



Síntesis de α -metilenlactones i α -metilenacetal-lactones com a precursors de blocs durs en copolímers de blocs ABA



Nom: Alba Segarra Casaldàliga

Treball de Fi de Grau

Grau de Química

Data: 06/06/2019

Dirigit per: Juan Carlos Ronda

Índex

1. Abstract	- 1 -
2. Introducció i objectius	- 2 -
3. Resultats i discussió dels resultats	- 8 -
3.1. Síntesi de la α -metilen γ -butirolactona (Tulipalina A)	- 8 -
3.2. Síntesi de la 5-metilen-1,3-dioxolan-4-ona	- 13 -
3.2.1. Síntesi de la 5-metil-1,3-dioxolan-4-ona	- 13 -
3.2.2. Síntesi de la 5-bromo-5-metil-1,3-dioxolan-4-ona	- 15 -
3.2.3. Síntesi de la 5-metilen-1,3-dioxolan-4-ona	- 20 -
3.3. Síntesi de la 2-metil-1,3-dioxan-4-ona	- 25 -
4. Part experimental	- 29 -
4.1. Materials	- 29 -
4.2. Instrumentació	- 29 -
4.3. Preparació dels monòmers	- 29 -
4.3.1. Preparació de la α -metilen γ -butirolactona (Tulipalina A)	- 29 -
4.3.2. Preparació de la 5-metilen-1,3-dioxolan-4-ona	- 30 -
4.3.3. Preparació de la 2-metil-1,3-dioxan-4-ona	- 32 -
5. Conclusions	- 33 -
6. Referències	- 34 -
7. Annexos	- 37 -

1. Abstract

Elastomeric thermoplastics are a type of polymers that predominantly form ABA block copolymers. These copolymers have a structure segregated into two phases that form the hard block and the soft block.

This work focuses on synthesizing monomers, which will constitute the hard block, from renewable sources and have a certain degree of degradability.

The monomers that wish to be synthesized are the following:

Tulipalin A has been synthesized by means of a condensation of ethyl formate and γ -butyrolactone using the NaH as a base followed by a nucleophilic paraformaldehyde attack.

The α -methylene-1,3-dioxolan-4-one has been synthesized following a synthetic pathway three steps. The first step was the condensation of lactic acid and formaldehyde catalysed by para-toluenesulfonic acid forming 5-methyl-1,3-dioxolan-4-one. The second step was bromination in α to carbonyl using NBS and AIBN. The last step was the elimination using a base of Et_3N or DBU.

The 2-methyl-1,3-dioxan-4-one was synthesized from the Bayer-Villiger oxidation of the furanone of coffee using the MCPBA as an oxidizing agent.

2. Introducció i objectius

Els plàstics han adquirit un gran valor en la vida moderna fins al punt de ser un dels productes més utilitzats i més econòmics. Entenem per plàstics materials formats per compostos orgànics sintètics o semisintètics d'alt pes molecular denominats polímers termoplàstics. Són sòlids amorfs o semicristal·lins amb propietats d'elasticitat i flexibilitat en un determinat interval de temperatures i que poden ser modelats i adaptats per a determinades aplicacions.¹

Algunes de les famílies més importants dels plàstics són els polièsters, poliuretans (PU), les poliamides (PA), els polietilens (PE) i els polipropilens (PP). Els PU s'utilitzen com a espumes amortidors, espumes d'aïllament tèrmic, recobriment de superfícies i rotllos d'impressió². A partir de les PA fabriquen fibres, cerres de raspalls de dents, tubs, fils de pesca i peces de alta resistència³. Els PE tenen un rang d'aplicacions molt elevat des de bosses de plàstic dels supermercats a ampolles de plàstic⁴.

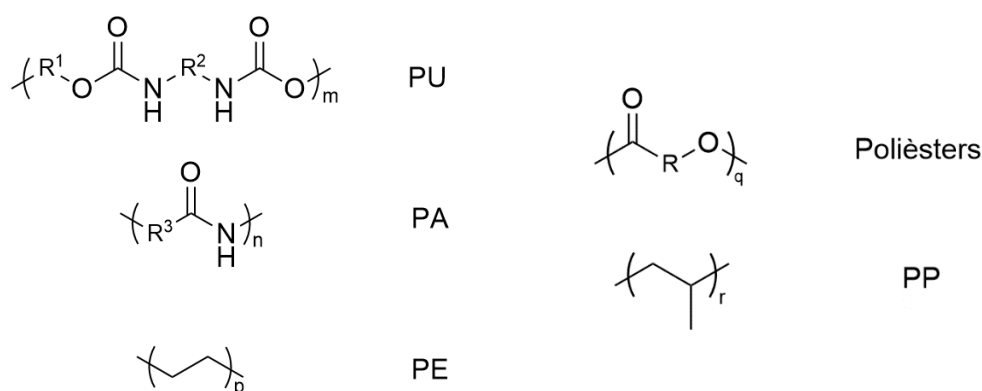


Figura 1. Exemples generals de poliuretans, poliamides, polietilens, polièsters i polipropilens

Els polímers es preparen per mitjà de processos anomenats polimeritzacions. Els moderns mètodes de polimerització permeten no solament preparar polímers amb un control del pes molecular sinó que també generen estructures ben definides el que permet preparar materials amb propietats a mida i noves aplicacions.

El termoplàstics elastòmers (TPE) constitueixen un d'aquest tipus de material d'enginyeria amb una arquitectura definida.

Els TPE també coneguts com a cautxús termoplàstics o elastòmers termoplàstics són una classe de copolímers o mescla física de polímers, més concretament d'un termoplàstic i d'un elastòmer. En funció la temperatura presenten dos comportaments diferenciats. A temperatures baixes es comporten com un elastòmer. I a temperatures altes es comporten com a termoplàstics, podent fondre'ls i modelar-los.

Hi ha diferents famílies de TPE i la gran majoria són copolímers que tenen una estructura de bloc ABA, en que el bloc B, que és el central, s'anomena bloc "tou" ja que és flexible i té una temperatura de transició vítria (T_g) baixa (per sota de la temperatura ambient), i el bloc A, que és el del extrem, s'anomena bloc "dur" per ser més rígid i tenir una T_g molt més elevada o bé presenta una temperatura de fusió (T_m). Això origina una estructura segregada en dos fases basada en dominis que en alguns casos poden ser cristal·lins, que constitueixen el bloc "dur", i dominis amorfs, que constitueixen el bloc "tou", degut a la incompatibilitat dels polímers a temperatura ambient. En funció la composició i la naturalesa de les unitats monomèriques de ambdós blocs, es poden modular les propietats del copolímer sintetitzat.

D'aquí se'n deriven les seves principals aplicacions com a adhesius termoplàstics com el Hytrel, que és un copolímer de polièster i polièter, el Pebax, que és un copolímer de nylon o poliamida i polièter, i el més conegut de tots, el SBS que és el copolímer més important comercialment format per poliestirè i butadiè.

El SBS és un copolímer format per una cadena curta de poliestirè, seguida d'una llarga cadena de polibutadiè i finalitzada per una altra cadena curta de poliestirè. Degut a la incompatibilitat de les diferents unitats repetitives, els dos blocs tendeixen a agrupar-se entre si formant clústers de poliestirè que es mantenen units entre si per cadenes de polibutadiè. El SBS és un material dur i resistent i a la vegada elàstic. Els blocs poliestirè actuen com a agent reticulat físic dels blocs de polibutadiè i quan s'escalfen, fonen i tot el material pot ser reciclat i processat. Les seves principals aplicacions són adhesius de fusió en calent, fixadors, materials de juntes, bandes elàstiques, joguines, soles de sabates i productes per a pavimentació i coberta de carreteres, modificadors de l'impacte i enduridors de plàstics i adhesius.⁵

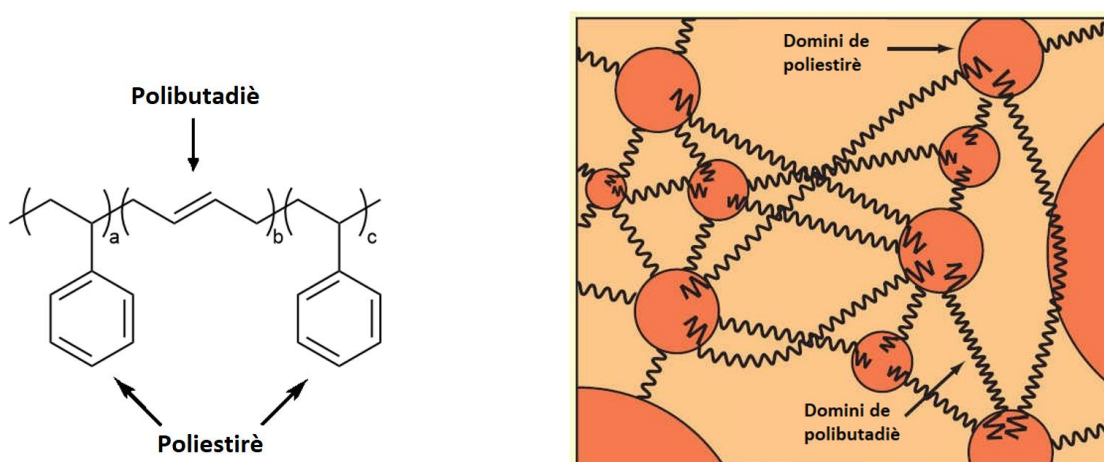


Figura 2. A l'esquerra l'estructura general del copolímer SBS i a la dreta els clústers de poliestirè units per cadenes de polibutadiè

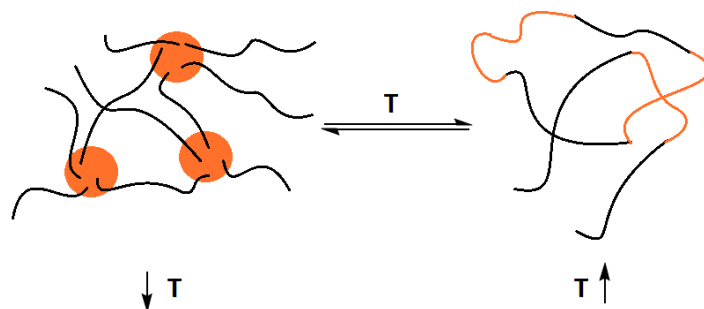


Figura 3. Estructura del copolímer de SBS en funció la temperatura

Tot i la importància de les diverses famílies de polímers, també constitueixen una font de problemes. Part d'aquets problemes provenen d'algunes de les propietats dels mateixos polímers com l'alta resistència a la degradació i la gran durabilitat i provoca s'acumulin i generin residus contaminants. L'altre part prové del fet que la majoria dels polímers es sintetitzen a partir del petroli i els seus derivats, que són una font fòssil que es troba en esgotament⁶.

En aquest sentit, actualment s'estan realitzant molts esforços en substituir els monòmers convencionals derivats del petroli per altres de renovables que facin el procés global més sostenible^{7,8}.

En el grup SUSPOL de la URV, en que he realitzat el treball, es treballa per a obtenir nous TPE's derivats de fonts renovables, de manera que es mitigui la dependència del petroli a l'hora que els materials puguin tenir una degradabilitat millorada en alguns casos. En concret una de les línies de investigació pretén obtenir TPEs a partir de monòmers renovables com la δ -decalactona per a preparar el bloc tou, i la α -metilenbutirolactona o Tulipalina A per a preparar el bloc dur.

La δ -decalactona és una lactona que es troba present de forma natural en moltes fruites i productes fermentats i per tant, es considera un monòmer d'origen renovable. És un agent aromatitzant aprovat per la Federal Drug Agency (FDA) i és un candidat per aplicacions biomèdiques. Aquest compost pot ser obtingut per hidrogenació de la massoia lactona que es troba en alguns arbres i es produeix comercialment en grans quantitats per hidroxilació-lactonització enzimàtica dels àcids grassos obtinguts del oli de gira-sol⁹. És un monòmer fàcil de polimeritzar per mitjà de la polimerització per apertura d'anell donant així polièsters de molt baixa Tg, aproximadament de -65°C ¹⁰.

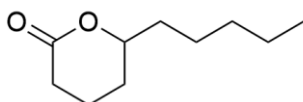


Figura 4. Estructura de la δ -decalactona

D'altra banda, la α -metilenbutirolactona o Tulipalina A és un monòmer d'origen renovable procedent de la tulipa, més concretament de la Tulipa gesneriana L, i s'extreu de la pell blanca dels bulbs de les tulipes en creixement^{11, 12}.



Figura 5. Estructura de la Tulipalina A i de la MMA

La Tulipalina A presenta una reactivitat similar al metil metacrilat o MMA. Donada la seva similitud estructural, tots dos monòmers polimeritzen per mitjà d'una polimerització radicalària per a donar polímers rígids amb Tg elevades, en el cas del PMMA d'entre $80-160^{\circ}\text{C}$ i en el cas de la Tulipalina A de més de 160°C ¹³. Tot i que la Tulipalina A d'origen natural és assequible comercialment, encara es produeix en petites quantitats per lo que el seu preu és molt elevat. Per això, habitualment aquest monòmer es sol preparar al laboratori a partir d'un altre monòmer renovable que és la γ -butirolactona.

Per tal sintetitzar el copolímer de blocs ABA amb δ -decalactona com a bloc tou i la Tulipalina A com a bloc dur es segueixen tres etapes:

1. Polimerització per obertura d'anell de la δ -decalactona amb diols catalitzada per 1,5,7-triaza[4.4.0]biciclodec-5-è (TBD) per obtenir el polièsterdiol corresponent.
2. Activació del grup hidroxil com a α -bromoisobutiril èsters.

3. Polimerització radical controlada mitjançant ATRP de monòmers vinílics com la Tulipalina A.

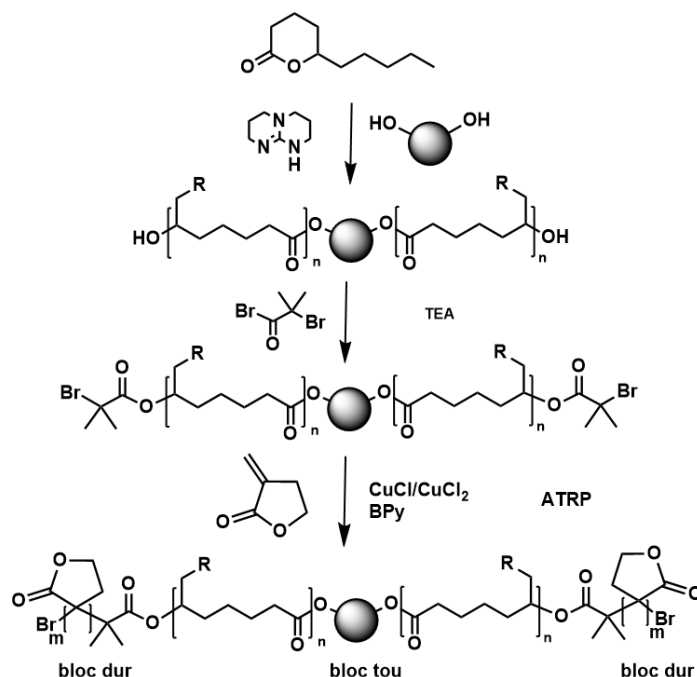
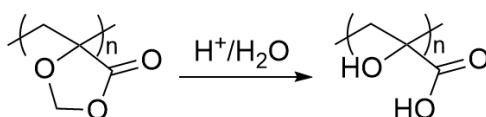


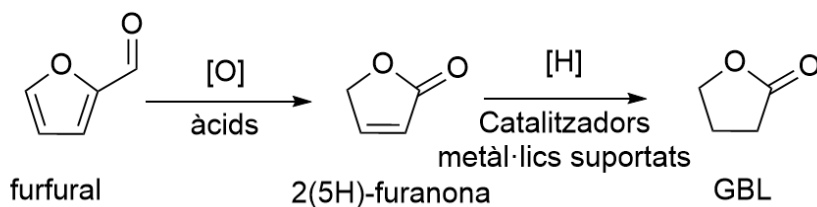
Figura 6. Esquema de síntesi del copolímer de blocs ABA

En aquest context el meu treball s'ha centrat en la preparació del monòmer α -metilenbutirolactona i en l'estudi de la possibilitat de preparar monòmers anàlegs amb una estructura cíclica però contenint unitats acetal. Les unitats acetal permetrien modificar l'estructura química del bloc dur així com les propietats del polímer una vegada obtingut el TPE. Donada la facilitat dels grups cetal per hidrolitzar-se en medi àcid donant els poli(α -hidroxiderivats), es podria conferir propietats hidrofíliques al bloc dur.



Esquema 1. Esquema de síntesi de l'obertura del acetal per hidròlisi en medi àcid

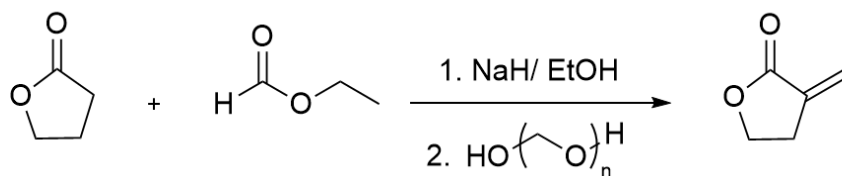
Com s'ha mencionat anteriorment, la Tulipalina A actualment és un producte natural comercial extraordinàriament car perquè s'extrau en petita escala. En el laboratori el més habitual és sintetitzar-la per mitjà d'un altre monòmer renovable, la γ -butirolactona o GBL. La GBL és una molècula d'origen natural que es troba en mostres de vi no edulcorat i en aromatitzants de formatges. Aquesta es pot sintetitzar a partir del xilà contingut en la biomassa lignocel·lulosa. El xilà s'hidrolitza i es deshidrata formant així el furfural que mitjançant d'una oxidació catalitzada per àcids en condicions suaus i utilitzant un sistema bifàsic aquós/orgànic dona com a producte la 2(5H)-furanona. La 2(5H)-furanona és hidrogenada selectivament sobre catalitzadors metàl·lics suportats, formant així la GBL¹⁴.



Esquema 2. Esquema de síntesi de la GBL a partir de la biomassa en dues etapes: oxidació i hidrogenació

Pel que fa a la α -metilenbutirolactona, existeixen diverses metodologies descrites en la literatura per a preparar-la. Totes es basen en la metilenació de la posició α de la γ -butirolactona utilitzant diversos reactius com el oxalat d'etil¹⁵ o el formiat de etil^{11,16,17}.

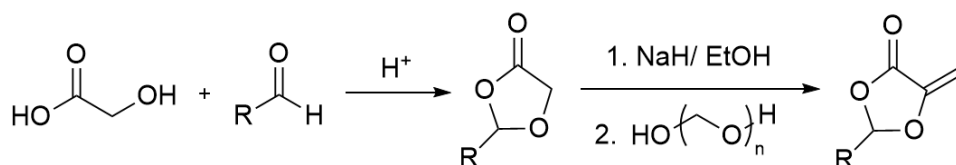
La reacció per a sintetitzar la Tulipalina A consisteix en una condensació Claisen entre el formiat d'etil i la GBL utilitzant com a base l'hidrur de sodi seguida d'un atac nucleòfil al paraformaldehid. El esquema general de síntesi es mostra a continuació.



Esquema 3. Esquema de síntesi de la Tulipalina A

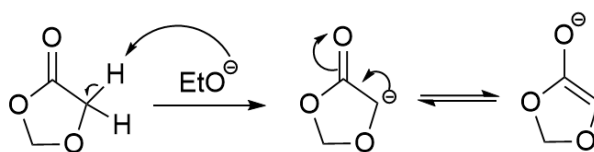
Pel que fa als homòlegs de la α -metilenbutirolactona o Tulipalina A amb grups cetel, s'han considerat diferents aproximacions.

Una és l'aplicació del mètode general de metilenació a una 2-alkil-1,3-dioxolan-4-ona per preparar una α -metilen-2-alkil-1,3-dioxolan-4-ona a partir del àcid glicòlic i un aldehyd tal i com s'indica en el següent esquema de reacció.



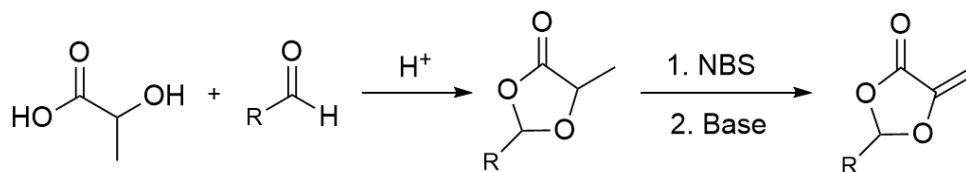
Esquema 4. Esquema de síntesi d'una 2-alkil-1,3-dioxolan-4-ona utilitzant el mateix mètode que la Tulipalina A

Aquest mètode ha estat provat amb anterioritat en el nostre grup infructuosament ja que la síntesi d'aquest compost està dificultada per la escassa estabilitat del ió enolat intermedi ja que conté un dels oxígens acetàlics en la posició veïna el que fa que descompongui donant una barreja de productes.



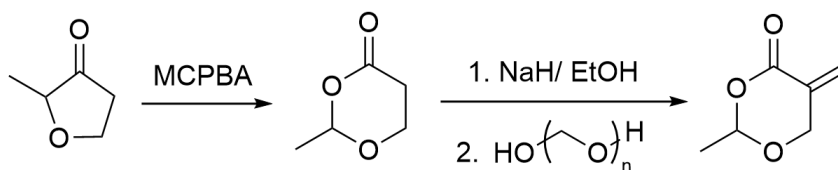
Esquema 5. Mecanisme de la formació del ió enolat

A la bibliografia, es troba descrita una ruta sintètica alternativa^{18,19} per preparar aquest tipus de monòmers que consisteix en la següent seqüència de reaccions.



Esquema 6. Esquema de síntesi d'una 2-alkil-1,3-dioxolan-4-ona utilitzant un mètode alternatiu: bromació i eliminació

D'altra banda es pensa que el procediment general de α -metilenació descrit per la γ -butirolactona podria funcionar en les 1,3-dioxan-4-ones donat que l'oxigen acetàtic no es troba en la posició α del enolat intermediari. En aquest sentit hi ha una 1,3-dioxan-4-ona que està descrita²⁰, la 2-metil-1,3-dioxan-4-ona, que es pot sintetitzar fàcilment a partir d'un compost natural, la 2-metiltetrahidrofuran-3-ona, per oxidació de Bayer-Villiger segons el següent esquema sintètic.



Esquema 7. Esquema de síntesi de la α -metilen-2-metil-1,3-dioxan-4-ona a partir de dues etapes: oxidació i condensació

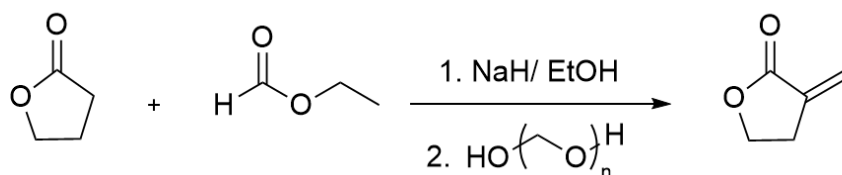
Amb aquests antecedents els objectius plantejats per al meu treball són:

1. La síntesi de la α -metilenbutirolactona o Tulipalina A a partir de la γ -butirolactona.
2. La síntesi de la 5-metil-1,3-dioxolan-4-ona a partir de l'àcid làctic i la seva posterior transformació en α -metilen-1,3-dioxolan-4-ona utilitzant una seqüència de bromació/eliminació.
3. La síntesi de la 2-metil-1,3-dioxan-4-ona a partir de la furanona del cafè i la seva posterior α -metilenació.

3. Resultats i discussió dels resultats

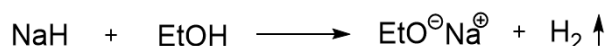
3.1. Síntesi de la α -metilen γ -butirolactona (Tulipalina A)

La Tulipalina A ja havia estat preparada amb anterioritat al laboratori seguint el procediment descrit en la literatura^{15, 16, 17}.

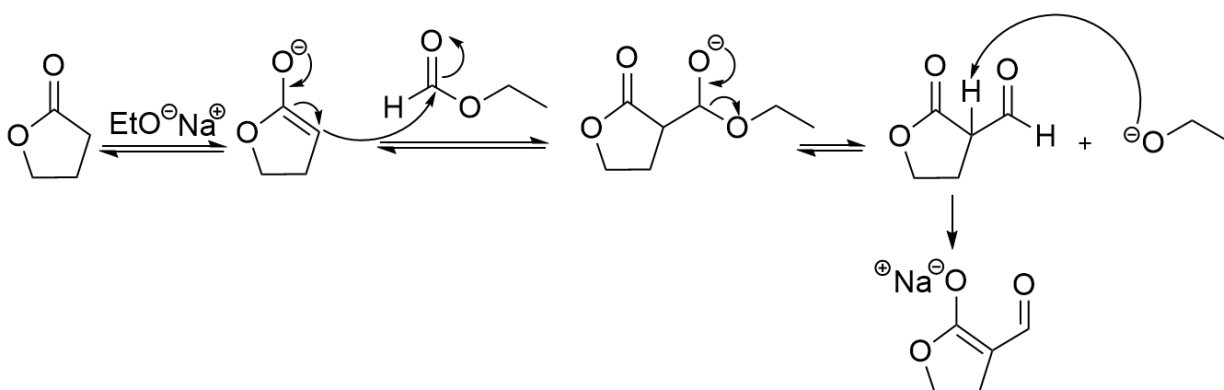


Esquema 8. Esquema de síntesi de la Tulipalina A

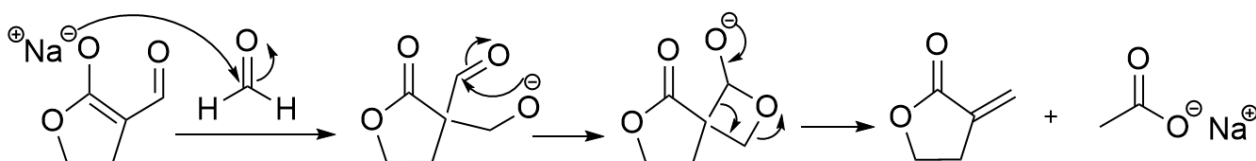
El mecanisme de la síntesi de la Tulipalina A consisteix en dues reaccions que es duen a terme de forma consecutiva. La primera és una condensació de Claisen en la qual l'etòxid de sodi (que es forma per reacció amb l'hidrur de sodi i etanol absolut) actua com a base i arranca un protó de la posició α de la γ -butirolactona formant el corresponent anió enolat. Aquest enolat actua com a nucleòfil i duu a terme una addició nucleòfila al formiat d'etil donant un nou anió enolat corresponent al producte de condensació de Claisen (2-oxotetrahidrofuran-3-carbaldehid) que s'aïlla com a producte final de la primera etapa de la reacció. A continuació l'ió enolat es fa reaccionar amb formaldehid donant una altra addició nucleòfila seguida d'una altra addició nucleòfila intramolecular en que es forma un cicle de quatre baules inestable i que per eliminació dona lloc a la Tulipalina A.



Esquema 9. Formació de l'etòxid



Esquema 10. Mecanisme de síntesi de la etapa 1



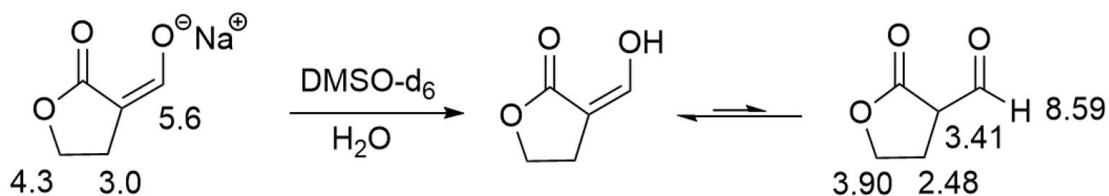
Esquema 11. Mecanisme de síntesi de la etapa 2

Per tal de reproduir el procediment s'ha de tenir present que cal una preparació prèvia molt acurada ja que els reactius i dissolvents emprats han d'estar en condicions anhidres i s'ha de treballar sota atmosfera inert d'argó (Ar) i material completament sec. Es va disposar de la γ -butirolactona i el formiat d'etil anhidres (destil·lats sobre hidrur de calç). L'etanol anhidre (destil·lat sobre Mg/I_2) i el hexà anhidre (destil·lat sobre Na/benzofenona) també estaven preparats en el laboratori. El principal dissolvent de la reacció, el èter etílic, es va assecar per mitjà d'una destil·lació sobre Na/benzofenona. Donat que aquesta síntesi havia estat realitzada anteriorment, no es va realitzar una reacció prèvia en petita escala i es va abordar una síntesi en gran escala (86.09 g, 1.00 mols de γ -butirolactona)

Per a la formació de la sal α -hidroximetilen- γ -butirolactona es va realitzar la condensació de la γ -butirolactona amb el formiat d'etil utilitzant com a base NaH.

Primerament donat que l'NaH comercial ve barrejat amb un 40% d'oli mineral, es va tenir que eliminar per mitjà de rentats amb hexà anhidre. Una vegada aïllat el NaH es va suspendre en èter etílic i es va addicionar lentament l'etanol absolut per tal de que es formés l'etanolat de sodi. Aquest s'observa per el despreniment d'hidrogen. Una vegada preparada la base, es va procedir a addicionar lentament una barreja equimolecular del formiat d'etil i de la γ -butirolactona. Per tal de que la reacció es produeixi i reaccionin completament tots els reactius cal aplicar una agitació vigorosa i utilitzar una gran quantitat de dissolvent (èter etílic) per tal de mantenir en suspensió la sal resultant. Durant l'addició es va observar com la pròpia reacció, al ser un procés exotèrmic, generava calor i mantenia un reflux constant del dissolvent alhora que s'anava format un sòlid blanc que era la sal de la α -hidroximetilen- γ -butirolactona. Un cop finalitzada la reacció aquesta sal es va aïllar filtrant-la sota atmosfera inert i netejant-la tres cops amb èter anhidre per tal d'eliminar el màxim les restes de subproductes de reacció. Un cop convenientment asseçada sota buit, per a confirmar que s'havia obtingut el producte es va fer una anàlisi de RMN de 1H amb dimetilsulfòxid deuterat ($DMSO-d_6$) donada la naturalesa iònica del producte.

Segons els càlculs empírics les senyals que hauríem d'esperar en el espectre de la sal de α -hidroximetilen- γ -butirolactona serien dos triplet aproximadament 4.3 ppm i 3.0 ppm i un singlet a 5.6 ppm. Tal i com es pot observar en el espectre de la figura 7 les senyals no apareixen a aquests desplaçament. Pel contrari s'observa un singlet a 8.59 ppm característic del grup aldehid que indicaria que la sal ha reaccionat amb l'aigua que contenia el $DMSO-d_6$ generant el enol el qual tautomeritza formant el 2-oxotetrahidrofuran-3-carbaldehid.



Esquema 12. Esquema de síntesi de la hidròlisi de la sal de α -hidroximetilen- γ -butirolactona

Les senyals característiques de la 2-oxotetrahidrofuran-3-carbaldehid són: un singlet a 8.59 ppm (**d**) corresponent al protó del aldehyd, un triplet a 3.90 ppm (**a**) corresponent als dos protons en α al oxigen de la lactona, un singlet a 3.41 ppm (**c**) assignat al protó en α del carbonil de la lactona i un triplet a 2.48 ppm (**b**) atribuït als dos protons en β del carbonil de la lactona que es troba solapat amb el pic del DMSO- d_6 . Val a dir que les senyals corresponen a les descrites a la literatura amb el mateix dissolvent²¹. En el espectre realitzat també s'observen restes de dissolvent.

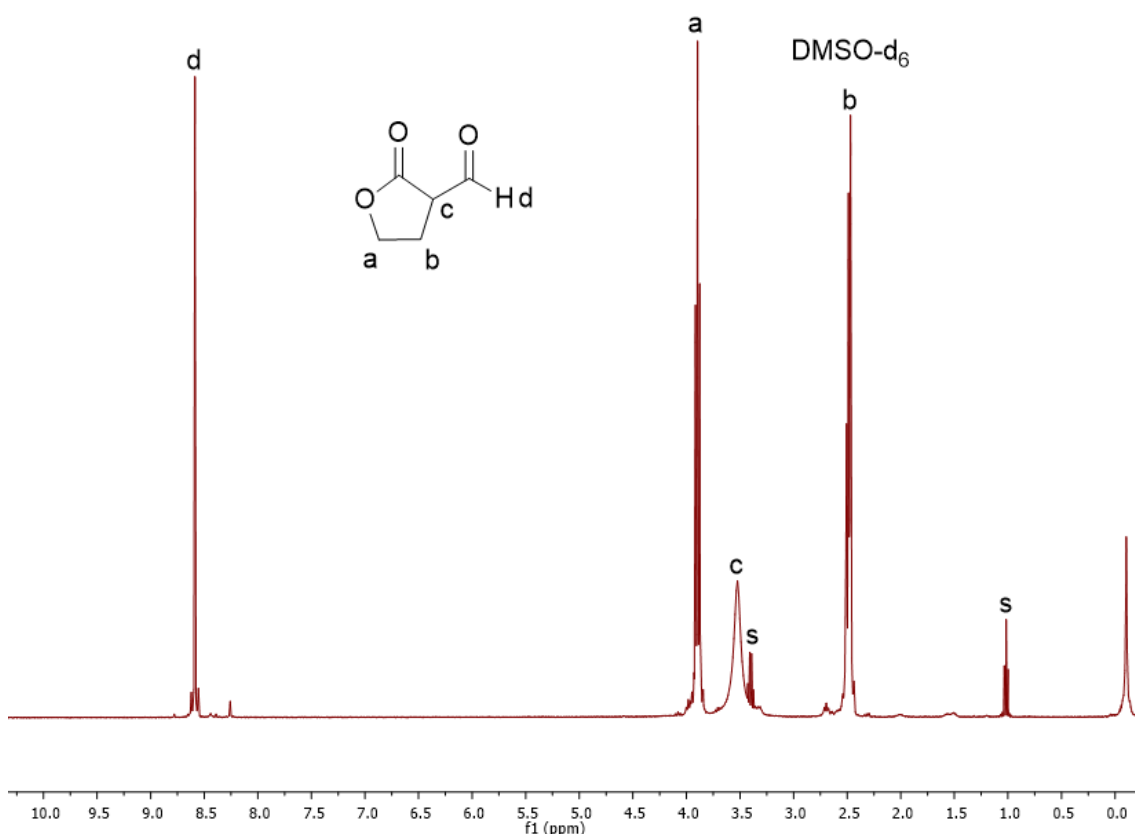


Figura 7. Espectre de ¹H en DMSO-*d*₆ de la 2-oxotetrahidrofuran-3-carbaldehid

A partir d'aquestes dades obtingudes en el espectre, es va poder confirmar que s'havia obtingut la sal. Es considera que el rendiment d'aquesta etapa, d'acord amb la literatura, és més gran d'un 95% tot i que no es va pesar la sal.

La sal α -hidroximetilen- γ -butirolactona es va utilitzar en la segona etapa per a sintetitzar el monòmer. Aquesta etapa consisteix en una addició nucleòfila al formaldehid, que s'obté afegint paraformaldehid al mitjà de la reacció, utilitzant com a dissolvent tetrahidrofuran (THF) anhidre, i al igual que en la primera part en atmosfera inerta de Ar. La mescla es va escalfar a reflux i posteriorment, una vegada refredada, es va afegir una solució saturada de carbonat potàssic. La fase orgànica es va decantar i es va assecar amb sulfat de magnesi. La solució resultant es va filtrar i concentrar al rotavapor i es va obtenir 78 g de Tulipalina A crua amb un rendiment d'un 78%. La formació del producte va ser confirmada mitjançant una anàlisi de RMN de ¹H.

Per tal de purificar el cru es va dur a terme una destil·lació al buit en presència d'hidroquinona com inhibidor de la polimerització on la fracció principal va destil·lar entre 75-78 °C a una pressió aproximada de 8 mmHg. Les fraccions posteriors van destil·lar a temperatures creixents arribant fins a 140 °C indicant que estava destil·lant algun altre tipus de producte i que probablement la hidroquinona no impedia algun tipus de reacció de la Tulipalina A. L'anàlisi per RMN de ^1H de la fracció principal, indicava que efectivament es tractava de la α -metilen- γ -butirolactona que encara contenia alguna petita impuresa. En l'anàlisi per RMN de ^1H de les fraccions d'alts punts d'ebullició, confirmava que es tractava d'una mescla de Tulipalina A amb una gran proporció d'altres compostos que podrien ser els corresponents dímers i trímers. Així doncs la α -metilen- γ -butirolactona purificada va pesar 46 g el que suposava un 47% de la reacció global i un 59% respecte el producte cru. Val a dir que els rendiments reportats a la literatura ^{11,16,17} oscil·len entre un 50-60%.

En el espectre de la Tulipalina A figura 8 s'observen dos a multiplets, un a 6.20 ppm (**c**) corresponent al protó olefínic en cis a la lactona, i l'altre a 5.63 ppm (**c'**) corresponent al protó en trans al grup lactona. Ambdós senyals tenen aparença de triplet amb una constant d'acoblament aparent d'uns 3-4 Hz que correspon a les constants d'acoblament geminal (2J) i acoblament al·lílic (4J). A 4.33 ppm s'observa un triplet (**a**) corresponent als protons en γ al carbonil i un multiplet a 2.94 ppm (**b**) assignat als protons en β al carbonil.

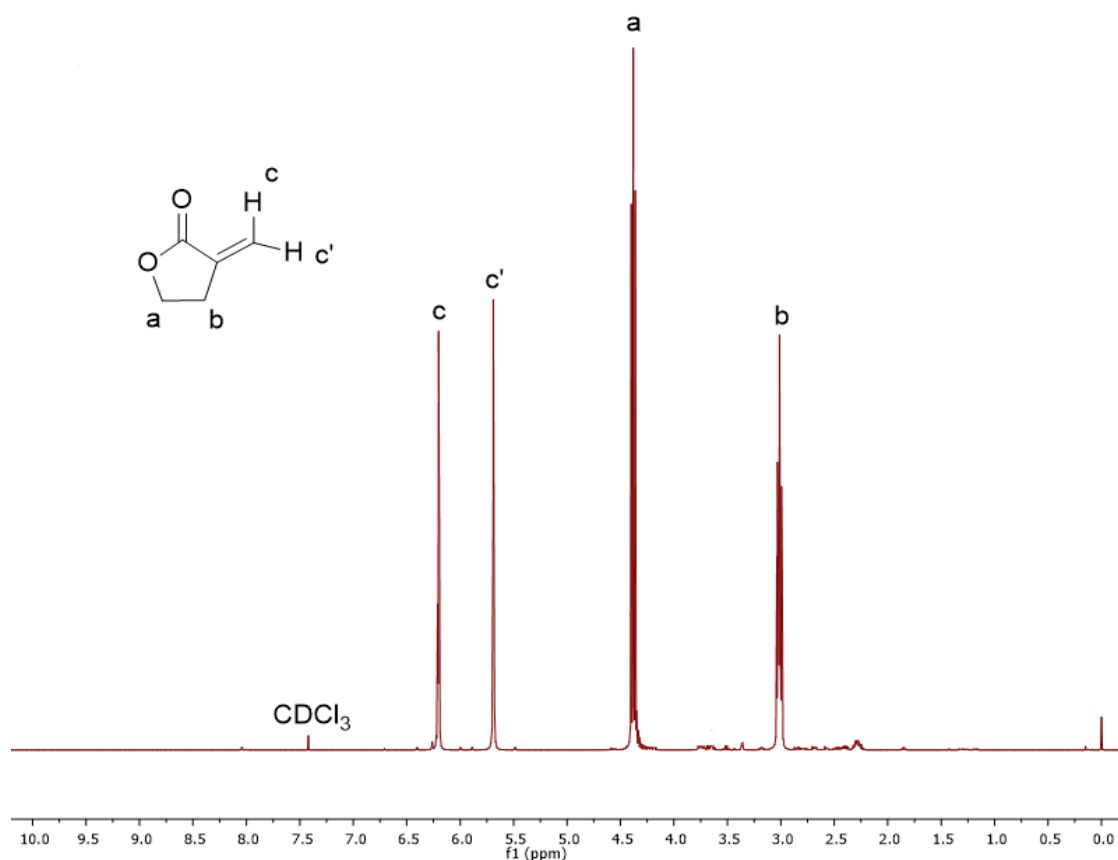


Figura 8. Espectre de ^1H en CDCl_3 de la Tulipalina A

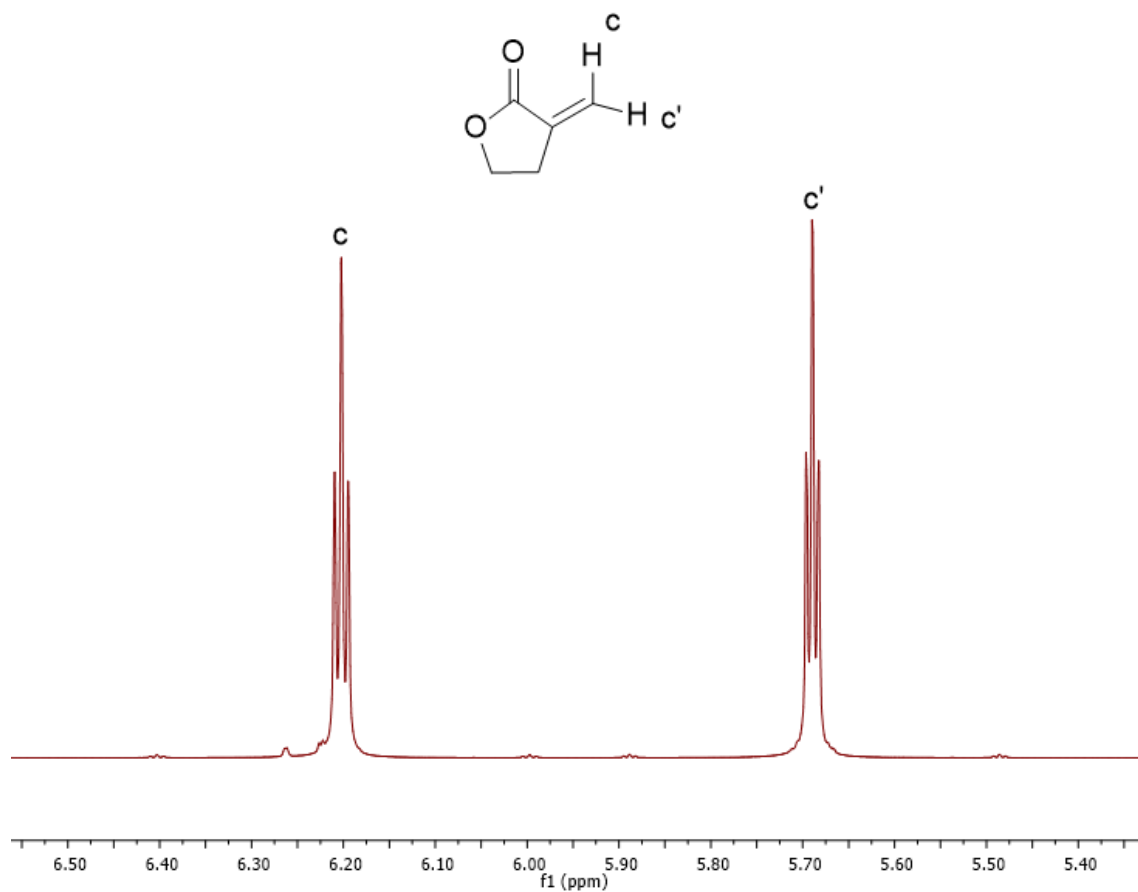


Figura 9. Ampliació de l'espectre de ¹H en CDCl₃ de la Tulipalina A dels protons olefínics

Pel que fa al espectre de RMN de ¹³C les senyals més significatives són la senyal del carbonil que apareix a 170.7 ppm i les senyals dels carbonis olefínics que apareixen a 133.7 ppm.

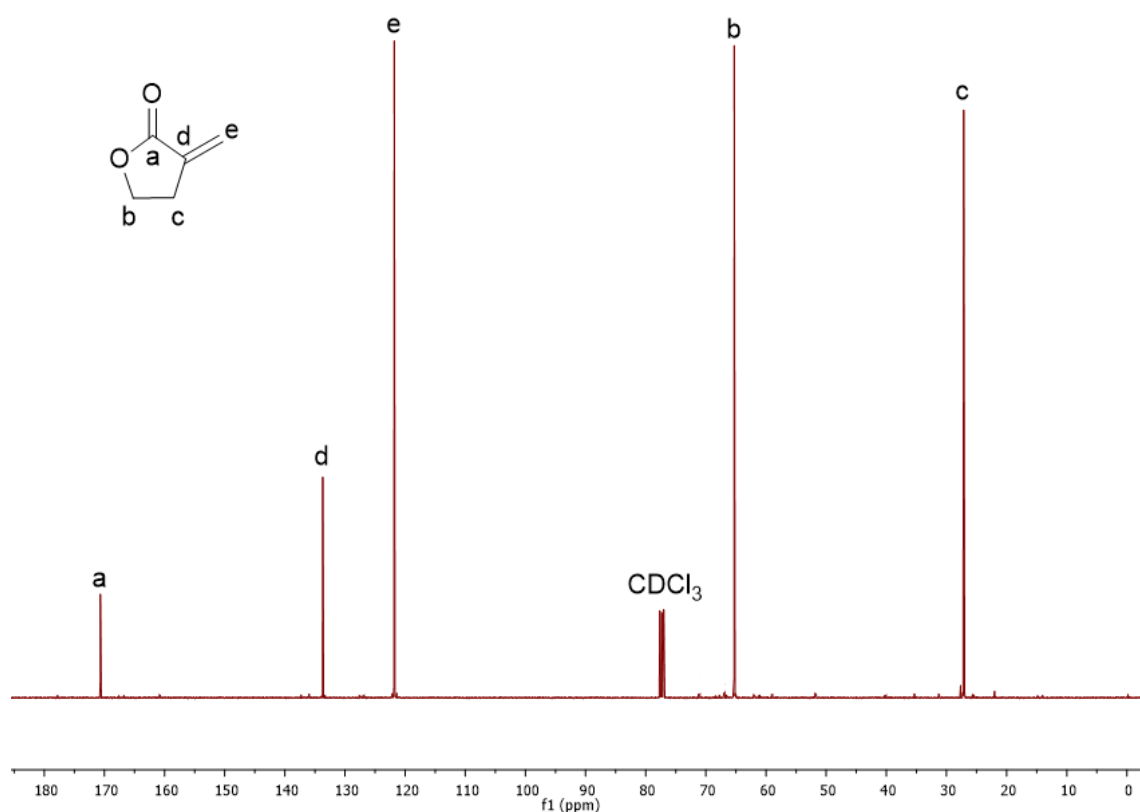


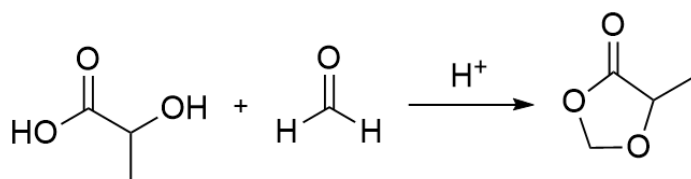
Figura 10. Espectre de ^{13}C en CDCl_3 de la Tulipalina A

3.2. Síntesi de la 5-metilen-1,3-dioxolan-4-ona

Tal i com s'ha comentat en la introducció, la síntesi es va intentar seguir un procediment descrit en la literatura^{22,31}. Aquest consistia en la síntesi en tres etapes de la 5-metilen-1,3-dioxolan-4-ona. Primer es sintetitza la 5-metil-1,3-dioxolan-4-ona la qual posteriorment es bromava la posició en α i finalment s'eliminava amb una base orgànica formant el producte tal i com s'ha comentat en l'esquema 6.

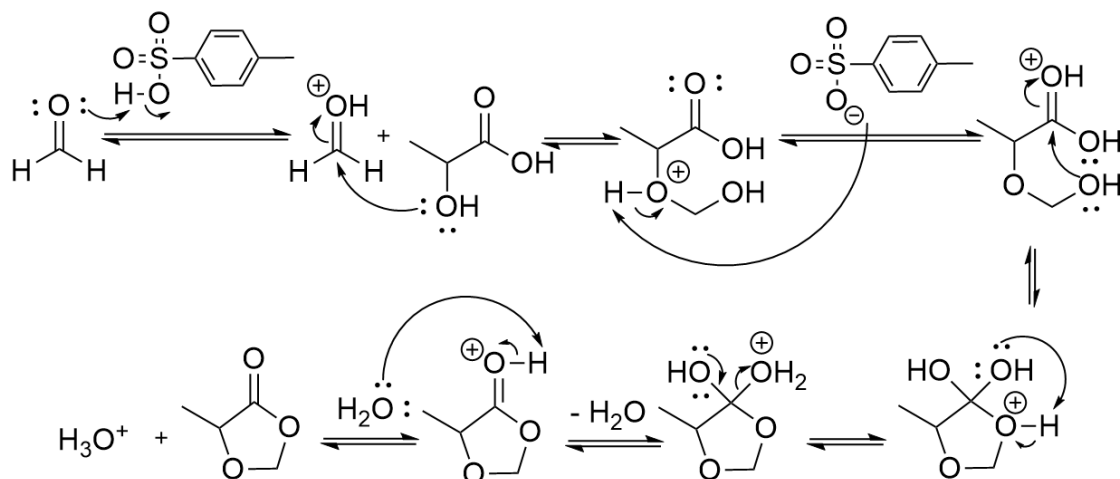
3.2.1. Síntesi de la 5-metil-1,3-dioxolan-4-ona

La síntesi del 5-metil-1,3-dioxolan-4-ona es va dur a terme basant-se en un procediment descrit a la bibliografia²². Aquest mètode consisteix en una condensació de l'àcid làctic i del formaldehid en un dissolvent com el benzè i catalitzada per l'àcid p-toluensulfònic. Per a desplaçar l'equilibri s'utilitza l'aparell del Dean-Stark per eliminar l'aigua formada en la reacció i la procedent dels reactius.



Esquema 13. Esquema de síntesi de la 5-metil-1,3-dioxolan-4-ona

El mecanisme es una condensació directa en dues etapes entre el formaldehid i l'àcid làctic amb presència de protons. Aquests es coordinen amb el formaldehid per tal d'augmentar la seva electrofílica i millorar el posterior atac nucleòfil del grup hidroxil del àcid làctic formant-se el corresponent hemiacetal. En la segona etapa es produeix una esterificació de Fisher del hidroxil del hemiacetal amb l'àcid carboxílic generant aigua.



Esquema 14. Mecanisme de síntesi de la 5-metil-1,3-dioxolan-4-ona

En el nostre cas es va utilitzar paraformaldehid com a font de formaldehid i es va substituir el benzè per hexà donada l'elevada toxicitat del primer. El àcid làctic que es va utilitzar era del 85% per lo que ja es prèvia que la reacció tenia que eliminar també l'aigua del corresponent reactiu.

Al finalitzar la reacció, una vegada recollida la quantitat d'aigua teòrica es va observar la formació de dues fases: una majoritària i transparent i una altre que es trobava al fons del matràs i era un oli marronós. Inicialment es va depreciar el residu del fons del matràs pensant que era àcid polilàctic i es va seguir el tractament de la capa majoritària. Donat que la 5-metil-1,3-dioxolan-4-ona presenta una gran solubilitat en aigua i que l'aigua i l'àcid poden provocar la destrucció del cetall, no es poden dur a terme rentats aquosos. Tenint en compte això la solució orgànica es va tractar amb NaHCO_3 sòlid per eliminar l'àcid i es va assecar sulfat magnèsic anhidre. Després de concentrar al rotavapor i es va fer una anàlisi de RMN de ^1H amb CDCl_3 per a confirmar l'estructura del producte. El rendiment que es va obtenir però va ser molt baix, d'un 20%.

Això ens va fer sospitar que podria haver-hi producte en la fase oliosa per lo que es va diluir en èter etílic i es va tractar amb NaHCO_3 i sulfat magnèsic anhidre seguint el mateix procediment anterior. Una anàlisi de RMN de ^1H amb CDCl_3 va confirmar efectivament també hi havia producte, podent així augmentar el rendiment de la reacció fins un 53 % del cru. El producte es va purificar per destil·lació recollint la fracció que destil·lava a 72-75 °C a uns 20 mmHg. L'espectre del producte es mostra a continuació en la figura 11.

Les senyals característiques de la 5-metil-1,3-dioxolan-4-ona són dos singlets un a 5.54 ppm (**c'**) i l'altre a 5.41 ppm (**c**) que corresponen als dos protons del metilè acetal, un quadruplet a 4.30 ppm (**b**) assignat als protons metilè en alfa el carbonil i un doblet a 1.50 ppm (**a**) assignat al grup metil.

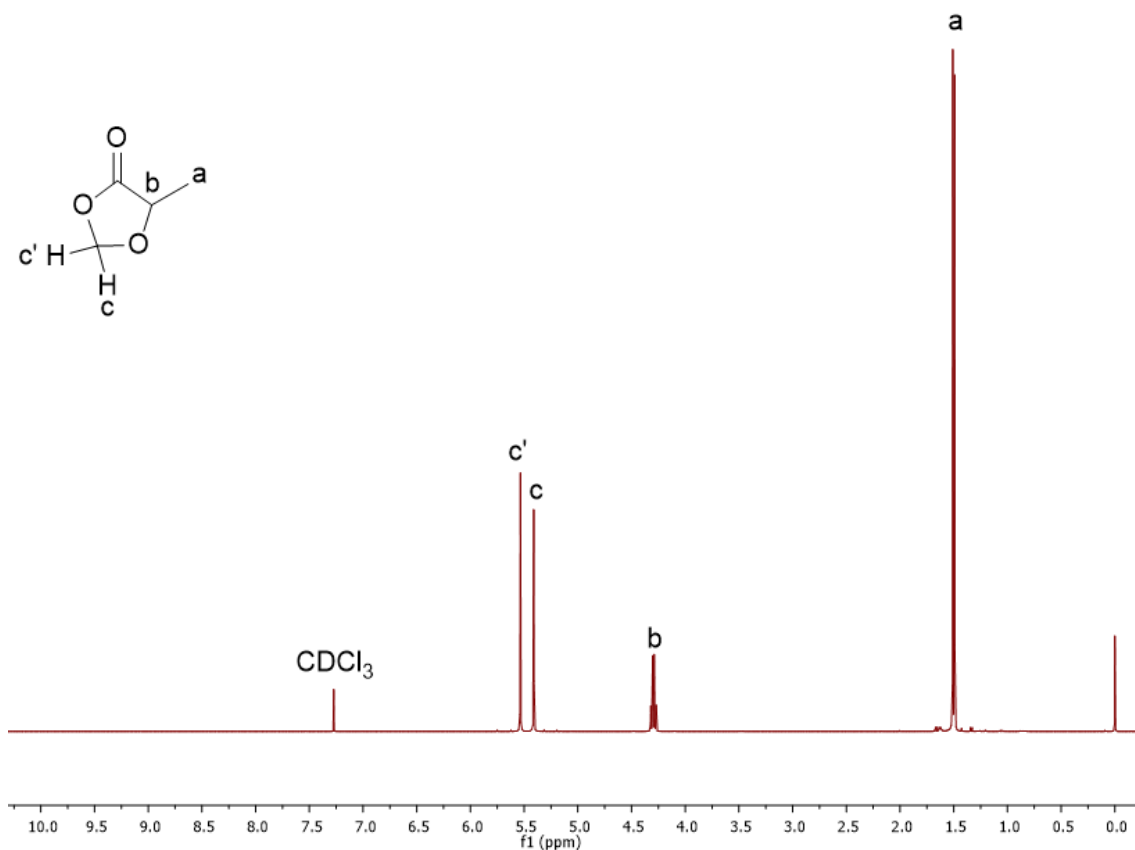


Figura 11. Espectre de ^1H en CDCl_3 de la 5-metil-1,3-dioxolan-4-ona

Un cop es va establir el procés a seguir assegurant que el producte s'obtenia correctament, es va intentar optimitzar-lo. Així vam introduir dues modificacions: en primer lloc es va procedir a eliminar l'aigua del àcid làctic mitjançant el Dean-Stark escalfant l'àcid làctic en hexà. Una vegada eliminada aquesta aigua, es va afegir el formaldehid i l'àcid p-toluensulfònic i es va continuar la reacció. Un cop completada la reacció, es va afegir èter etílic a la mescla per tal d'obtenir una única fase orgànica, que després va ser tractada amb NaHCO_3 i sulfat magnesi anhidre. Aquest procediment es va obtenir un 84 % del producte cru, que després de destil·lar-lo a buit va donar un rendiment d'un 72%.

3.2.2. Síntesi de la 5-bromo-5-metil-1,3-dioxolan-4-ona

Per obtenir la 5-bromo-5-metil-1,3-dioxolan-4-ona es van considerar diferents articles que bromaven la posició α de diferents 1,3-dioxolan-4-ones en diferents condicions. Les metodologies i les èsterlactones o els substrats de reacció es troben en la següent taula.

Substrat (S)	Agent bromant (AB)	Iniciador de radicals (I)	Dissolvent	(AB/S)	(I/S)	Rendiment	Referència
1	NBS	-	CCl ₄	1	-	98%	23
2 3 4	NBS	AIBN	CCl ₄	1	0.017	86% 92% 92%	24
1	NBS	-	CCl ₄	1.48	-	-	25
4	NBS	AIBN	CCl ₄	1.1	0.0038	-	26
1	NBS	AIBN	CCl ₄	1.09	0.0037	-	27

Taula 1. Dades de la bromació respecte diferents articles

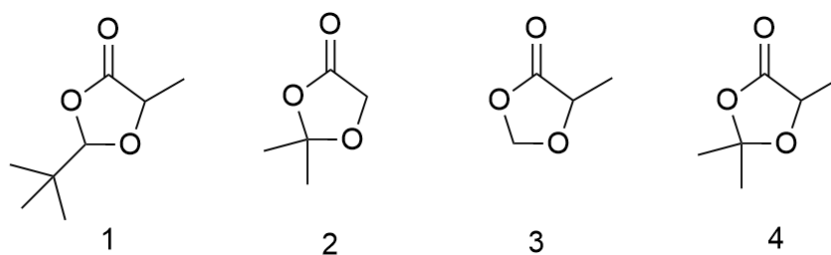
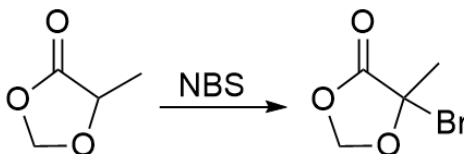


Figura 12. Molècules corresponents a la Taula 1

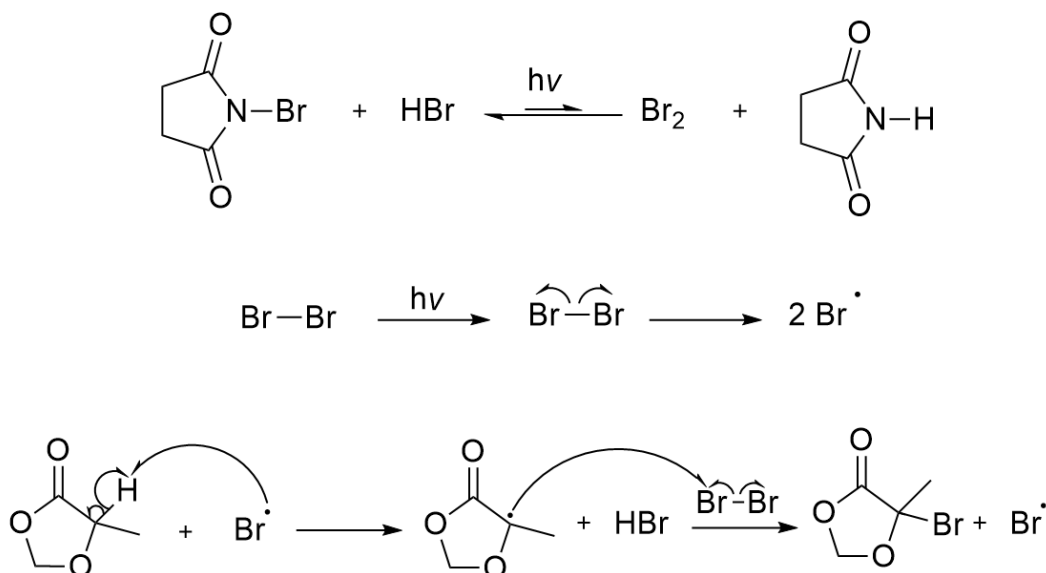
Tal i com es pot veure, tots els mètodes es basen en una bromació radicalària utilitzant la N-bromosuccinimida (NBS) com a agent bromant.



Esquema 15. Esquema de síntesi de la 5-bromo-5-metil-1,3-dioxolan-4-ona

Aquesta reacció coneguda com a bromació de Wohl-Ziegler s'utilitza habitualment per a bromar les posicions al·líliques i benzíliques de diferents compostos.

La reacció està catalitzada per l'àcid bromhídric que es troba en traces a la NBS i necessita una font de calor per formar brom en el medi de reacció. El brom produït, per l'acció de la calor, la llum o un iniciador radicalari genera brom radical que reacciona en aquest cas amb el carboni en alfa generant més àcid bromhídric que torna a reaccionar amb la NBS formant més brom i així consecutivament fins que tota la NBS s'ha transformat en succinimida. Així doncs, per tal d'afavorir la formació de radicals brom es solen afegir agents iniciadors com el 2,2'-azobis-isobutironitrilo (AIBN).



Esquema 16. Mecanisme de síntesi de la 5-bromo-5-metil-1,3-dioxolan-4-ona

Inicialment es va fer reaccionar la 5-metil-1,3-dioxolan-4-ona amb NBS i en presència de AIBN. Com a dissolvent es va utilitzar el descrit a la literatura, CCl_4 , i es va treballar sota atmosfera inert per a evitar la possible descomposició del acetal. Així es va escalfar a ebullició fins que es va observar una reacció violenta amb considerable formació d'espuma blanca. El reflux es va mantenir durant cinc minuts. Un cop finalitzat es va posar la mostra sota llum UV de 500 W durant vint minuts seguint el procediment descrit a la literatura ²⁴. L'anàlisi de RMN de ^1H en CDCl_3 es va confirmar la formació de la 5-bromo-5-metil-1,3-dioxolan-4-ona encara que en l'espectre, figura 13, apareixien altres senyals.

Les senyals de la 5-bromo-5-metil-1,3-dioxolan-4-ona corresponen a dos singlets a 5.48 ppm (**b'**) i a 5.42 ppm (**b**) que corresponen als protons del metilè acetal i un altre singlet 2.22 ppm (**a**) que correspon al metil. També es va observar que quedaven traces de la NBS a 2.54 ppm (**c**), de la succinimida a 2.74 ppm (**d**) i de l'AIBN a 1.70 ppm (**e**). El rendiment del cru obtingut per a aquest procediment va ser d'un 79.5 %. Val a dir que en la majoria de procediments descrits a la literatura, no es purifica sinó que es fa seguir directament en les subseqüents etapes sintètiques donat que les restes de succinimida i AIBN no interfereixen en la reacció.

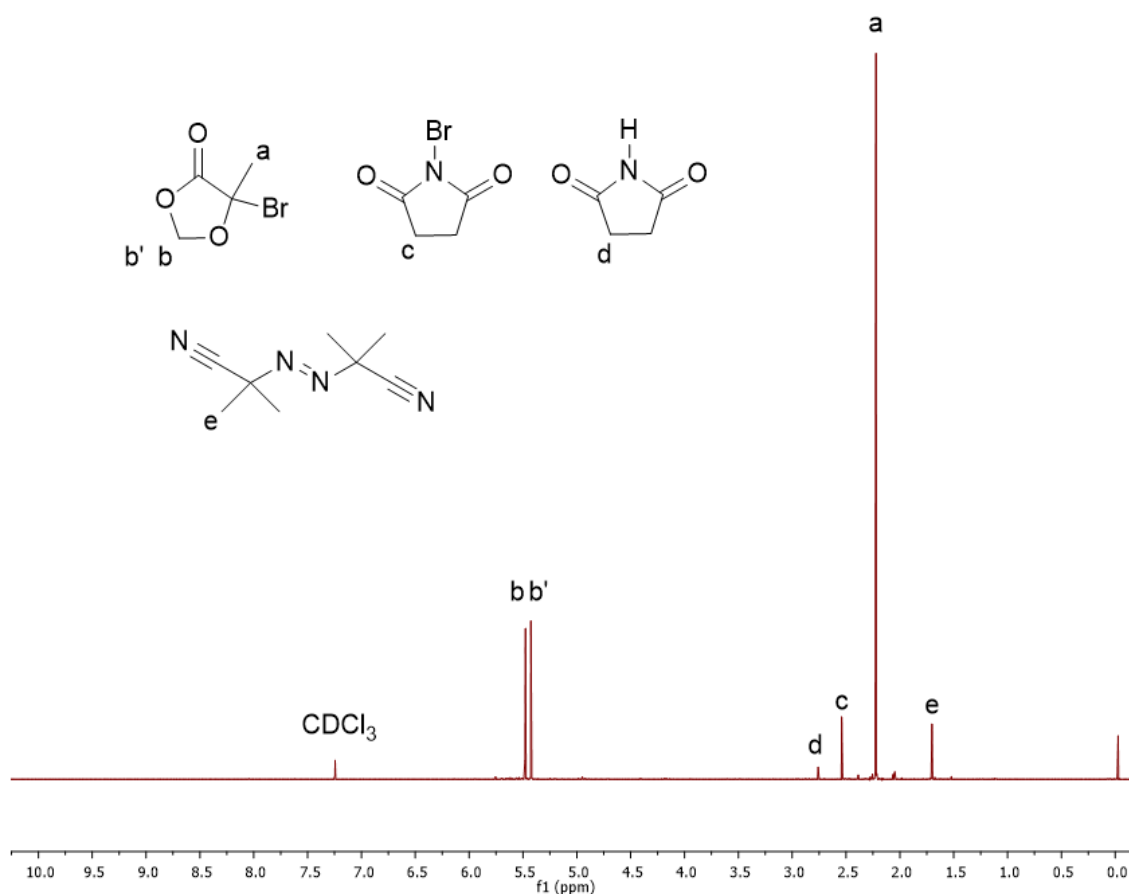


Figura 13. Espectre de ^1H en CDCl_3 de la 5-bromo-5-metil-1,3-dioxolan-4-ona amb traces de NBS, AIBN i succinimida

El producte es va poder purificar per destil·lació al buit recollint la fracció que destil·lava 80-83 °C a 15 mmHg obtenint un rendiment del 80 %. L'anàlisi de RMN de ^1H en CDCl_3 va confirmar la puresa del producte i la desaparició dels pics de la NBS, la succinimida i el AIBN tal i com s'observa la figura 14.

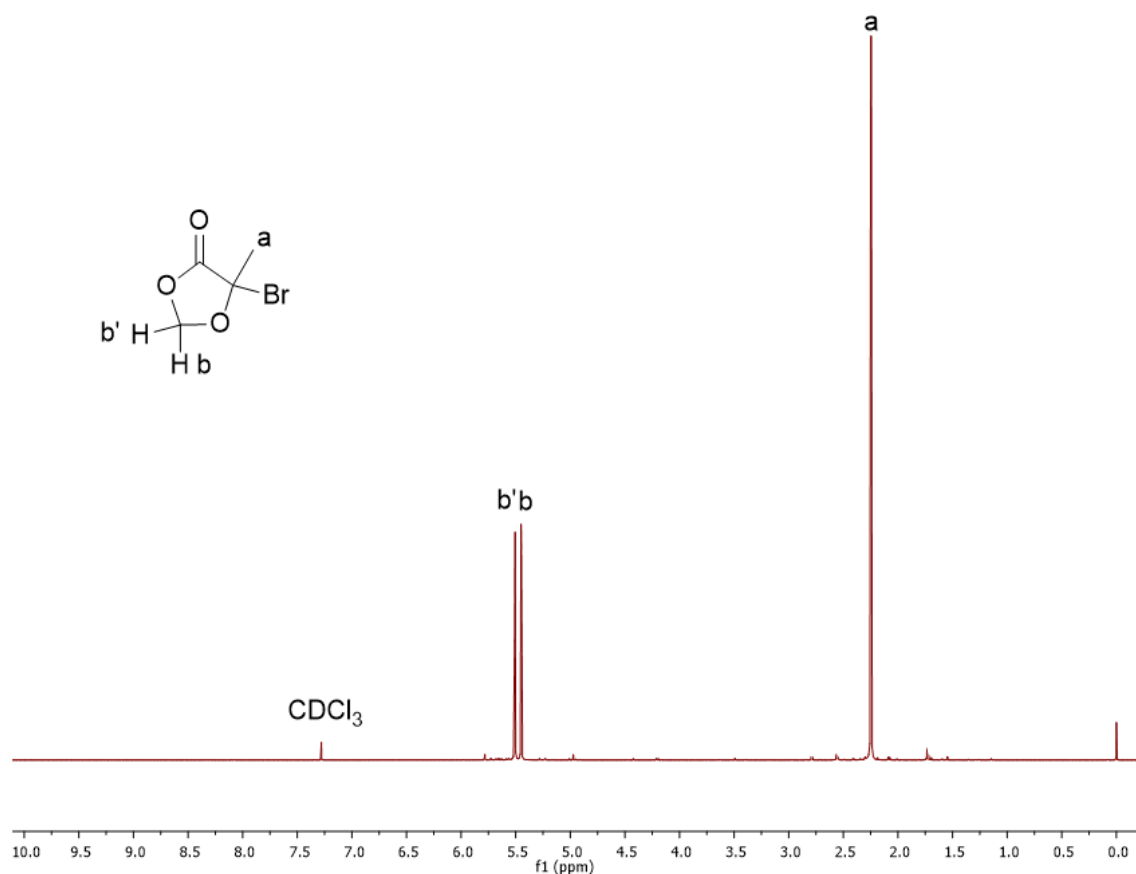


Figura 14. Espectre de ^1H en CDCl_3 de la 5-bromo- 5-metil-1,3-dioxolan-4-ona

Per comprovar si es podia evitar la irradiació amb llum UV, es va procedir a fer el mateix procediment però augmentant el temps de reflux a vint minuts i sense ficar-lo posteriorment a la llum UV de 500 W. L'anàlisi de RMN de ^1H en CDCl_3 es va confirmar la formació la 5-bromo-5-metil-1,3-dioxolan-4-ona de forma igualment efectiva.

Un cop es va establir el procediment a seguir es van buscar alternatives al CCl_4 ja que és un dissolvent tòxic que quan es degrada pot formar altres substàncies tòxiques com el fosgè. A més a més a causa de la seva elevada toxicitat el preu d'aquest dissolvent ha augmentat considerablement en els darrers anys.

Els dissolvents que es van assajar en les proves de bromació van ser el tricloroetilè per tenir una densitat i punt d'ebullició similar al CCl_4 i el ciclohexà per el seu punt d'ebullició tot i que amb una densitat molt menor. La densitat del dissolvent sol ser un factor molt important en la reacció ja que permet la separació de la succinimida resultant en forma d'un sòlid sobrenedant.

Dissolvent	Densitat ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	Punt d'ebullició ($^{\circ}\text{C}$)	Constant dielèctrica	Moment dipolar
CCl_4	1.595	77.0	2.24	0.00
Tricloroetilè	1.460	87.2	3.41	0.81
Ciclohexà	0.779	81.0	2.02	0.00

Taula 2. Propietats dels dissolvents assajats

Amb cap de les dues alternatives que es va experimentar es va poder sintetitzar el producte satisfactòriament. En els dos casos es va comprovar per anàlisi de RMN de ^1H amb CDCl_3 com l'acetal es destruïa i generava un espectre molt brut en el que la majoria dels pics no es podien identificar.

3.2.3. Síntesi de la 5-metilen-1,3-dioxolan-4-ona

Per tal de sintetitzar la 5-metilen-1,3-dioxolan-4-ona, es van considerar diferents articles que eliminaven l'halogen de la posició en α al carbonil de diferents 1,3-dioxolan-4-ones en diferents condicions. Les metodologies utilitzades es troben en el següent taula.

Substrat (S)	Base (B)	Dissolvent	(B/S)	Inhibidor	Ordre d'addició	Rendiment	Referència
1	DBU	Èter etílic sec	0.58	-	Base sobre substrat	50%	26
2	Et_3N	Èter etílic	1.45	-	Base sobre substrat	21%	28
2	Et_3N	Benzè	1.45	-	Base sobre substrat	39%	28
2	Et_3N	Toluè	1.45	-	Base sobre substrat	47%	28
2	Et_3N	Benzè /Toluè	1.45	-	Base sobre substrat	-	29
3	Et_3N	Benzè	1.45	0.1 g p-metoxifenol 0.1 g fenotiazina	Substrat sobre base	80%	30
4	DBU	Benzè	1.11	-	Base sobre substrat	-	25
4	Et_3N	Benzè	1.67	-	Base sobre substrat	45.2%	27

Taula 3. Dades de la eliminació respecte diferents articles

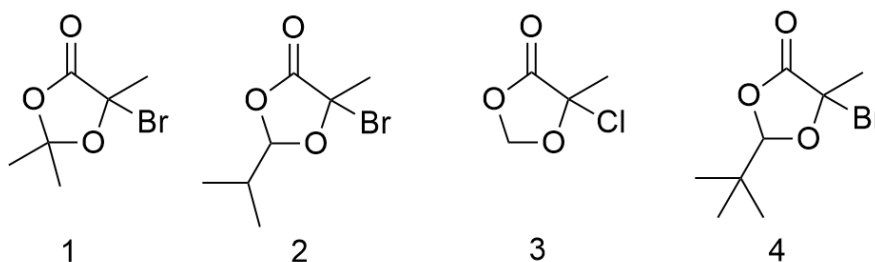
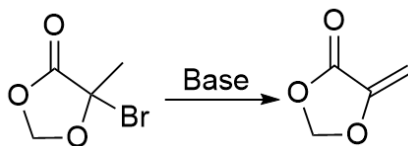


Figura 15. Molècules corresponents a la Taula 3

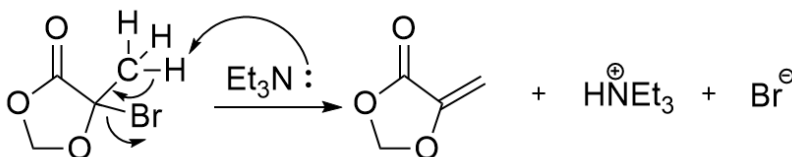
Encara que hi ha molts exemples d'eliminació de halolactones amb una estructura similar, només en un cas ho fa a partir de la α -metilen-1,3-dioxolan-4-ona i ho fa a partir del 5-cloro-5-metil-1,3-dioxolan-4-ona.

Tal i com es pot observar a la taula, els mètodes es basen en una eliminació mitjançant l'ús d'una base en excés. En la majoria dels casos, la base utilitzada és una amina terciària poc nucleòfila com la trimetilamina (Et_3N). Tal i com està descrit a la bibliografia³⁰, les bases fortament nucleòfiles com el OH^- , RO^- , RNH_2 i RNHR' , etc, no són aconsellables ja que podrien donar l'addició de Michael sobre el producte resultant.



Esquema 17. Esquema de síntesi de la 5-metilen-1,3-dioxolan-4-ona

El mecanisme és una eliminació de tipus E2 en que una base com la Et_3N abstrau un protó del carboni en posició beta al grup carbonil generant la sortida del grup bromur que es troba en el carboni adjacent. Consisteix en una reacció d'una única etapa en que es forma un estat de transició en que el protó implicat es troba en una disposició antiperiplanar del grup sortint, en aquest cas el bromur.



Esquema 18. Mecanisme de síntesi de la 5-metilen-1,3-dioxolan-4-ona

Per tal de formar la insaturació, inicialment es va seguir el procediment descrit a la literatura³⁰ utilitzant diisopropil èter sec en comptes del benzè, ja que aquest últim és cancerigen. A més a més la reacció es va fer sota atmosfera inerta.

Prèviament a l'inici de la reacció es va assecat la Et_3N sobre CaH_2 i el diisopropil èter sobre tamís molecular de 4 Å, per tal d'evitar aigua a la reacció que pogués provocar un trencament del acetal.

Un cop assecats els reactius, en el primer assaig es va preparar una solució de la bromolactona en diisopropil èter i es va afegir sobre una solució calenta a reflux de Et_3N seca en excés (1.4 equivalents) en diisopropil èter. La solució de Et_3N també contenia hidroquinona i fenotiazina com a inhibidors de radicals per a evitar la possible polimerització del monòmer. Durant aquest procés s'observava la formació d'un sòlid blanquinós i com la solució passava de incolora a ataronjada. Un cop finalitzada l'addició, es va fer una anàlisi de RMN de ^1H que va mostrar la presència del producte esperat figura 16 però encara s'observava part de la bromolactona de partida. Val a dir que en aquest espectre els pics corresponents a c, c', i b, b' apareixen amb a doble doblet amb una $^2J_{\text{gem}}$ de 3 Hz.

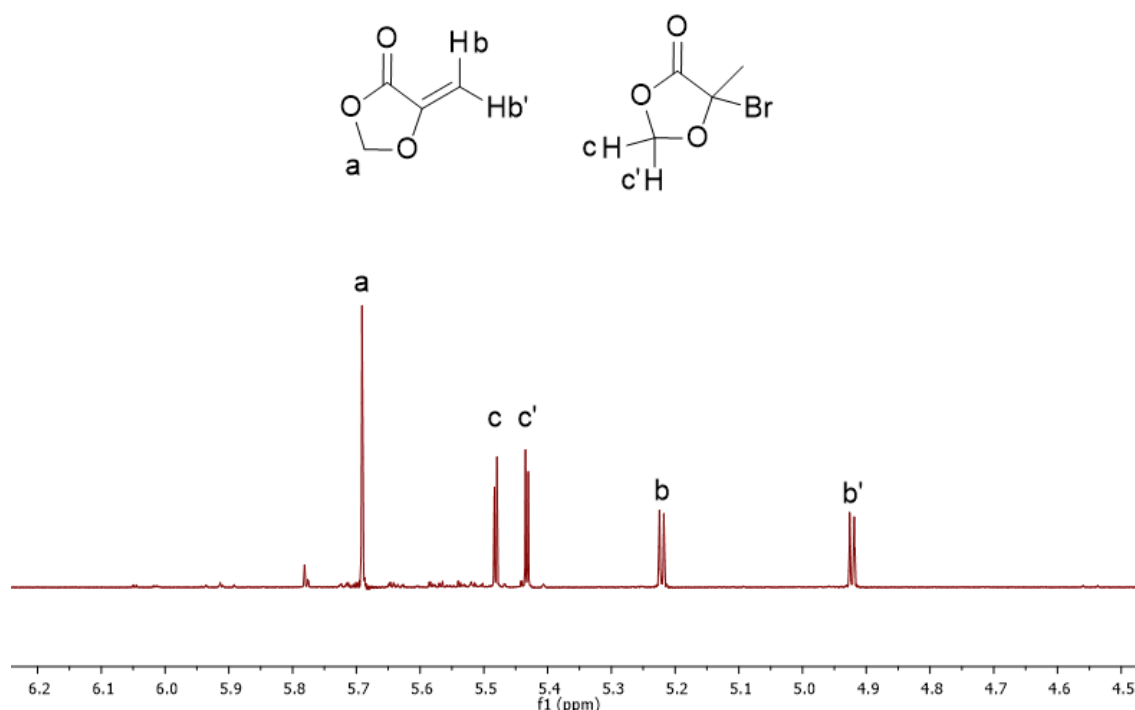
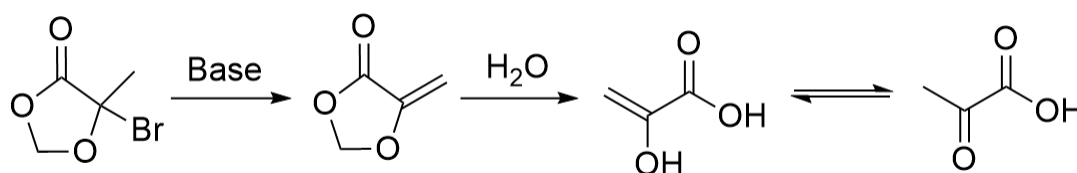


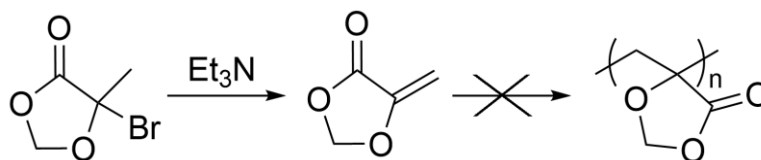
Figura 16. Ampliació de l'espectre de ^1H en CDCl_3 de la mescla de la 5-bromo-5-metil-1,3-dioxolan-4-ona i la α -metilen-1,3-dioxolan-4-ona

Per aquesta raó es va continuar el reflux durant cinc hores més fins que la senyal de la bromolactona havia desaparegut. El processat de la mostra tal com diu la literatura, és a dir, filtrant el precipitat de la sal de bromur de trietilamoni i concentració de la solució resultant, va donar un oli groc que fumejava fortament amb despreniment de formaldehid. L'anàlisi per RMN de ^1H d'aquest oli mostrava que era una barreja complexa de productes en les que les senyals de protons entre 5.4 i 5.7 ppm, corresponents als protons acetàlics, havia disminuït considerablement la seva intensitat. Pel contrari, a 2.4 ppm apareixia un singlet de gran intensitat que podia atribuir-se a la formació de àcid pirúvic. Així doncs, la α -metilen-1,3-dioxolan-4-ona durant el procés de filtració experimenta un procés d'hidròlisi que donaria el àcid pirúvic entre altres productes com es mostra en el següent esquema.



Esquema 19. Esquema de la reacció de la hidròlisi de la α -metilen-1,3-dioxolan-4-ona

D'aquest experiment també es pot concloure que l'addició hidroquinona i fenotiazina ha inhibit la polimerització de la α -metilen-1,3-dioxolan-4-ona, per la qual cosa es va decidir fer-los servir per els següents experiments.



Esquema 20. Esquema de síntesi de la α -metilen-1,3-dioxolan-4-ona amb Et_3N evitant la polimerització

Per tal de que la eliminació es produís de forma més ràpida, es va procedir a utilitzar DBU (1,05 equivalents) addicionant-lo en fred ($0\text{ }^\circ\text{C}$) sobre el substracte gota a gota seguint el procediment descrit en la literatura²⁶. El DBU és una base no nucleòfila prou forta que permet realitzar les eliminacions a temperatures més suaus. Al igual que en el experiment anterior, es va utilitzar reactius secs, a atmosfera inert i diisopropil èter sec com a dissolvent.

Durant l'addició de la base es va observar la formació d'un precipitat blanquinós, el que sembla indicar que la reacció d'eliminació es produeix correctament. Finalitzada l'addició es va deixar pujar la temperatura a temperatura ambient durant una hora mentre s'agitava la solució, observant-se com el color de la solució passa de blanquinós a groguenc. Una vegada ha transcorregut el temps, es fa una anàlisi de RMN de ^1H de la solució sobrenedant, indicant que només s'observen restes de DBU i no s'observa cap senyal atribuïble ni a la 5-bromo-5-metil-1,3-dioxolan-4-ona de partença ni a la α -metilen-1,3-dioxolan-4-ona ni altres senyals que es poguessin atribuir a productes de descomposició per tant, es va suposar que el monòmer havia polimeritzat completament i per tant, estava juntament amb la sal del bromur de DBU.

Tot i que el DBU ha estat utilitzat efectivament com a base per produir α -metilen-2-alkil-1,3-dioxolan-4-ones sembla que en el cas de la α -metilen-1,3-dioxolan-4-ona produeix la polimerització. En la literatura³¹ es troba descrita la polimerització per apertura d'anell de la 1,3-dioxolan-4-ona catalitzada per DBU donant una mescla de polièsters i polièstersacetals.

Vista la facilitat per hidrolitzar-se de la α -metilen-1,3-dioxolan-4-ona i la seva facilitat per a polimeritzar, es va intentar repetir la reacció utilitzant novament Et_3N com a base (1.05 equivalents) però emprant com a dissolvent èter etílic anhidre ja que en aquest cas no es pretenia escalfar la reacció.

Durant l'addició de la Et_3N es va observar la formació de la sal d'amoni que formava un precipitat blanc i acabada l'addició es va comprovar per anàlisi de RMN de ^1H que hi havia una mescla de producte de partida i producte resultant. Després de deixar-ho cinc hores més a temperatura ambient, es va observar que la barreja no evolucionava, observant-se els mateixos productes en la mateixa proporció donant la reacció per acabada.

En la figura 17 s'observa l'anàlisi de RMN de ^1H amb toluè- d_8 que es va realitzar al acabar les cinc hores. Els pics que apareixen corresponen a dos productes: a la 5-bromo-5-metil-1,3-dioxolan-4-ona que són tres singlets a 4.80 ppm (**d**), corresponent al protó del acetal, a 4.70 ppm (**d'**), corresponent a l'altre protó del acetal, i a 1.84 ppm (**c**), corresponent als tres protons del metilè que es troba en posició α al carbonil. I l'altre a la α -metilen-1,3-dioxolan-4-ona que són dos multiplets un a 4.95 ppm (**b**), corresponent al protó del metilen en cis al carbonil, i l'altre a 4.51 ppm (**b'**), corresponent al protó del metilen en trans al carbonil, i un singlet a 4.82 ppm (**a**), corresponent als dos protons del acetal.

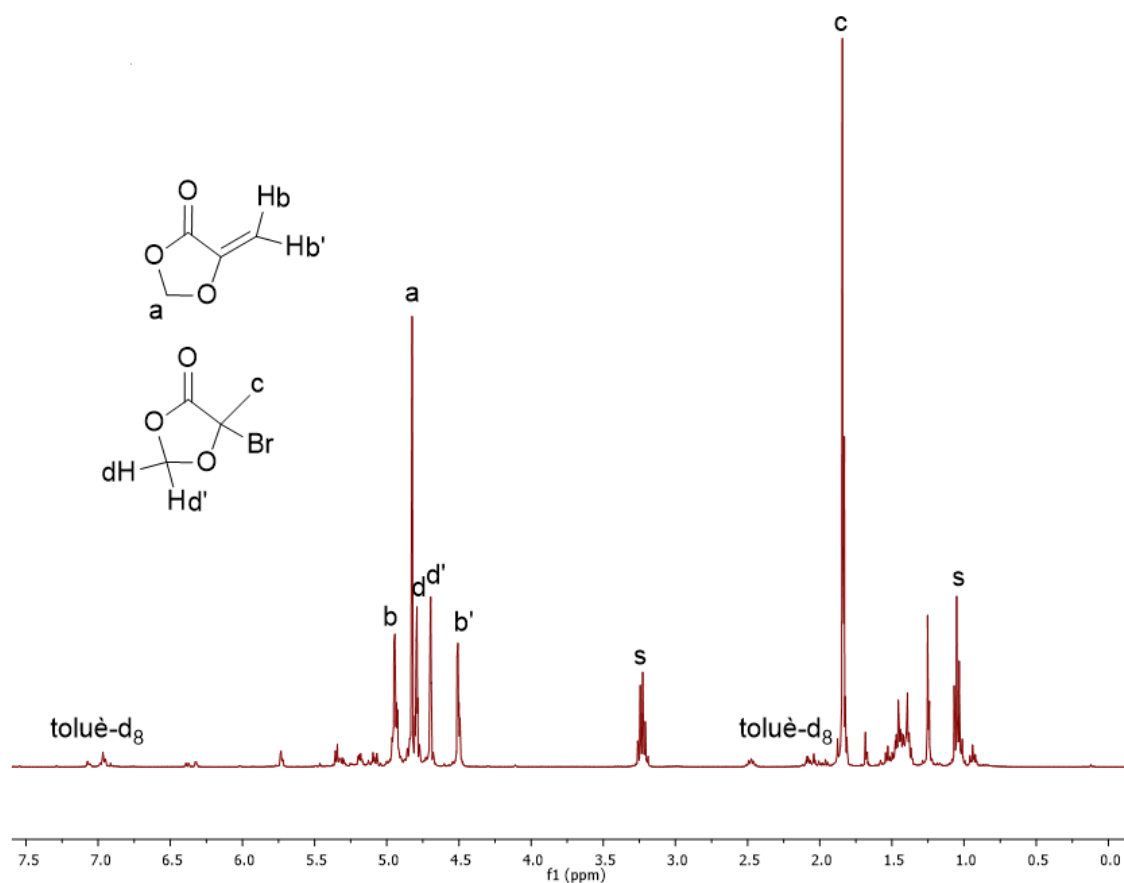


Figura 17. Espectre de ^1H en toluè- d_8 de la mescla de la 5-bromo-5-metil-1,3-dioxolan-4-ona i la α -metilen-1,3-dioxolan-4-ona

Per tal de confirmar l'anàlisi de RMN de ^1H , també es va fer una anàlisi de RMN de ^{13}C amb toluè- d_8 corresponent a la figura 18. En aquest també es van observar els pics corresponents a la 5-bromo-5-metil-1,3-dioxolan-4-ona i a la α -metilen-1,3-dioxolan-4-ona. Els senyals més significatius de la α -metilen-1,3-dioxolan-4-ona són el del carbonil que apareix a 161.5 ppm (**a**) i el senyal del carboni acetàtic que apareix a 142.9 ppm (**c**). En canvi, els senyals més significatius de la 5-bromo-5-metil-1,3-dioxolan-4-ona són el del carbonil que apareix a 166.2 ppm (**e**) i el del carboni acetàtic que apareix a 91.6 ppm (**h**).

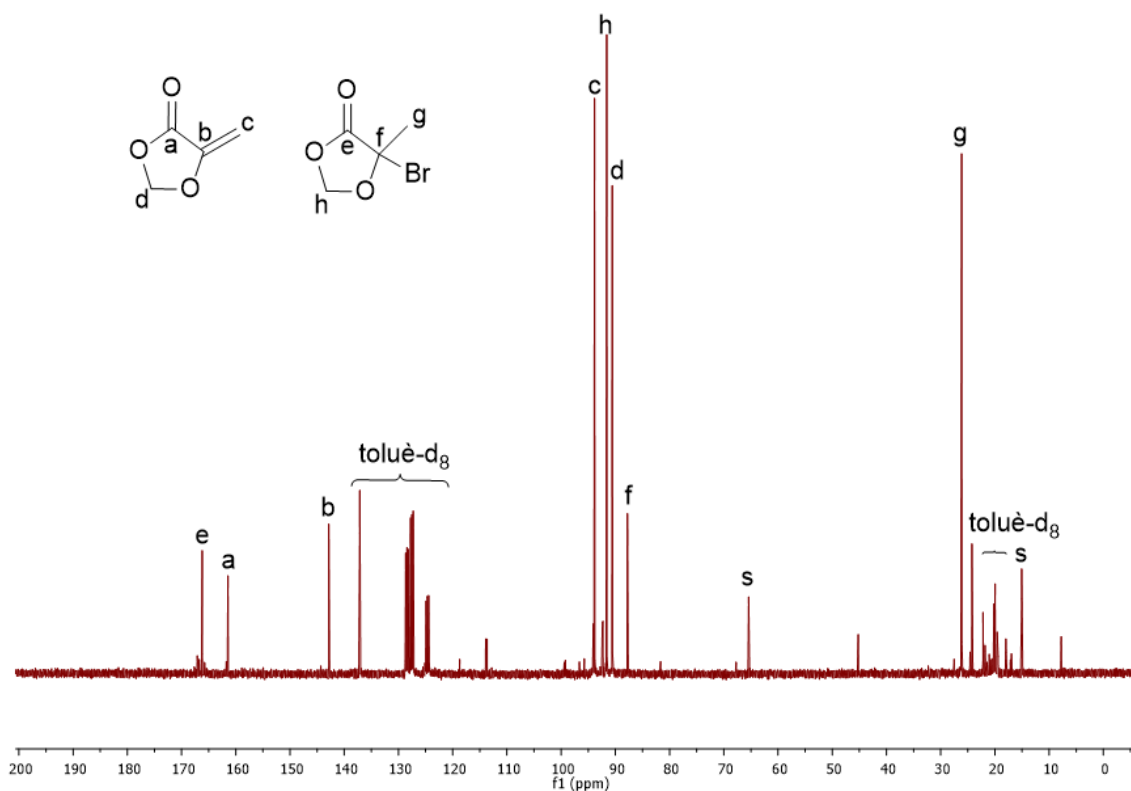
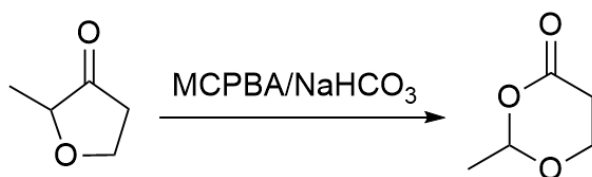


Figura 18. Espectre de ^{13}C en toluè- d_8 de la mescla de la 5-bromo-5-metil-1,3-dioxolan-4-ona i la α -metilen-1,3-dioxolan-4-ona

Després d'aquestes reaccions, es pot veure que cal optimitzar les condicions de reacció i possiblement utilitzar un excés de base. Donat que tal i com es descriu a la literatura la reacció de la eliminació s'utilitza sempre utilitzant el cru de la reacció de la bromació, no es pot descartar que a més a més de les restes de succinimida anteriorment esmentades hi pugui haver HBr. Aquest podria neutralitzar part de la base utilitzada en la següent etapa, de forma que la reacció no es completés adequadament.

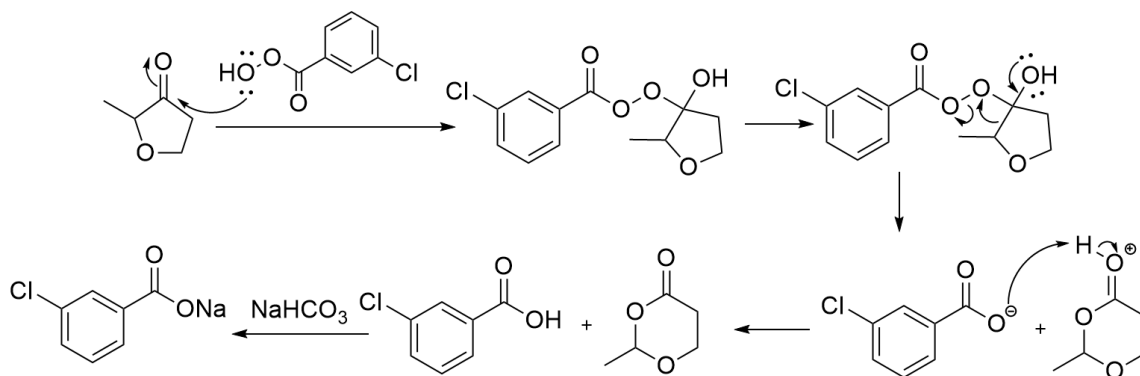
3.3. Síntesi de la 2-metil-1,3-dioxan-4-ona

La síntesi de la 2-metil-1,3-dioxan-4-ona es va realitzar per mitjà d'una oxidació de Bayer-Villiger. Hi ha descrits diversos mètodes amb diferents agents oxidants. Anteriorment en el grup d'investigació es va estudiar els següents agents oxidants: monoperòxisulfat de potassi (Oxona), monoperòxiftalat de magnesi (MMPP)³² i àcid meta-cloroperbenzoic (MCPBA), conclouent que el més eficient per a aquesta reacció era el MCPBA. A partir d'aquí es va reproduir el mètode descrit en la literatura³³ modificat.



Esquema 21. Esquema de síntesi de la 2-metil-1,3-dioxan-4-ona

El mecanisme de síntesi de la 2-metil-1,3-dioxan-4-ona és una oxidació de Baeyer-Villiger en que l'anomenada furanona del cafè o 3-metiltetrahidrofuran-3-ona s'oxida per mitjà del MCPBA. El MCPBA fa l'addició del grup peròxid al grup carbonil de la furanona del cafè formant un intermediari tetraèdric que posteriorment desplaça un dels carbonis en alfa del carboni carbonílic. Al ser una molècula asimètrica, el carboni que es desplaça serà aquell que estabilitzi més efectivament la carga positiva que normalment és aquell que es troba més substituït. En aquest procés es genera un àcid carboxílic, el àcid meta-clorobenzoic, que en la última etapa és eliminat amb una base com el bicarbonat de sodi formant la sal del àcid meta-clorobenzoic (MCBA).



Esquema 22. Mecanisme de síntesi de la 2-metil-1,3-dioxan-4-ona

Tenint en compte que el producte resultant d'aquesta oxidació conté la funció acetal, el procediment ha d'adaptar-se tenint en compte dos factors. D'una banda la presència d'aigua que pot hidrolitzar el acetal resultant i d'altra banda el fet que 2-metil-1,3-dioxan-4-ona és un producte soluble en aigua i per tant s'ha d'evitar fer rentats en medi aquós en els tractaments posteriors.

Per tal d'evitar la presència d'aigua es va preparar una solució de MCPBA en diclorometà i es va assecar en sulfat magnèsic anhidre. Donat que les solucions de peràcids descomponen ràpidament a temperatura ambient, sobretot en absència d'aigua a aquesta solució se li va afegir un inhibidor de radicals com és el santonox¹. Es va afegir la solució del MCPBA sobre una solució que contenia la 3-metiltetrahidrofuran-3-ona i un excés de NaHCO₃ sòlid per tal de que l'àcid MCPBA s'anés transformant en la seva sal sòlida insoluble a mesura que s'anava formant. Com que la reacció inicial és exotèrmica l'addició es va fer en un bany de gel. Un cop es va finalitzar l'addició, es va deixar que la barreja arribés a temperatura ambient i es va dur a terme una anàlisi de RMN de ¹H amb CDCl₃ per a comprovar si la reacció ja s'havia produït. A partir de l'espectre es va comprovar que a l'acabar l'addició el producte ja s'havia format però el MCBA no s'havia neutralitzat del tot.

¹ El santonox o també anomenat 4,4'-tio-bis(6-tert-butil-m-metilfenol) és un compost que s'utilitza com a agent antioxidant en la fabricació de cautxú sintètic i plàstics.

En l'espectre del cru s'observen els pics de la 2-metil-1,3-dioxan-4-ona que són un quadruplet a 5.44 ppm (**b**) que correspon al protó del cetall, quatre multiplets a 4.22 ppm (**c**), a 3.94 ppm (**c'**), a 2.78 ppm (**d**) i a 2.64 ppm (**d'**) assignats als protons que es troben en posició α i β al carbonil i un doblet a 1.51 ppm (**a**) atribuït al metil. Els pics del MCBA són protons aromàtics que apareixen entre 7-8 ppm. Val a dir que els senyals protons Hd, Hd', Hc i Hc' apareixen seguint un patró de doblet doblet desdoblant ja que cadascun dels protons presentaria una $^2J_{gem}$ que sol ser de 10-14 Hz i acoblaments $^3J_{axial}$ i $^3J_{equatorial}$ que presenten valors entre 2-10 Hz depenent del tipus de la conformació de la molècula. Degut a la presència dels oxígens acetàlics i al carbonil, en aquest cas seria una conformació de cadira distorsionada.

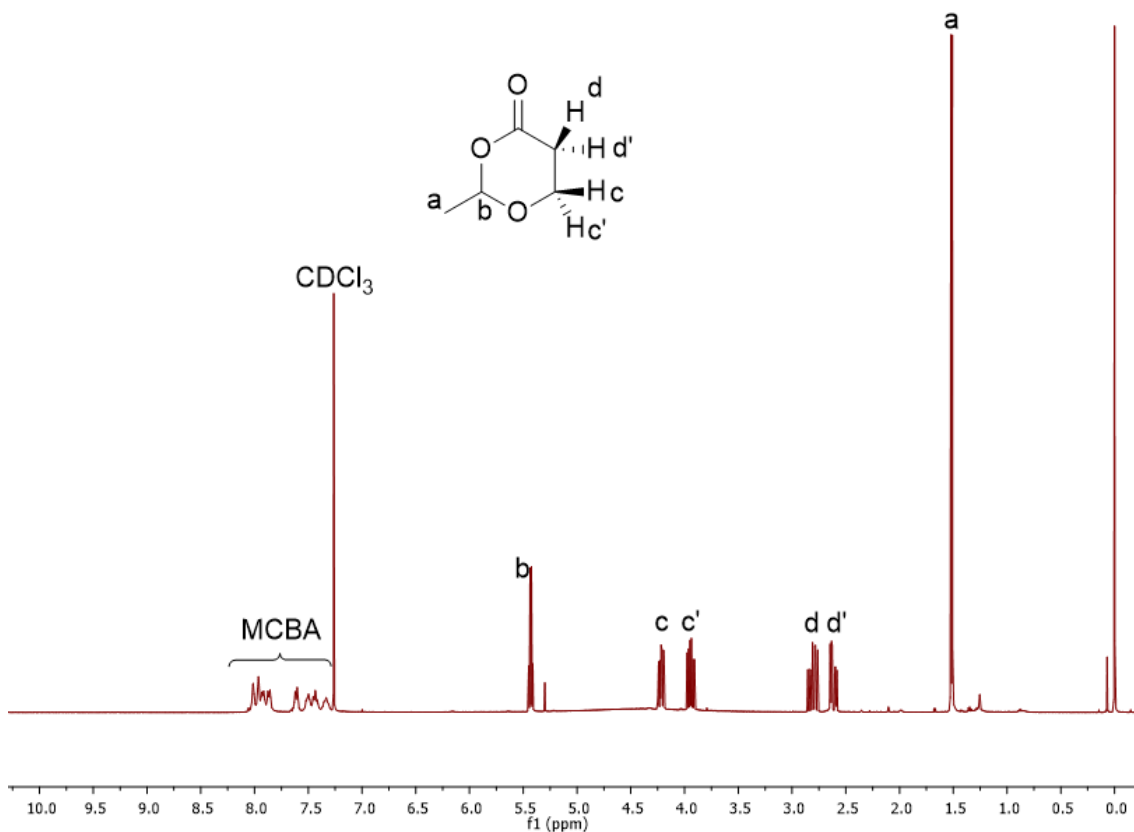


Figura 19. Espectre de 1H en $CDCl_3$ de la 2-metil-1,3-dioxan-4-ona amb restes de MCPBA

Per tal de neutralitzar la major part del MCBA es va deixar un parell d'hores més agitant amb $NaHCO_3$. Després es va fer una anàlisi de RMN de 1H amb $CDCl_3$ on es va comprovar que no s'havia eliminat l'àcid completament.

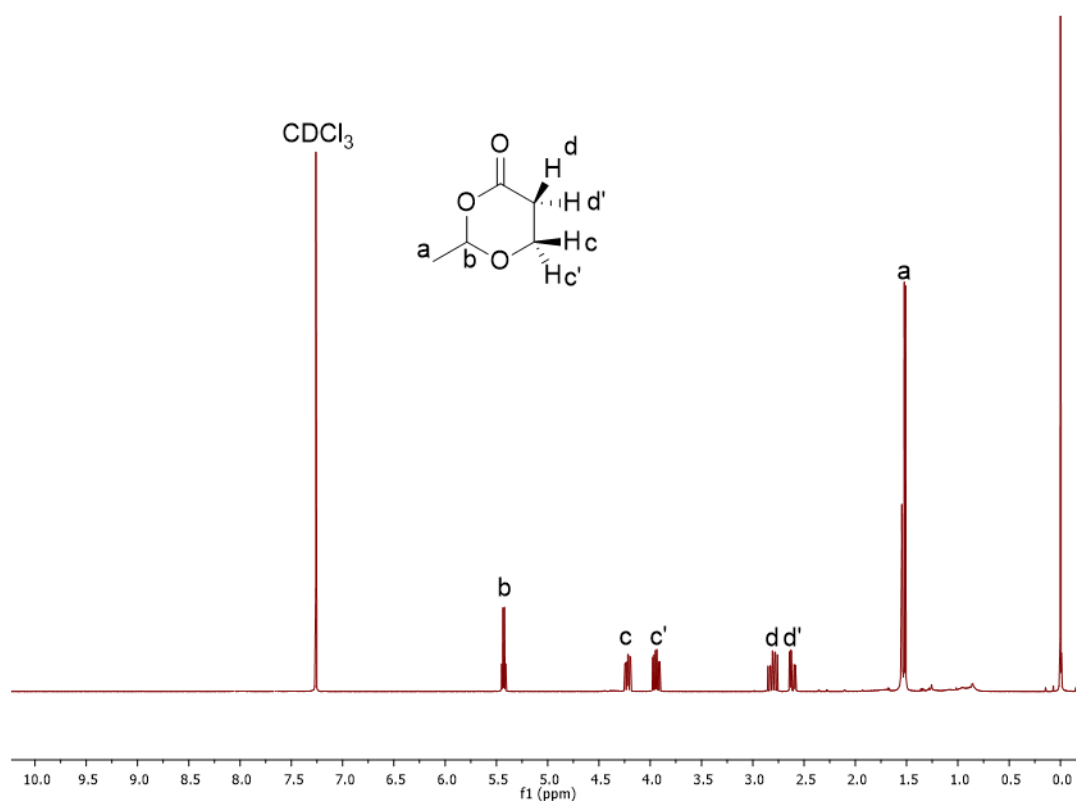


Figura 20. Espectre de ^1H en CDCl_3 de la 2-metil-1,3-dioxan-4-ona amb restes de MCPBA

Per tal d'acabar d'assegurar-nos que l'àcid s'elimina completament, el líquid resultant es va deixar agitant amb carbonat potàssic tota la nit i l'endemà es va filtrar i concentrar al rotavapor. El cru obtingut es va analitzar per RMN de ^1H amb CDCl_3 i es va comprovar com no hi havia àcid i vam procedir a destil·lar-lo a buit recollint la fracció que destil·lava a 73-76 °C a 7 mmHg aconseguint un rendiment global d'un 73%.

4. Part experimental

4.1. Materials

Els materials que es troben a continuació són els que s'han utilitzat en aquest treball.

El NaH (60% d'oli mineral), el formiat d'etil, la γ -butirolactona (99%), l'àcid para-toluensulfònic (98%), la NBS, la Et_3N , el DBU (98%), la hidroquinona, el MCPBA ($\leq 77\%$), el santonox, la 3-metiltetrahidrofuran-3-ona ($\geq 97\%$), la benzofenona i el Na van ser adquirits a Sigma Aldrich. El hexà, l'èter etílic, l'etanol, el K_2CO_3 , el MgSO_4 anhidre (extra pure), el tetrahidrofuran, el ciclohexà, el NaHCO_3 , el CCl_4 , el tricloroetilè, el diisopropil èter i el xilè van ser adquirits a partir de Scharlau. El paraformaldehid (95-97%) va ser adquirit de Heechst Celanese Chemical Group. L'àcid làctic (85%) va ser adquirit de Panreac. El AIBN es va adquirir de Fluka Chemikal. El diclorometà va ser adquirit de VWR Chemicals. La fenotiazina va ser adquirida de Casella.

Per a sintetitzar els productes va ser necessària la purificació i assecat d'alguns reactius. La γ -butirolactona i el formiat d'etil es van destil·lar sobre hidrur de calci. L'etanol es va destil·lar sobre Mg/I . El hexà el tetrahidrofuran i l'èter etílic es van destil·lar sobre Na/benzofenona. La Et_3N es va assecar sobre CaH_2 i el diisopropil èter en tamís molecular de 4 Å.

4.2. Instrumentació

La instrumentació utilitzada per a caracteritzar les molècules en aquest treball ha estat la ressonància magnètica nuclear (RMN). Els anàlisi de RMN de ^1H i de ^{13}C es van executar a 400 MHz i a temperatura ambient utilitzant majoritàriament CDCl_3 com a dissolvent deuterat. En el cas de substàncies insolubles en aquest dissolvent, com la sal de α -hidroximetilen- γ -butirolactona, s'ha utilitzat $\text{DMSO-}d_6$. També es va emprar toluè- d_8 en el cas de la α -metilen-1,3-dioxolan-4-ona.

4.3. Preparació dels monòmers

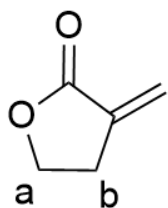
4.3.1. Preparació de la α -metilen γ -butirolactona (Tulipalina A)

4.3.1.1. Assaig 1

El NaH que es trobava en un 60% d'oli mineral (42 g, 1.05 mols) es va afegir sota atmosfera de Ar en un matràs de tres boques de 2 L amb un imant. El sòlid es va rentar 3 vegades en hexà anhidre i es va afegir 800 mL d'èter etílic anhidre. Amb un embut d'addició de 250 mL es van afegir el formiat d'etil anhidre (74.08 g, 1 mol) i la γ -butirolactona anhidre (86.09 g, 1 mol) i a un altre embut de 50 mL l'etanol anhidre (6.4 mL, 5.068 g, 0.11 mols). Primer es va iniciar la reacció afegint l'etanol anhidre gota a gota i amb bona agitació i un cop finalitzada es va addicionar la mescla de formiat d'etil anhidre amb la γ -butirolactona anhidre gota a gota durant dues hores i trenta minuts a reflux i sota Ar. El sòlid groguenc obtingut, que era la sal de α -hidroximetilen- γ -butirolactona de sodi, es va filtrar sota Ar diverses vegades amb èter etílic anhidre i es va deixar assecar sota buit (129.19 g, 95 %).

El paraformaldehid (63.22 g, 2 mols) i 1 L tetrahidrofuran anhidre es van afegir en un sistema constituït per un matràs rodó de tres boques, un imant, un condensador i un tub de clorur de calci, mentre es va fer passar Ar. Després es va addicionar la sal de α -hidroximetilen- γ -butirolactona (129.19 g, 0.95 mols) i es va posar a reflux durant 2 hores. A continuació es va refredar la solució amb un bany d'aigua-gel i després es van afegir 800 mL d'una solució saturada de carbonat potàssic, 800 mL d'èter etílic i sulfat magnèsic anhidre. Es va agitar vigorosament i

es va filtrar al buit. La solució obtinguda es va concentrar al rotavapor extraient un oli groguenc que corresponia a la α -metilen- γ -butirolactona (78 g, 78 %). El producte es va destil·lar al buit entre 75-78 °C a 8 mmHg (46 g, 59 %).



^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 6.20 (t, 1H, c), 5.63 (t, 1H, c', $J_{c-c'}=3-4$ Hz), 4.33 (t, 2H, a), 2.94 (m, 2H, b); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100.6 MHz): 170.68, 133.70, 121.81, 65.3, 27.14

4.3.2. Preparació de la 5-metilen-1,3-dioxolan-4-ona

4.3.2.1. Preparació de la 5-metil-1,3-dioxolan-4-ona

4.3.2.1.1. Assaig 1

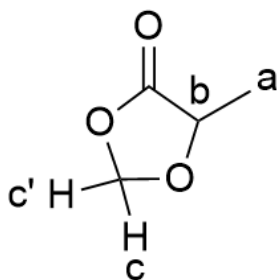
L'àcid làctic (40 g, 0.38 mols) es va mesclar amb 600 mL d'hexà en un matràs rodó de dues boques. Es van afegir paraformaldehid (19.09 g, 0.60 mols) i l'àcid para-toluensulfònic anhidre (4.39 g, 23 mmols) i es va posar a reflux utilitzant l'aparell de Dean-Stark durant tres hores. En la solució resultant es van formar dues fases: la majoritària i la minoritària. La minoritària es va depreciar i la majoritària un cop es va refredar a temperatura ambient es va traspasar a un erlenmeyer i es va fer un rentat amb bicarbonat sòdic. Després es va filtrar per gravetat i es va assecar amb sulfat magnèsic anhidre. Finalment, es va evaporar el dissolvent al rotavapor obtenint un producte que era un oli groguenc que correspondrà al cru (7.52 g, 20 %).

4.3.2.1.2. Assaig 2

L'àcid làctic (40 g, 0.38 mols) es va mesclar amb 600 mL d'hexà en un matràs rodó de dues boques. Es van afegir paraformaldehid (19.09 g, 0.60 mols) i l'àcid para-toluensulfònic anhidre (4.39 g, 23 mmols) i es va posar a reflux utilitzant l'aparell de Dean-Stark durant tres hores. La solució resultant es va deixar refredar a temperatura ambient, es va traspasar a un erlenmeyer. Es va afegir èter etílic i es va fer un rentat amb bicarbonat sòdic. Després es va filtrar per gravetat i es va assecar amb sulfat magnèsic anhidre. Finalment, es va evaporar el dissolvent al rotavapor obtenint un producte que era un oli groguenc que correspondrà al cru (20.54 g, 53 %).

4.3.2.1.3. Assaig 3

L'àcid làctic (100 g, 0.95 mols) es va mesclar amb 1500 mL d'hexà en un matràs rodó de dues boques i es va posar a reflux, utilitzant l'aparell de Dean-Stark, durant una hora i trenta minuts. Un cop finalitzat, es va aturar per tal d'afegir paraformaldehid (47.73 g, 1.50 mols) i l'àcid para-toluensulfònic anhidre (10.98 g, 58 mmols) i es va tornar a iniciar durant tres hores. La solució resultant es va deixar refredar a temperatura ambient es va traspasar a un erlenmeyer on es va afegir èter etílic i es va fer un rentat amb bicarbonat sòdic. Després es va filtrar per gravetat i es va assecar amb sulfat magnèsic anhidre. Finalment, es va evaporar el dissolvent al rotavapor obtenint un producte que era un oli groguenc que correspondrà al cru (82 g, 84 %). Per tal de purificar-lo es va dur a terme una destil·lació al buit entre 72-75 °C a 20 mmHg (59 g, 72 %).



^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 5.41 (s, 1H, c), 5.54 (s, 1H, c'), 4.30 (q, 1H, b), 1.50 (d, 3H, a); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100.6 MHz): 15.75, 69.58, 93.91, 173.64

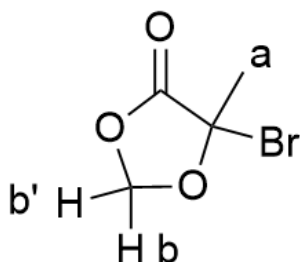
4.3.2.2. Preparació de la 5-bromo-5-metil-1,3-dioxolan-4-ona

4.3.2.2.1. Assaig 1

Amb un matràs d'una boca i d'una clau es va fer passar argó mentre es van afegir la 5-metil-1,3-dioxolan-4-ona (1 mL, 11.6 mmols), la NBS (2.16 g, 12 mmols) i el AIBN (0.034 g, 0.2 mmols) en 20 mL de CCl_4 . La solució es va escalfar a ebullició generant una reacció violenta i posteriorment es va posar la mescla a reflux durant cinc minuts. Després es va posar sota llum UV de 500 W amb un bany d'aigua-gel durant vint minuts. La solució resultat es va filtrar i es va concentrar al rotavapor per tal d'obtenir el cru del producte que correspondrà a un oli groc (1.84 g, 85 %).

4.3.2.2.2. Assaig 2

Amb un matràs d'una boca i d'una clau es va fer passar argó mentre es van afegir el 5-metil-1,3-dioxolan-4-ona (1 mL, 11.6 mmols), la NBS (2.16 g, 12 mmols) i el AIBN (0.034 g, 0.2 mmols) en 20 mL de CCl_4 . La solució es va escalfar a ebullició generant una reacció violenta i posteriorment es va posar la mescla a reflux durant vint minuts. Després es va refredar la solució amb un bany d'aigua, es va filtrar i es va concentrar al rotavapor per tal d'obtenir el cru del producte que correspondrà a un oli groc (1.5 g, 79.5 %). La purificació del producte es va fer a partir d'una destil·lació a buit entre 80-83 °C a 15 mmHg (1.3 g, 80 %).



^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 5.48 (s, 1H, b'), 5.42 (s, 1H, b), 2.25 (s, 3H, a); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100.6 MHz): 166.84, 92.07, 83.13, 26.84

4.3.2.3. Preparació de la α -metilen-1,3-dioxolan-4-ona

4.3.2.3.1. Assaig 1

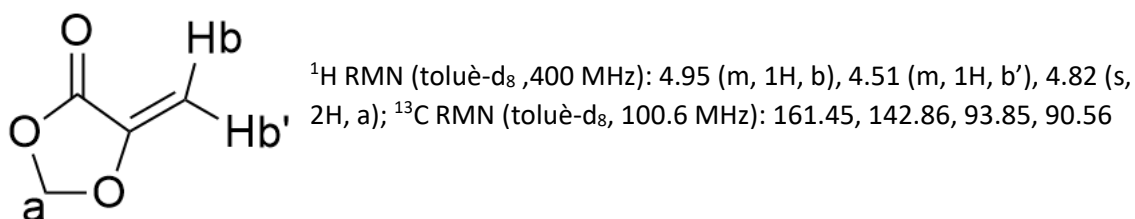
La Et_3N (2 mL, 14 mmol), la hidroquinona (5 mg, 0.045 mmol) i la fenotiazina (9.7 mg, 0.049 mmol) es van afegir a un matràs rodó de dues boques amb 10 mL de diisopropil èter mentre es feia passar Ar. En una de les dues boques del matràs es va col·locar a un reflux i a l'altre un embut d'addició que contenia la 5-bromo-5-metil-1,3-dioxolan-4-ona (1.7 g, 9.27 mmol) i 4 mL de diisopropil èter. La solució del matràs es va escalfar a reflux i després es va iniciar l'addició gota a gota del bromoderivat. Un cop finalitzada l'addició, la solució resultant es va filtrar i es va concentrar al rotavapor i es va analitzar per RMN.

4.3.2.3.2. Assaig 2

La 5-bromo-5-metil-1,3-dioxolan-4-ona (1.04 g, 6 mmol), la hidroquinona (2 mg, 0.019 mmol) i la fenotiazina (4.2 mg, 0.021 mmol) es van afegir a un matràs rodó d'una boca amb 10 mL de diisopropil èter mentre es feia passar Ar. A la boca es va col·locar un embut d'addició que contia el DBU (0.9 mL, 6 mmol) i 4 mL de diisopropil èter. La solució del matràs es va refredar a 0 °C i es va iniciar l'addició del DBU gota a gota. Un cop finalitzada l'addició, es va agitar durant una hora a temperatura ambient i després la solució resultant es va filtrar i es va concentrar al rotavapor i es va analitzar per RMN.

4.3.2.3.3. Assaig 3

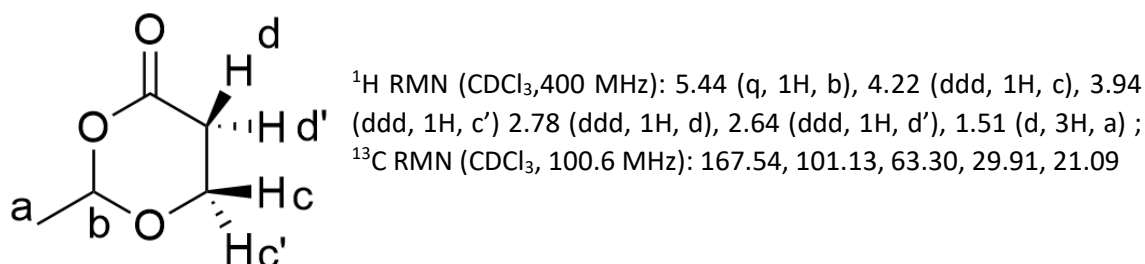
La 5-bromo-5-metil-1,3-dioxolan-4-ona (7.01 g, 39 mmol), la hidroquinona (13.2 mg, 0.12 mmol) i la fenotiazina (27.9 mg, 0.14 mmol) es van afegir a un matràs rodó de dues boques amb 75 mL mL d'èter etílic anhidre mentre es feia passar Ar. En una de les dues boques es va col·locar un reflux i a l'altre un sèptum. La solució del matràs es va refredar a 0° C i es va afegir a través d'una xeringa Et₃N (5 mL, 36 mmol). Un cop finalitzada l'addició, la solució es va deixar agitant a temperatura ambient durant una cinc hores i després la solució resultant es va filtrar i es va concentrar al rotavapor i es va analitzar per RMN.



4.3.3. Preparació de la 2-metil-1,3-dioxan-4-ona

4.3.3.1. Assaig 1

El bicarbonat de sodi (50.4 g, 0.60 mols) es va barrejar amb 250 mL diclorometà en un matràs rodó de dues boques i es va agitar en un bany d'aigua gel. A part es va preparar en un erlenmeyer una solució de MCPBA (59.24 g, 0.24 mols) amb 300 mL de diclorometà la qual es va agitar fins a obtenir una solució homogènia i tot seguit es va afegir una punta d'espàtula de santonox i la solució es va traspasar a un embut d'addició. Es va afegir la 3-metiltetrahidrofuran-3-ona (12 mL, 0.152 mols) al matràs rodó de dues boques on es trobava la suspensió de bicarbonat i es va iniciar l'addició gota a gota de la solució de MCPBA en fred. Un cop finalitzat el procés d'addició, es va procedir a dur a terme una filtració en fred. Després la filtració es va afegir carbonat potàssic i es va deixar durant la nit agitant vigorosament. L'endemà es va aturar l'agitació, es va filtrar i el líquid resultant es va concentrar al rotavapor obtenint un líquid groc. El cru es va destil·lar al buit entre 73-76 °C a 7 mmHg (8.97 g, 73 %).



5. Conclusions

Tulipalin A has been properly synthesized with a similar yield than the described in the literature.

It has been possible to synthesize 5-methyl-1,3-dioxolan-4-one from lactic acid and paraformaldehyde using para-toluenesulfonic acid as a catalyst.

The bromination of 5-methyl-1,3-dioxolan-4-one has been carried out conveniently with NBS using CCl_4 as a solvent giving the 5-bromo-5-methyl-1,3-dioxolan-4-one. Using cyclohexane and trichloroethylene as a solvent has not given satisfactory results.

The elimination of 5-bromo-5-methyl-1,3-dioxolan-4-one with DBU has not given satisfactory results. The monomer seems polymerize as it formed.

The elimination 5-bromo-5-methyl-1,3-dioxolan-4-one with Et_3N is proceeds slowly giving α -methylene-1,3-dioxolan-4-one, although the conditions of the process should be optimized for good yield.

It has been observed that α -methylene-1,3-dioxolan-4-one is an easily hydrolysable compound in the air thus giving formaldehyde and pyruvic acid.

2-methyl-1,3-dioxan-4-one has been successfully synthesized by of the Baeyer-Villiger oxidation with MCPBA from the coffee furanone (2-methyltetrahydrofuran-3-one).

6. Referències

-
- ¹Web.archive.org. (2018). *Plastics Division : life cycle of a plastic product*. [online] Available at: https://web.archive.org/web/20100317004747/http://www.americanchemistry.com/s_plastic/doc.asp?CID=1571&DID=5972 [Accessed 11 May 2019].
- ² Covestro. (2017). *Polyurethane Applications*. [online] Polyurethanes.covestro.com. Available at: <https://www.polyurethanes.covestro.com/en/Applications/Overview> [Accessed 11 May 2019].
- ³ Lazonby, J. (2019). *Polyamides*. [online] Essentialchemicalindustry.org. Available at: <http://www.essentialchemicalindustry.org/polymers/polyamides.html> [Accessed 11 May 2019].
- ⁴ Lazonby, J. (2019). *Poly(ethene) (Polyethylene)*. [online] Essentialchemicalindustry.org. Available at: <http://www.essentialchemicalindustry.org/polymers/polyethene.html> [Accessed 11 May 2019].
- ⁵ Polymerdatabase.com. (2019). *SBS*. [online] Available at: <http://polymerdatabase.com/Polymer%20Brands/SBS.html> [Accessed 11 May 2019].
- ⁶ Coggle.it. (2019). *Problems with Polymers (Disposing (Landfill (Waste polymers are disposed)* [online] Available at: <https://coggle.it/diagram/WdNWGzONpAABB-qM/t/problems-with-polymers> [Accessed 11 May 2019].
- ⁷ Pouloupoulou, N., Kasmi, N., Bikiaris, D., Papageorgiou, D., Floudas, G. and Papageorgiou, G. *Sustainable Polymers from Renewable Resources: Polymer Blends of Furan-Based Polyesters*. *Macromol. Mater. Eng.*, 2018, 303, 8.
- ⁸ Papageorgiou, G. *Thinking Green: Sustainable Polymers from Renewable Resources*. *Polymers*, 2018, 10, 9, 952
- ⁹ C. Romero-Guido, I. Belo, T. Ming Ngov Ta, L. Cao-Hoang, M. Alchihab, N. Gomes, P. Thonart, J.A. Texeira, J. Destain, Y. Waché. *Biochemistry of lactone formation in yeast fungi and its utilization for the production of flavor and fragrance compounds*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2011, 89, 535-547.
- ¹⁰ Martello, M., Burns, A. and Hillmyer, M. *Bulk Ring-Opening Transesterification Polymerization of the Renewable δ -Decalactone Using an Organocatalyst*. *ACS Macro Lett.* 2012, 1, 1, 131-135.
- ¹¹ Shin, J., Lee, Y., Tolman, W. and Hillmyer, M. *Thermoplastic Elastomers Derived from Menthidide and Tulipalin A*. *Biomacromolecules*, 2012, 13, 11, 3833-3840.
- ¹² Beijersbergen, J. and Lemmers, C. *Enzymic and non-enzymic liberation of tulipalin A (α -methylene butyrolactone) in extracts of tulip*. *Physiol. Plant Pathol.*, 1972, 2, 3, 265-270.
- ¹³ Strain, D. *Polymerization of Methyl Methacrylate in Organic Solvents*. *Ind. Eng. Chem.*, 1997, 30, 3, 345-347.
- ¹⁴ Li, X., Lan, X. and Wang, T. *Highly selective catalytic conversion of furfural to γ -butyrolactone*. *Green Chem.*, 2016, 18, 3, 638-642.

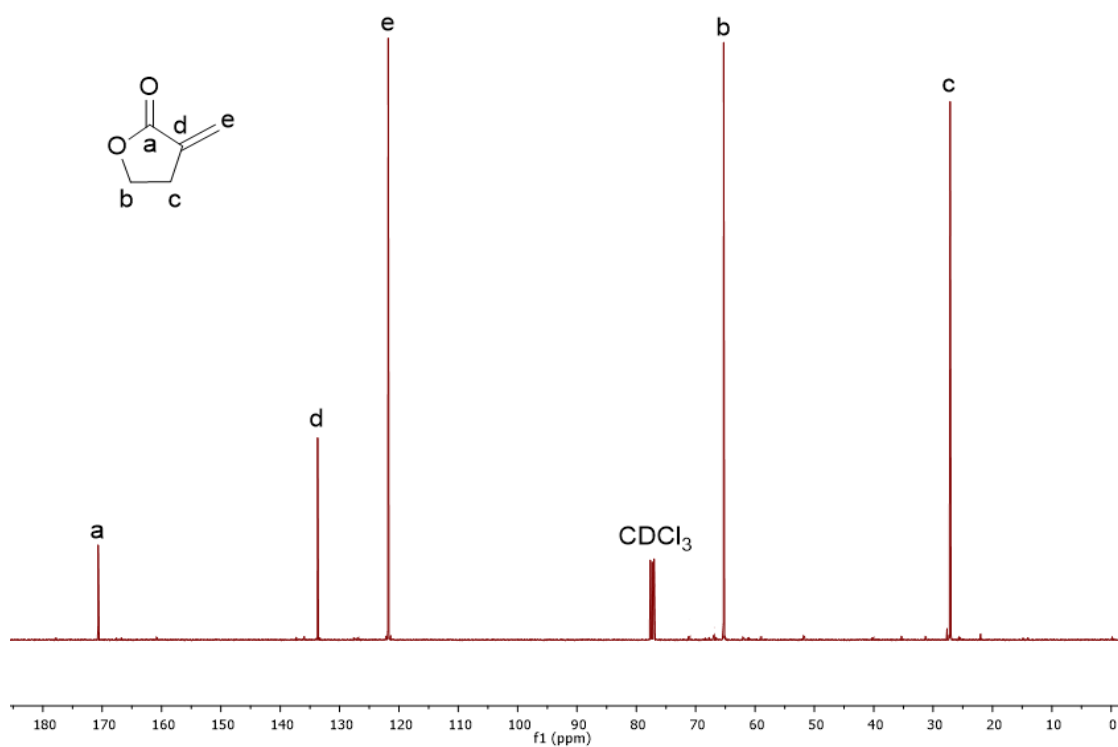
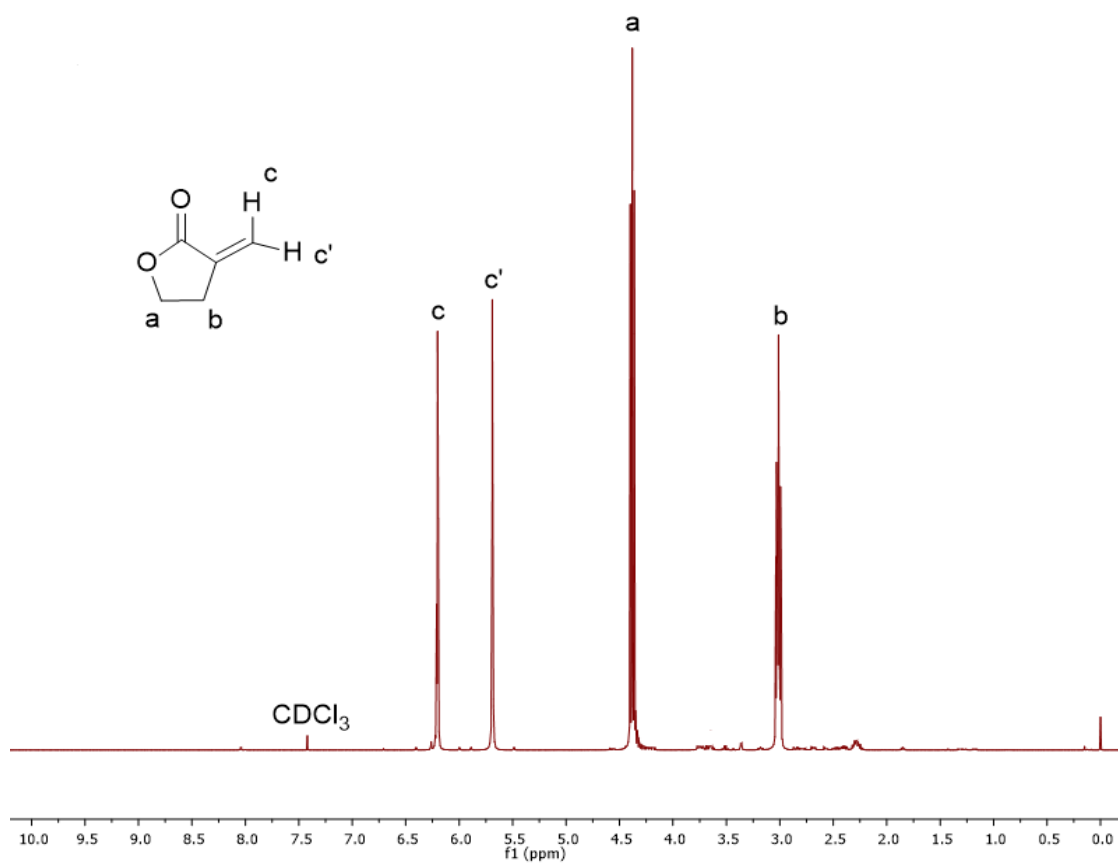
- ¹⁵ Akkapeddi, M. *Poly(α -methylene- γ -butyrolactone) Synthesis, Configurational Structure, and Properties*. *Macromolecules*, 1979, 12, 4, 546-551.
- ¹⁶ Jenkins, S., Wadsworth, H., Bromidge, S., Orlek, B., Wyman, P., Riley, G. and Hawkins, J. *Substituent variation in azabicyclic triazole- and tetrazole-based muscarinic receptor ligands*. *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 13, 2392-2406.
- ¹⁷ Zhou, J., Schmidt, A. and Ritter, H. *Bicomponent Transparent Polyester Networks with Shape Memory Effect*. *Macromolecules*, 2010, 43, 2, 939-942.
- ¹⁸ T. Miyagawa, F. Sanda, T. Endo. *Synthesis and radical polymerization of 5-methylene-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-one*. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, 2000, 38, 10, 1861-1865.
- ¹⁹ B. Kumar, Y.S. Negi. *Synthesis and characterization of poly(potassium 1-hydroxy acrylate and its derivatives by using different efficient catalysts*. *Polymer*, 2015, 80, 159-170.
- ²⁰ T. Targel, P. Ramesh, M. Portnoy. *Domino two-step oxidation of β -alkoxy alcohols to hemiacetal esters: linking a stoichiometric step to an organocatalytic with a common organic oxidant*. *E. J. Org. Chem.*, 2018, 23, 3017-3021.
- ²¹ T. Gazivoda, S. Raic-Malic, A. Hergold-Brundic, M. Centina. *Synthesis and Structural Characterization of the 5-(2-Haloethyl)pyrimidines – Hydrogen-Bonded chains in α -(1-Carbamyliminomethylene)- γ -Butyrolactone*. *Molecules*, 2008, 13, 11, 2786-2795.
- ²² Xu, Y., Perry, M., Cairns, S. and Shaver, M. *Understanding the ring-opening polymerisation of dioxolanones*. *Polym. Chem.*, 2019, Advance Article.
- ²³ Mattay, J., Mertes, J. and Maas, G. *Asymmetric Induction in the Diels-Alder Reaction of Chiral (2S)-2-(tert-Butyl)-5-methylene-1,3-dioxolan-4-one*. *E. J. Org. Chem.*, 2006, 122, 2, 327-330.
- ²⁴ Gerhard Schwenker, Karlheinz Stiefvater. *5-acyloxydioxolanone als prodrugs nichtsteroidaler antirheumatika*, 1. mitt. *Arch. Pharm.*, 1991, 324, 5, 307-311.
- ²⁵ David I. MaGee, Tammy C. Mallais, Peter D.M. Mayo, George M. Strunz. *Studies in stereoselective [2+2]-cycloadditions with dichloroketene*. *Tetrahedron*, 2006, 62, 17, 4153-4161.
- ²⁶ Miyagawa, T., Sanda, F. and Endo, T. *Synthesis and radical polymerization of 5-methylene-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-one*. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, 2000, 38, 10, 1861-1865.
- ²⁷ Tanaka, H., Matsubara, Y., Kusunoki, K., Saito, N. and Kibayashi, T. *Demonstration of isospecific free radical polymerization of acrylate controlled by conformation and chirality of monomer*. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, 2015, 53, 17, 2007-2016.
- ²⁸ Kumar, B. and Negi, Y. *Synthesis and characterization of poly(potassium 1-hydroxy acrylate) and its derivatives by using different efficient catalysts*. *Polymer*, 2015, 80, 159-170.
- ²⁹ Kumar, B. and Negi, Y. *Synthesis, properties and thermal stability of water-soluble poly(potassium 1-hydroxyacrylate-co-styrene) copolymer*. *Polym. Int.*, 2017, 67, 1, 111-120.
- ³⁰ Likhterov, V., Ilo, V. and Ternovskoi, L. *Synthesis and properties of 5-methylene-1,3-dioxolan-4-ones*. *Chem. Heterocycl. Com.*, 1985, 21, 10, 1077-1079.
- ³¹ S.A. Cairns, A. Schultheiss, M.P. Shaver. *A broad scope of aliphatic polyesters prepared by elimination of small molecules from sustainable 1,3-dioxolan-4-ones*. *Polym. Chem.*, 2017, 8, 2990-2996.

³² Mino, T.; Masuda, S.; Nishio, M.; Yamashita, M.; *Synthesis of Lactones via Baeyer-Villiger Oxidation with Magnesium Monoperphthalate Hexahydrate*. J. Org. Chem., 1997, 62, 2633-6235.

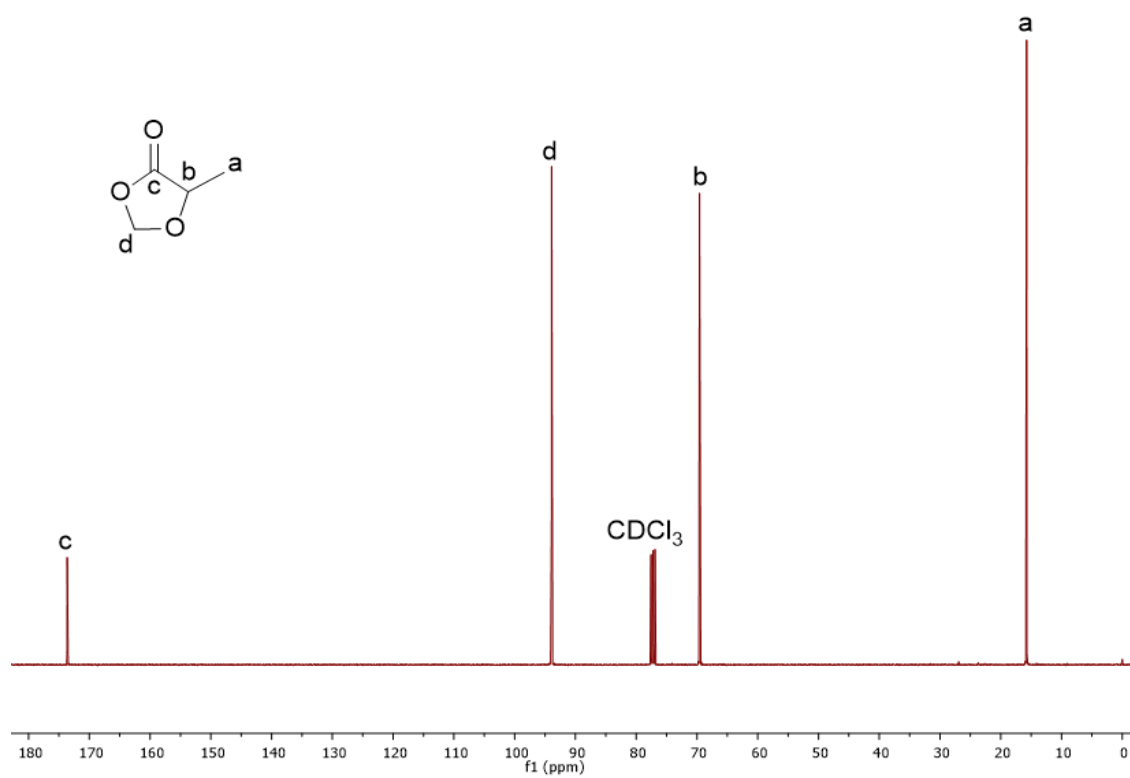
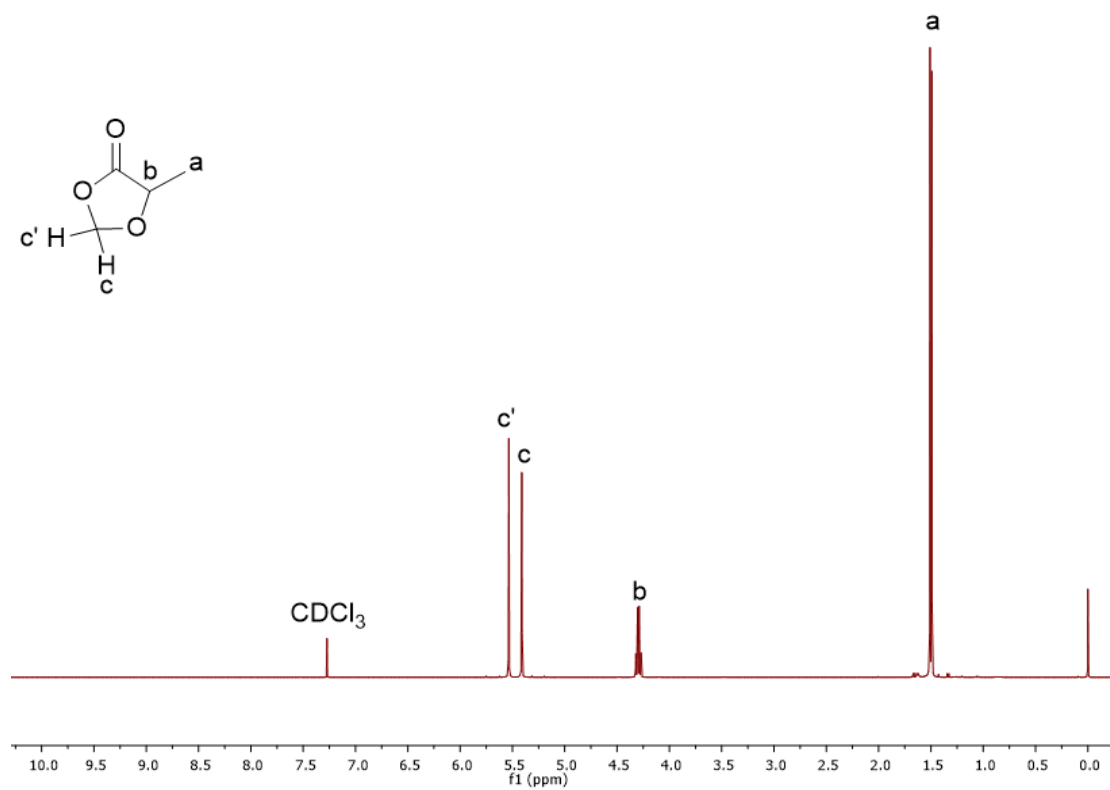
³³ A. Granell. *Synthesis of acetal polyesters derived from n-heptanal-master thesis*. Universitat Rovira i Virgili, 2018.

7. Anexos

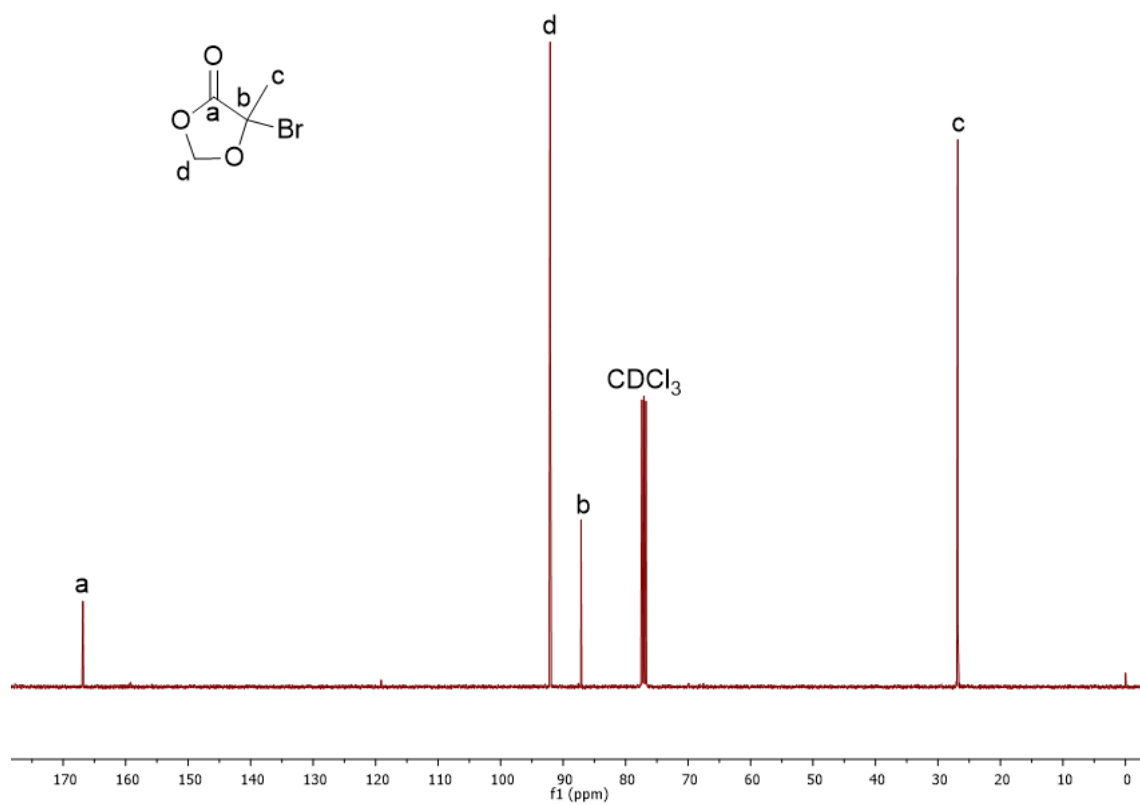
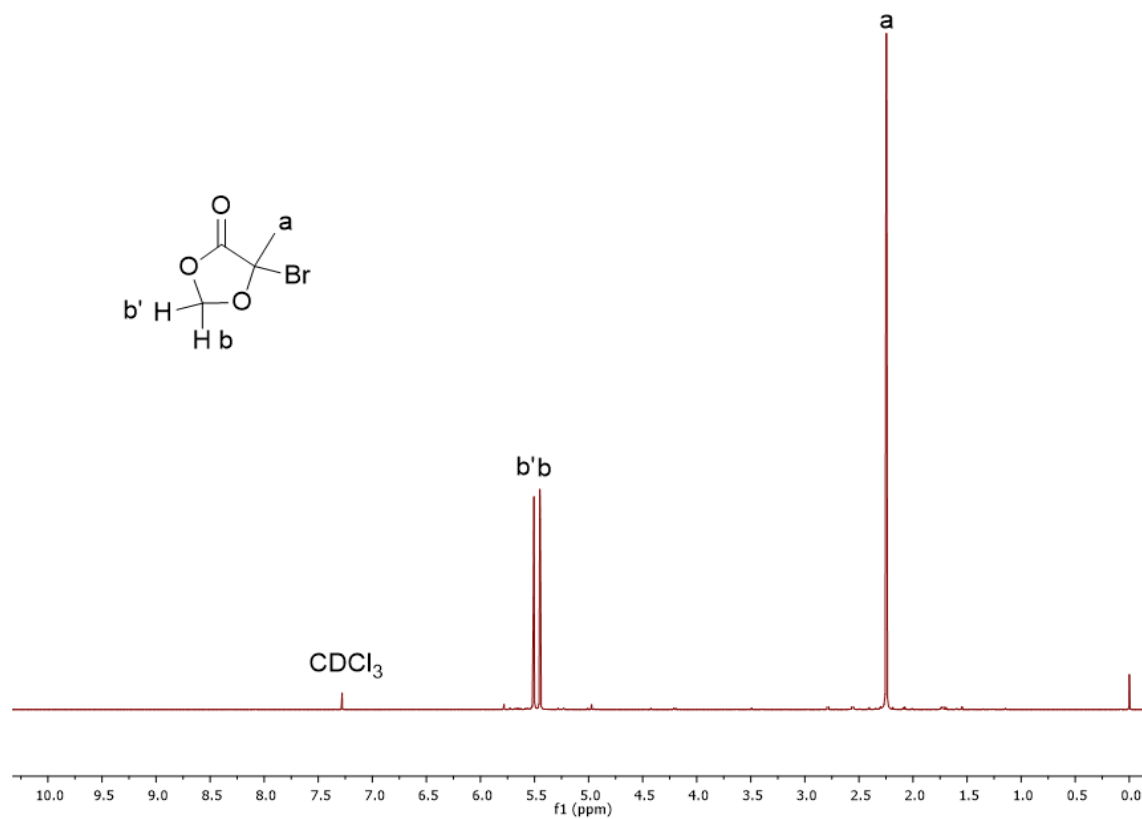
RMN ^1H i ^{13}C de la Tulipalina A en CDCl_3



RMN ^1H i ^{13}C de la 5-metil-1,3-dioxolan-4-ona en CDCl_3



RMN ^1H i ^{13}C de la 5-bromo-5-metil-1,3-dioxolan-4-ona en CDCl_3



RMN ^1H i ^{13}C de la 2-metil-1,3-dioxan-4-ona en CDCl_3

