catalítica, demostrándose que los catalizadores básicos fueron los más activos. Realizando la síntesis de SI bajo irradiación asistida por MW a 120°C, con una relación molar SM:AI 1:4, 1 % wt. de catalizador y una velocidad de agitación de 600 RPM, se obtuvieron conversiones mayores al 60% en 4 h de reacción, con los catalizadores Ca(OH)₂ y MeONa. Bajo estas condiciones optimizadas, empleando LiOH como catalizador, fue posible obtener rendimientos de SI del 98% en 4 h. Resultados similares fueron obtenidos a las 2 h de reacción, utilizando una carga de catalizador de LiOH del 5% wt. Además, pudo demostrarse que bajo las condiciones experimentales para la síntesis de SI, LiOH no presentó contribución catalítica homogénea.

Abstract

A procedure for the synthesis of isoamyl salicylate by transesterification of methyl salicylate with isoamyl alcohol was studied. The transesterification reaction was evaluated using catalysts with different acid-base properties, in the presence of microwave irradiation or conventional heating. Acids and neutral catalysts showed zero or very low catalytic activity while the most actives were the basic catalysts. Methyl salicylate conversions higher than 60 % were obtained at 120 °C in 4 h of reaction under Microwave irradiation procedure, using 1% wt. Ca(OH)₂, MeONa, or LiOH as catalysts. Under these optimized conditions, using LiOH as a catalyst, it was possible to obtain yields of isoamyl salicylate of 98 % in 4 h. Similar results were obtained in 2 h using 5% wt. LiOH. In addition, under experimental conditions of isoamyl salicylate synthesis, LiOH did not present catalytic homogeneous contribution.



Introducción

Los salicilatos son ésteres o sales del ácido salicílico y son ampliamente utilizados como conservantes de alimentos, desnaturizantes, solventes, agentes saborizantes y antisépticos. La ruta tradicional para la síntesis de salicilatos es la esterificación del ácido salicílico con un alcohol en presencia de catalizadores ácidos inorgánicos. Este proceso presenta como desventajas que, para obtener buenos rendimientos de síntesis, son requeridas elevadas temperaturas y largos tiempos de reacción, además del uso de ácidos minerales corrosivos.

Una ruta de síntesis alternativa de los salicilatos es la transesterificación de los alquil salicilatos con un alcohol (alcoholisis), catalizada por ácidos o por bases. Esta ruta es llevada a cabo a temperaturas más bajas que las utilizadas en esterificación, y no se produce agua como sub-producto, lo cual permite una fácil separación de los productos. En particular, la síntesis de salicilatos utilizando alcoholes y metil salicilato como reactivos, tiene varias ventajas, tales como que, ambos reactivos son altamente miscibles y entonces, el proceso podría ser llevado a cabo a incluso temperaturas de reacción más bajas.

Numerosos investigadores han estudiado la síntesis de salicilatos vía esterificación del ácido salicílico y transesterificación de salicilato de metilo, utilizando catalizadores ácidos homogéneos [1, 2, 3] y heterogéneos [4, 5], obteniendo buenos rendimientos a producto solo a altas temperaturas de reacción ($>150^{\circ}\text{C}$).

Un gran número de procesos y reacciones en química orgánica son llevadas a cabo con energía térmica. El calentamiento de las reacciones con procedimientos tradicionales no es solamente lento, sino que crea una superficie caliente en las paredes del reactor de reacción donde productos, sustratos y reactivos se pueden llegar a descomponer con el tiempo. La síntesis asistida por irradiación microondas es un método efectivo para acelerar una reacción química, la cual puede ser utilizada para mejorar la producción de diferentes compuestos, reforzar el proceso, y reducir los tiempos de reacción.

En este trabajo estudiamos la síntesis del salicilato de isoamilo (SI) vía transesterificación del salicilato de metilo (SM) con alcohol isoamílico (AI) empleando catalizadores con diferentes propiedades ácido-base, así como radiación microondas (MW) y calentamiento convencional. El objetivo fue evaluar los requerimientos ácido-base que promueven la síntesis del salicilato de isoamilo, así como también, conocer los efectos de temperatura y de carga de catalizador sobre el rendimiento del salicilato de isoamilo, bajo ambos métodos de calentamiento.

Experimental

Reactivos y catalizadores

Todos los reactivos utilizados en este trabajo fueron de grado analítico. Tanto el salicilato de metilo como el alcohol isoamílico fueron destilados en vacío de acuerdo a las recomendaciones de referencia [6]. Otros reactivos y solventes fueron utilizados sin purificación posterior.

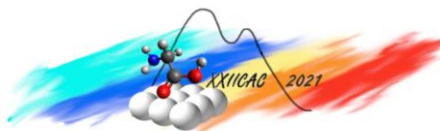
Los siguientes compuestos fueron utilizados como catalizadores: AlCl_3 , TiO_2 , BaCO_3 , CaCO_3 , Li_2CO_3 , $\text{Ba}(\text{OH})_2$, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, LiOH , ácido fosfotúngstico (AFT), ácido p-toluensulfónico (APTS), y metóxido de sodio (MeONa). Antes de ser utilizados, los catalizadores fueron molidos, tamizados y estabilizados en un horno a 60°C durante 24 h.

Caracterización de los catalizadores

La acidez o basicidad de los catalizadores fue evaluada según procedimiento sugerido por Yang et al. [7]. Para tal fin, 0.5 g de cada catalizador se dispersaron en 3 ml de agua desmineralizada. Luego de sonicar la mezcla durante 30 minutos, centrifugar y filtrar, el pH de las soluciones fue medido con un pHímetro previamente calibrado con soluciones buffer.

Ensayos catalíticos

Los experimentos catalíticos fueron realizados a 120°C utilizando irradiación microondas y calentamiento convencional, bajo una relación molar SM:AI de 1:4. Las reacciones de



transesterificación asistidas por MW fueron llevadas a cabo en un reactor Anton Para Monowave 300. Para la síntesis de SI, se mezclaron SM, AI y catalizador en un reactor microondas bajo agitación (600 RPM) por 1-4 h. Al final del experimento, la mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y centrifugada para luego ser analizada por Cromatografía Gaseosa (CG).

Las reacciones de transesterificación evaluadas con calentamiento tradicional fueron llevadas a cabo en un reactor de vidrio equipado con un condensador de reflujo, un termómetro, y un agitador magnético. Una mezcla de SM, AI y catalizador fue agregada al reactor y la agitación empezó (600 RPM). Luego de esto, la mezcla de reacción fue calentada a 120°C en un baño termostatzado por 4 h. Las muestras fueron enfriadas a temperatura ambiente y centrifugadas para luego ser analizadas por CG.

Análisis de las muestras

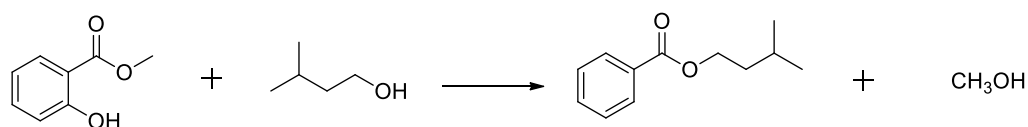
Las muestras de reacción fueron diluidas en metanol y analizadas en un cromatógrafo gaseoso (Perkin Elmer, USA) equipado con una columna capilar PE-5 (5% difenil y 95% dimetil polisiloxano, DF: 0.53 μm , ID: 0.5 μm , L: 30 m), detector FID, e inyector split/splitless. Las muestras fueron inyectadas con un flujo bajo relación 1:20, utilizando N_2 como gas carrier. La temperatura en el horno fue llevada a 100°C en 2 min, luego se mantuvo esta temperatura 2 min, y luego calentada a 15°C/min hasta 250°C, y manteniéndose a esta temperatura final por 2 min. Las temperaturas del inyector y el detector fueron de 250 y 280°C respectivamente. El tiempo de análisis total fue de 15 min. La cantidad de SM y de SI fueron determinadas utilizando 1-octanol como estándar interno.

Las conversiones de SM fueron calculadas como $X_{\text{SM}}\% = [(C_{\text{SM}}^0 - C_{\text{SM}}^f) / C_{\text{SM}}^0] \times 100$, donde C_{SM}^0 es la concentración inicial de SM y C_{SM}^f es la concentración de SM al tiempo de reacción t . La selectividad de SI y los rendimientos fueron calculados como $S_{\text{SI}}\% = [(\text{moles de SI}) / (\text{moles de SM reaccionados})] \times 100$, y $Y_{\text{SI}}\% = [(\text{moles de SI}) / (\text{moles de SM consumidos})] \times 100$, respectivamente.

Resultados y discusión

Ensayos catalíticos iniciales

Con el fin de investigar los requerimientos ácido-base necesarios para promover la transesterificación del salicilato de metilo (SM) con alcohol isoamílico (AI) (Esquema 1), se seleccionó un grupo de catalizadores para ser evaluados en la reacción en estudio.



Salicilato de Metilo (SM)

Alcohol Isoamílico (AI)

Salicilato de Isoamilo (SI)

Metanol

Esquema 1. Síntesis de Salicilato de Isoamilo por transesterificación de Salicilato de Metilo con Alcohol Isoamílico.

Las propiedades ácido-base de los catalizadores fueron analizadas midiendo el pH de suspensiones acuosas de los catalizadores estabilizadas a temperatura ambiente. Los resultados de pH mostraron que estos catalizadores exhiben considerables diferencias entre acidez y basicidad. Teniendo en cuenta el pH de las suspensiones, fue posible dividirlos en tres grupos: ácido p-toluensulfónico (APTS), ácido fosfotúngstico (AFT) y AlCl_3 como catalizadores ácidos; BaCO_3 , CaCO_3 y TiO_2 son neutros (ácido-base balanceados); y Li_2CO_3 , $\text{Ca}(\text{OH})_2$, $\text{Li}(\text{OH})$, $\text{Ba}(\text{OH})_2$ y MeONa como catalizadores básicos. Posteriormente se realizaron ensayos catalíticos con estos catalizadores según las condiciones operativas propuestas por Zhao et al [1], a 120 °C, con una velocidad de agitación de 600 RPM, una relación molar SM:AI 1:4 y 1 wt% de catalizador. Todos los ensayos fueron realizados con microondas (MW) por 1 hora.

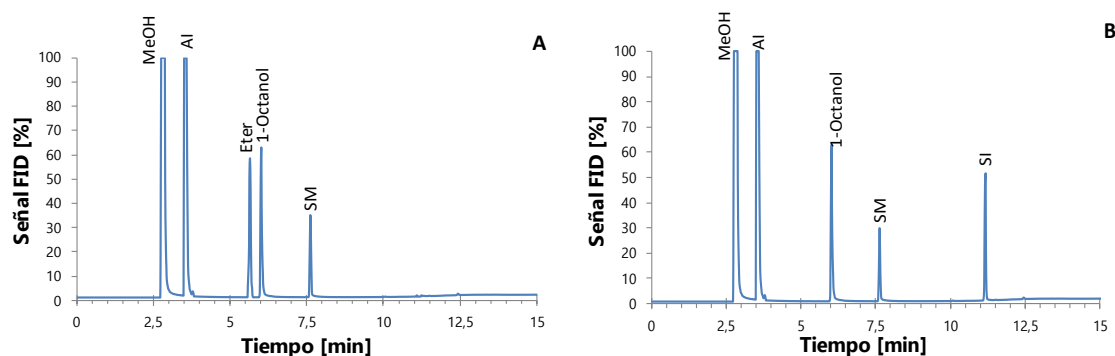


Figura 1. Cromatogramas típicos de las muestras de reacción: A) Del experimento de reacción con catalizadores ácidos; B) con catalizadores básicos.

Inicialmente, se realizó un test preliminar bajo estas condiciones sin catalizador, y no se observó la conversión térmica de SM. Posteriormente, todos los catalizadores fueron testeados. Los catalizadores ácidos y neutros mostraron nula o muy baja actividad catalítica ($X_{MS} \leq 10\%$), mientras que los más activos fueron los catalizadores básicos ($X_{MS} \geq 12\%$).

Los cromatogramas típicos obtenidos de muestras de reacción con catalizadores ácidos y básicos se presentan en la Figura 1. Cuando la reacción fue realizada utilizando catalizadores ácidos (Figura 1A) se observó un nuevo pico que es asignado a la formación del éter por condensación de dos moléculas de alcohol isoamílico, lo cual concuerda con lo reportado por Shyamsundar et al [3]. Respecto a los catalizadores de TiO_2 y AFT, se obtuvieron tanto SM como éter como productos de reacción, lo que se atribuyó a la presencia de sitios ácidos-básicos que catalizan, tanto las reacciones de transesterificación como las reacciones de condensación. Por otra parte, cuando se utilizaron los catalizadores básicos, sólo fue observada la formación del SI en todos los casos (Figura 1B). Las mejores conversiones de SM fueron obtenidas con los catalizadores $Ba(OH)_2$, $Ca(OH)_2$, MeONa, y LiOH. Estos resultados demostraron que los catalizadores básicos son requeridos para promover la síntesis del SI.

Optimización de las condiciones de reacción

Como paso siguiente, se realizó la optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de SI utilizando los catalizadores $Ba(OH)_2$, $Ca(OH)_2$, MeONa y LiOH. Estos fueron seleccionados considerando su alta performance catalítica en los ensayos preliminares. Los ensayos catalíticos fueron llevados a cabo bajo condiciones de MW y termica a $120\text{ }^\circ\text{C}$, con una relación molar SM:AI de 1:4, 1 wt% de catalizador, velocidad de agitación de 600 RPM, y 1-4 h de reacción. La Figura 2 presenta las

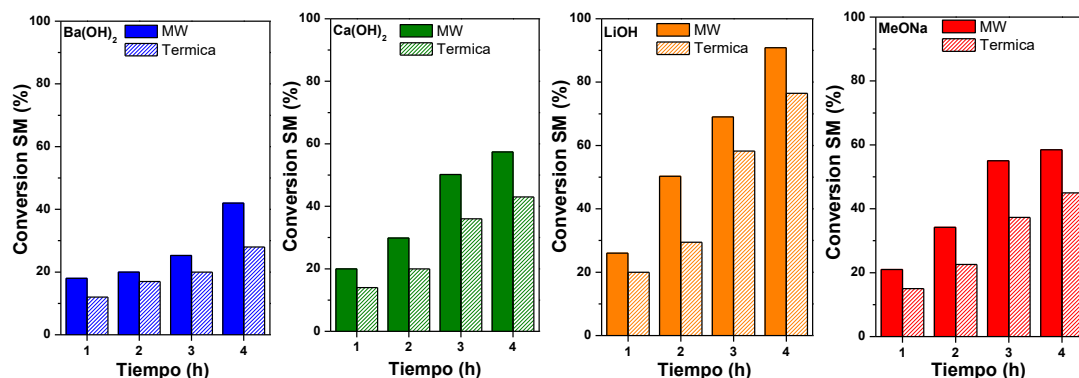
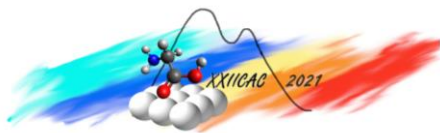


Figura 2. Efecto del tiempo de reacción en la conversión de SM con $Ba(OH)_2$, $Ca(OH)_2$, MeONa, y LiOH como catalizadores. [T = $120\text{ }^\circ\text{C}$; (SM:AI) Relación molar = 1:4; Velocidad de agitación: 600 RPM; % catalizador = 1 wt.%]



conversiones obtenidas de SM a diferentes tiempos de reacción para cada catalizador, bajo condiciones MW y térmicas. Como se puede observar, sin importar las condiciones de calentamiento, LiOH fue el catalizador más activo, mientras que Ba(OH)₂ fue el menos activo. El orden de actividad fue: Ba(OH)₂<Ca(OH)₂≤MeONa<LiOH.

De los datos de X_{SM} vs tiempo adquiridos en los ensayos catalíticos, se determinaron las velocidades de conversión (r_{SM}) de acuerdo a la expresión: $r_{SM} = (n^{\circ}_{SM}/W_{cat}) \cdot (dX_{SM}/dt)$, donde n° son los moles iniciales de SM, W_{cat} es la carga de catalizador y dX_{SM}/dt es la pendiente de la curva X_{SM} vs tiempo calculados para cada catalizador, y los resultados son presentados en la Tabla 1. Tal como se esperaba, la síntesis asistida por MW aumentó un 40% la velocidad de conversión de SM comparado a la síntesis llevada a cabo en condiciones térmicas. Utilizando MW, la mezcla de reacción recibe calentamiento por una combinación de efecto térmico, polarización dipolar y conducción iónica. Esto hace que los reactivos absorban la energía de manera eficiente resultando en mejores velocidades de reacción y rendimientos [8]. Respecto al método de calentamiento, se obtuvieron conversiones de SM mayores a 60% a 120°C en 4 horas de reacción bajo procedimiento MW, utilizando Ca(OH)₂, MeONa, o LiOH como catalizadores. Por el otro lado, cuando la síntesis de SI es llevada a cabo bajo condiciones térmicas, se requieren tiempos de reacción más largos y temperaturas más elevadas para alcanzar los niveles de conversión de SM obtenidos durante los procedimientos MW.

Tabla 1: Velocidades de conversión de SM (r_{SM}, mmol/h.g) obtenidas por MW y condiciones térmicas.

Catalizador	Térmica	MW
Ba(OH) ₂	50	70
Ca(OH) ₂	80	110
MeONa	80	110
LiOH	110	160

[T = 120 °C; (SM:AI) relación molar = 1:4; velocidad de agitación: 600 RPM; % catalizador = 1 wt.%]

Evaluación de la carga de catalizador

Se evaluó el efecto de la carga del catalizador en el rendimiento de SI (Y_{SI}%) en la reacción de transesterificación utilizando LiOH como catalizador. Se realizaron ensayos catalíticos a 120°C, con una relación molar SM:AI 1:4 y 600 RPM de velocidad de agitación, por 2 horas de reacción, bajo asistencia de MW. La cantidad de catalizador se varió de 1.0 a 10 wt%. Los resultados (Figura 3) mostraron que un aumento en la cantidad de catalizador incrementa sustancialmente el rendimiento de SI, desde 50% hasta 98% en solo 2 horas de reacción. Es importante enfatizar que, en todos los experimentos, la selectividad respecto a SI fue de 100%, y no se detectó por análisis GC, descomposición de los reactivos ni productos, así como tampoco la presencia de otros subproductos de reacción. Al duplicar la carga inicial del catalizador fue posible obtener un incremento del 40% en el Y_{SI}.

Sin embargo, un incremento sustancial en la carga de catalizador por encima del 5% wt. no resultó en un importante aumento de los rendimientos de SI. Estos resultados demostraron que una carga de 5% wt. del catalizador LiOH es adecuado para obtener buenos rendimientos de SI en 2 horas de tiempo de reacción.

Evaluación de la contribución homogénea del catalizador

Con el fin de investigar la contribución homogénea del catalizador más activo (LiOH) en la reacción de transesterificación, fueron realizados dos experimentos catalíticos asistidos por MW con una carga de catalizador del 1% wt.

Los ensayos catalíticos fueron llevados a cabo durante 4 h, tomando muestras de la mezcla de reacción cada 1 h. Luego de 2 h de reacción, una fracción de la mezcla de reacción fue enfriada,

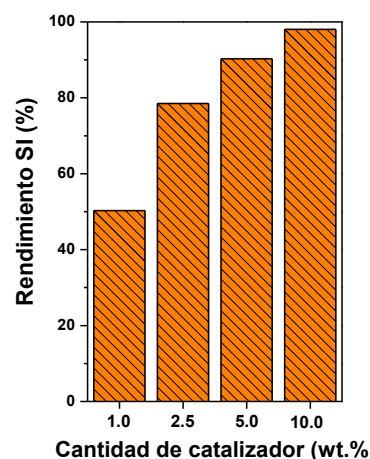
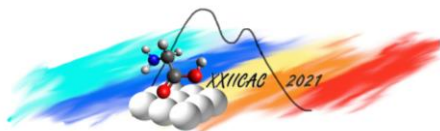


Figura 3. Efecto de la carga de catalizador Li(OH) en el rendimiento de SI.



centrifugada y filtrada con el propósito de separar el catalizador de la mezcla líquida. Luego, la reacción de transesterificación se continuó en ambos casos bajo las mismas condiciones experimentales.

Los resultados de estos experimentos son mostrados en la Figura 4. Tal como puede observarse en esta figura, donde ambos experimentos de transesterificación son comparados, mientras Y_{SI} continuo aumentan con el tiempo de reacción en presencia del catalizador, el rendimiento permaneció constante en el experimento sin catalizador. Estos resultados claramente demostraron que no hay una contribución homogénea del LiOH en la reacción de transesterificación por efecto de lixiviación en el AI, y consecuentemente, bajo estas condiciones, LiOH actúa como catalizador heterogéneo.

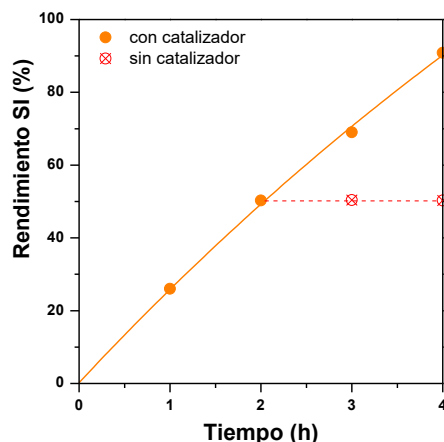


Figura 4. Evaluación del efecto de lixiviación del catalizador. [T= 120 °C; (SM:AI) relación molar = 1:4; velocidad de agitación: 600 RPM; % catalizador = 1 wt.%].

Conclusiones

Se desarrolló un procedimiento para la síntesis de salicilato de isoamilo a través de la transesterificación del salicilato de metilo con alcohol isoamílico. La síntesis del salicilato de isoamilo fue llevada a cabo eficientemente utilizando catalizadores básicos como $\text{Ca}(\text{OH})_2$, MeONa y LiOH bajo procedimientos asistidos por irradiación microondas y calentamiento térmico. Realizando la síntesis de salicilato de isoamilo bajo irradiación MW a 120°C, con una relación molar SM:AI 1:4, 1 wt% de catalizador y una velocidad de agitación de 600 RPM, se obtuvieron conversiones mayores al 60% en 4 h de reacción con los catalizadores $\text{Ca}(\text{OH})_2$ y MeONa. Bajo estas condiciones optimizadas, empleando LiOH como catalizador, es posible obtener rendimientos de salicilato de isoamilo del 98%. Resultados similares fueron obtenidos a las 2 h utilizando una carga de catalizador de LiOH del 5% wt. Además, bajo estas condiciones experimentales, el catalizador LiOH no presentó una contribución catalítica homogénea.

Referencias

- [1] Q. Zhao, J. Chu, T. Jiang, H. Yin; Korean J. Chem. Eng. 25 (2008) 1008-1013.
- [2] Z. Khokhar, S. Munir, E.-U Haq, S. S. Ali; Sci. Int. (Lahore) 23 (2011) 121-124.
- [3] M. Shyamsundar, S.Z.M. Shamshuddin; Bangladesh J. Sci. Ind. Res. 53 (2018) 63-76.
- [4] T.E.M. Kumar, S.R. Saritha, S.Z.M. Shamshuddin, V.T. Vasantha, S.R. Pratan; Indian J. Of Chem. Tech. 25 (2018) 390-395.
- [5] J. D'Souza, N. Nagaraju; Indian J. Of Chem. Tech. 11 (2004) 401-409.
- [6] A.I. Vogel, Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry. Longman Scientific & Technical, London (1989).
- [7] J. Yang, Y. Guan, T. Verhoeven, R. van Santen, C. Li, E. J. M. Hensen; Green Chem. 11 (2009) 322-325.
- [8] C.A.R. Melo-Júnior, M.F. Albuquerque, C. Dariva, S. Egues, A.F. Santos, A.L.D. Ramos. Energy & Fuels. 23 (2009) 580-585.