



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Investigación y Desarrollo

Optimización del proceso de producción de butanoato de 1-butoxicarboniletilo a partir de ácido butírico y (D)- lactato de *n*-butilo

TESIS

Para obtener el título de:
LICENCIATURA EN QUÍMICA

Presenta:

SANDRA MUÑOZ AVILA

Director:

Dra. Socorro Meza Reyes

Co- director:

Quim. José Luis Sandoval Reyes



Puebla, Pue.

Octubre 2018

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Investigación y Desarrollo de la empresa Oxiquímica S.A.P.I. de C.V. que pertenece al grupo de Ungerer & Company. Ubicada en San Martín Texmelucan, Puebla. Bajo la dirección de la Dra. María del Socorro Araceli Meza Reyes del laboratorio de Síntesis y Modificación de Productos Naturales de la Facultad de Ciencias Químicas y el Quím. José Luis Sandoval Reyes responsable del departamento en la empresa. Contando con el apoyo y autorización del Ing. Marcelino Aramburo Cárdenas, director a cargo de esta empresa.

Agradezco a los miembros de la comisión revisora por sus valiosos comentarios:

Dr. José Luis Vega Báez

Dra. Martha Sosa Rivadeneyra

Quím. Alejandro Gómez Sainz

Agradezco y dedico este trabajo a:

Mi madre, por enseñarme el valor de la dedicación y el trabajo, por estar siempre conmigo y por ser una de las mujeres más fuertes que conozco.

A mi padre, por enseñarme de perseverancia, por compartir conmigo lo mejor de él, por ser mi gran amigo y darme fuerzas cuando me hace falta.

A mis hermanos, Rafael, Carol y Erika por ser mis amigos y compañeros.

A la Doctora Socorro y al Químico José Luis Sandoval, por la confianza, la paciencia y los consejos durante mi trabajo.

A mis amados padres:

LISTA DE ABREVIATURAS

BL	Lactato de butilo
BBL	Butirillactato de butilo
PTSA	Ácido <i>p</i> -Toluensulfónico
NaHSO ₄	Bisulfato de sodio
Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
T. amb	Temperatura ambiente
t	Tiempo
mbar	milibar
Cat.	Catalizador
Rto.	Rendimiento
W/W	Rendimiento peso a peso
R/D	Reflujo/ destilación
PMMA	Polimetilmetacrilato
DEHP	Ftalato de bis(2-etilhexilo)
GLC	Cromatografía líquido – gas
RMN de ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de ¹ H
RMN de ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de ¹³ C
FID	Detector de ionización en llama

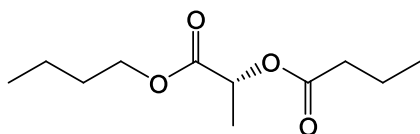
Índice

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	7
3. OBJETIVOS	12
3.1 OBJETIVO GENERAL	12
3.2 OBJETIVOS PARTICULARES	12
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	13
4.1 Estrategia para la obtención de BL	13
4.1.1 Síntesis del BL	13
4.1.2 Desarrollo sintético de BL	16
4.1.3 Metodología utilizando NaHSO ₄	20
4.2 Estrategia para la obtención de BBL	33
4.2.1 Ruta sintética hacia la obtención de BBL	34
4.2.2 Desarrollo sintético de BBL	37
4.2.3 Metodología que se desarrolló para la síntesis de BBL	38
5.1 SECCIÓN EXPERIMENTAL	52
5.1 Generalidades	52
5.2 Obtención de BL	53
5.2.1 PTSA como catalizador	54
5.2.2 NaHSO ₄ como catalizador	55
5.2.3 Resina Lewatit 2629 como catalizador	56
5.3 Obtención de BBL	58
5.3.1 PTSA como catalizador	58
5.3.2 NaHSO ₄ como catalizador	59
5.3.3 Resina Lewatit 2629 como catalizador	60
6. CONCLUSIONES	62

Resumen

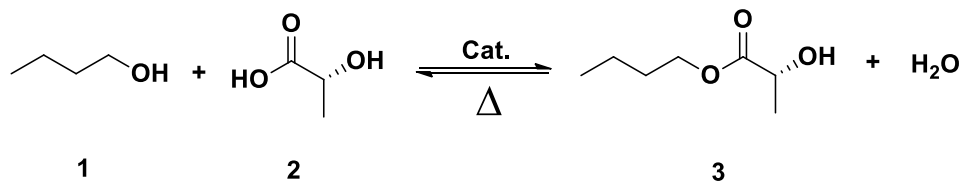
Oxiquímica S.A.P.I. de C.V. tiene más de 25 años trabajando, es una empresa que pertenece al grupo de Ungerer and Company. Oxiquímica se dedica a la elaboración de ésteres aromáticos y alifáticos tanto lineales como cíclicos y aldehídos aromáticos. Destinando los productos para la industria alimenticia, de perfumería e industrias que elaboran productos de limpieza y cuidado personal. Oxiquímica cuenta con una gran variedad de productos, el 90% de la producción se destina al mercado internacional y el resto al mercado nacional.

En el presente trabajo se realiza un estudio con una metodología de síntesis diferente al proceso de fabricación actual que se lleva a cabo en Oxiquímica para la producción de butanoato de 1-butoxicarboniletilo (industrialmente conocido como butirillactato de butilo o BBL) el cual es uno de los productos que ofrece al mercado.



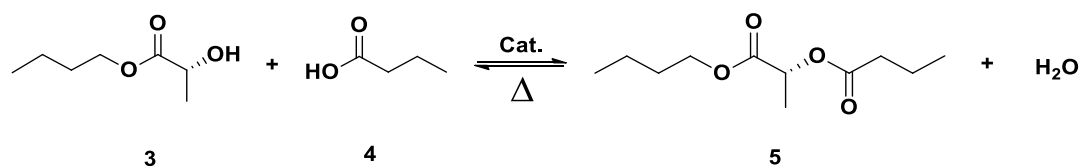
Butanoato de 1-butoxicarboniletilo

En la primera etapa, se considera el incremento en costo de lactato de *n*-butilo como materia prima, por lo que se propone una metodología de síntesis para la fabricación de la misma. Esto mediante una reacción de esterificación entre el *n*-butanol (**1**) y el ácido α -hidroxipropanoico o ácido D- láctico (**2**), haciendo uso de diferentes catalizadores. Este último juega un papel importante para la obtención de la molécula objetivo.



Esquema 1. Síntesis del (D)- lactato de *n*-butilo.

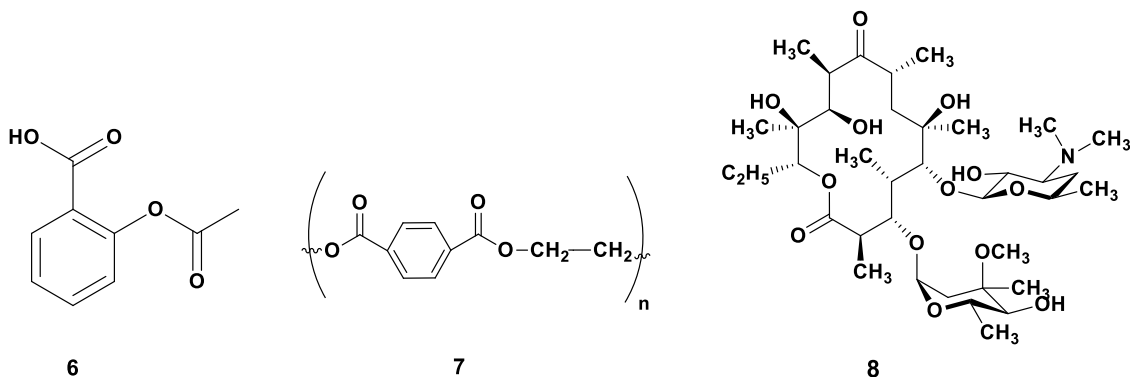
En la segunda etapa se propone la obtención del butanoato de 1-butoxicarboniletilo (**5**), empleando (**3**) y utilizando ácido butírico (**4**) a través de una segunda reacción de esterificación. Utilizando en la reacción con distintos catalizadores.



Esquema 1. Síntesis del butanoato de 1-butoxicarboniletilo.

1. INTRODUCCIÓN

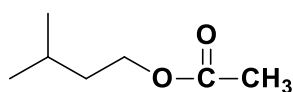
Los ésteres han desempeñado un papel muy importante en la síntesis orgánica desde sus inicios. La característica esencial de la esterificación que la distingue particularmente de otras reacciones radica en su amplio uso tanto en el laboratorio como en la industria. Los ésteres, independientemente de si son cíclicos o acíclicos, constituyen una columna vertebral importante, como grupos funcionales de importancia química, en numerosos productos naturales y compuestos sintéticos. Una breve mirada cronológica nos recuerda rápidamente a la aspirina (ácido acetilsalicílico, **6**), esteres de ácidos grasos, poliésteres **7**, macrolídos como la eritromicina, **8**), entre otros. El grupo éster también desempeña un papel importante y versátil en la síntesis de sustancias orgánicas para la protección de ácidos carboxílicos y alcoholes.



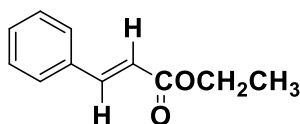
Siendo derivados del ácido carboxílico, los ésteres se producen en gran medida a partir de las reacciones entre los ácidos y alcoholes. Las transformaciones de un éster a otro (transterificación) también son útiles. Por lo tanto, se han reportado numerosos métodos para su obtención.¹

¹ Junzo Otera, (2003), *Esterification, Methods, Reactions and Applications*, Wiley-VCH GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany.

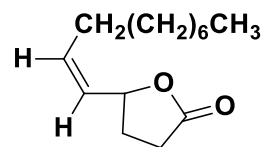
Los ésteres se encuentran ampliamente en la naturaleza, muchos de ellos son líquidos y de olor agradable, son los responsables de los olores fragantes de flores y los frutos. Por ejemplo, el aroma de las naranjas contiene 30 ésteres diferentes, el butanoato de metilo se encuentra en el aceite de piña, el olor a plátano maduro se debe principalmente al acetato de isoamilo (**9**).² También se encuentran con frecuencia entre las sustancias que emplean los insectos para comunicarse entre sí, como el cinamato de etilo (**10**) y el 5-tetradecen-4-ólido (**11**).



9



10

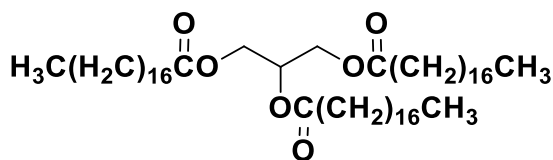


11

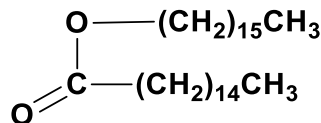
Por otra parte los ésteres de glicerol, llamados triésteres, triacilgliceroles o triglicéridos son productos naturales abundantes. En el grupo más importante de triésteres de glicerol están aquellos en que cada grupo acilo no está ramificado y tiene catorce átomos de carbono o más; la triestearina (**12**), un éster trioctadecanoílo del glicerol que se encuentra en muchas grasas animales y vegetales. Las grasas animales y los aceites vegetales son mezclas de triésteres de glicerol de origen animal, así mismo las ceras, como la de abeja y el esperma de ballena, por ejemplo, contiene un alto porcentaje de una cera (palmitato de cetilo, **13**), el cual parece estar implicada en la regulación de la flotabilidad de estos cetáceos en el agua y posiblemente contribuye a la formación de una cámara de resonancia en el interior del cuerpo de estos animales, lo que facilitaría su comunicación mediante sonidos debajo del agua.³

² L.G.Wade, (2012) *Química Orgánica*, 7° edición, Pearson, México, 1021.

³ Francis A. Carey, (2014), *Química Orgánica*, 9° edición, M.C. Graw Hill, México, 780.

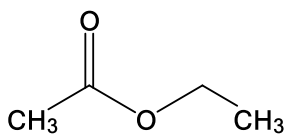


12

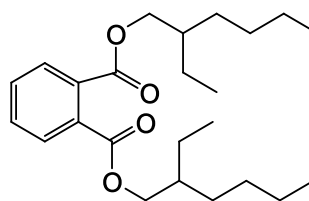


13

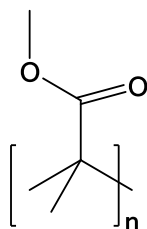
Así mismo en la industria química se obtienen diversos ésteres para una gran diversidad de propósitos. El acetato de etilo (**14**), por ejemplo, es un disolvente común en los removedores de barnices y uñas; los ftalatos de dialquilo como el ftalato de bis (2-etilhexilo) (DEHP, **15**) se emplean en los llamados plastificantes para conservar los polímeros y evitar que se vuelvan quebradizos, también mencionando que se obtienen poliésteres sintéticos como la fibra de dacrón que se utiliza en la industria textil o Plexiglás (PMMA, (**16**)). Este último es un plástico rígido transparente utilizado en la industria automotriz, cosméticos, óptica, etc. Esta gran familia de compuestos también tiene amplia aplicación médica, mencionando como ejemplo la procaína (**17**), la benzocaína (**18**) la cual actúa como anestésico, etc.



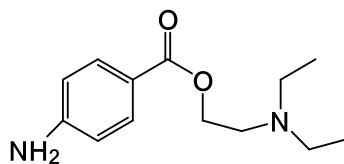
14



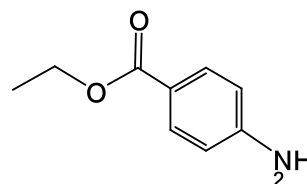
15



16



17



18

Por otra parte, el ácido (-)-láctico fue descubierto en 1780 por el químico sueco Scheele, quien lo aisló de leche agria, fue reconocido como producto de fermentación por Blonodeaur en 1847 y en 1881, Littlelon inicio la fermentación a escala industrial. Es un compuesto muy versátil utilizado en la industria química, farmacéutica, de plásticos y alimentos. Existen 2 isómeros ópticos o estereoisómeros, el *D*-(-)-láctico y el *L*-(+)-láctico. Donde se estableció en 1848 que el ácido proveniente del musculo encontrado por Berzelius en 1807 es dextrógiro (+) mientras el obtenido por fermentación es levógiro (-). Ambas formas isomericas del ácido láctico pueden ser polimerizadas y se pueden producir polímeros con diferentes propiedades dependiendo de la composición.

El ácido (-)-láctico, es un compuesto bifuncional que tiene un grupo hidroxilo y una función ácida, que es susceptible de numerosas conversiones químicas a productos útiles. La esterificación del grupo carboxilo se usa para recuperar y purificar ácido láctico de una solución impura tal como caldos de fermentación o para producir el éster como el producto final deseado. El ácido láctico se puede fabricar por síntesis química o por fermentación de carbohidratos de diversos recursos renovables. Es difícil separarlo de su solución acuosa por métodos convencionales tales como destilación, así que es necesario convertirlo en un éster relativamente volátil y se recomienda la separación del éster, seguida de la hidrólisis, como método apropiado de purificación. Los ésteres de ácido láctico son líquidos de alto punto de ebullición y son productos biodegradables y seguros para los alimentos que podrían encontrar aplicaciones más amplias en la industria alimentaria, farmacéutica y cosmética, especialmente a medida que las regulaciones y preferencias del consumidor aumentan la demanda de dichos químicos "verdes". La esterificación del ácido láctico con un alcohol generalmente es catalizada por ácido como ácido sulfúrico, fosfórico o ácido *p*-toluenosulfónico. Las resinas de intercambio catiónico ácido se han usado para catalizar la reacción del ácido láctico con *n*-butanol con la síntesis de lactato de *n*-butilo.⁴

⁴ Kuo- Tseng L.; Lun-Der T.; Chao-Hsun W.; Ikai W.; *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, 52, 4734-4739.

Dentro de la variedad de ésteres que pueden ser obtenidos de la esterificación de ácido láctico, se encuentra el lactato de *n*-butilo, que es un líquido claro, incoloro a blanco, cuyas aplicaciones en formulaciones cosméticas, alimentarias y farmacéuticas han aumentado significativamente debido a sus propiedades higroscópicas, emulsionantes y exfoliantes. Se usa como aditivo alimentario por poseer un efecto aromatizante.

Por otra parte, el butanoato de 1-butoxicarboniletilo (BBL) es un líquido de color amarillo pálido que se utiliza como saborizantes en confiterías, tiene un sabor cremoso, lácteo, graso y ceroso, con matices de leche y queso. También es utilizado en saborizantes frutales, donde se aprecia un fondo cremoso como melocotón y albaricoque, plátano e incluso manzana y fresa. El consumo anual de este producto es alrededor de 263083.575 kg reportado en el año 2016⁵.

El BBL está regulado por la FDA, cuenta con un registro en La Asociación de fabricantes de sabores y extractos de los Estados Unidos (FEMA) con número 2190, además de ser un producto FCC, Kosher, donde señala el grado mínimo de pureza para la venta de 95% con 0.1% de acidez requerido.

Actualmente, están registradas alrededor de 34 empresas proveedoras de este producto. Donde destaca Ungerer & Company con Instalaciones en diversos países como E.U., Francia, Reino Unido, Australia, Singapur, China, Brasil, Colombia y Mexico.

El incremento acelerado del consumismo humano ha hecho que los químicos cada día desarrollen numerosas estrategias para la obtención de un sinnúmero de compuestos para el ámbito farmacéutico, elaboración de pesticidas, cuidado personal y en este caso aditivos alimentarios.

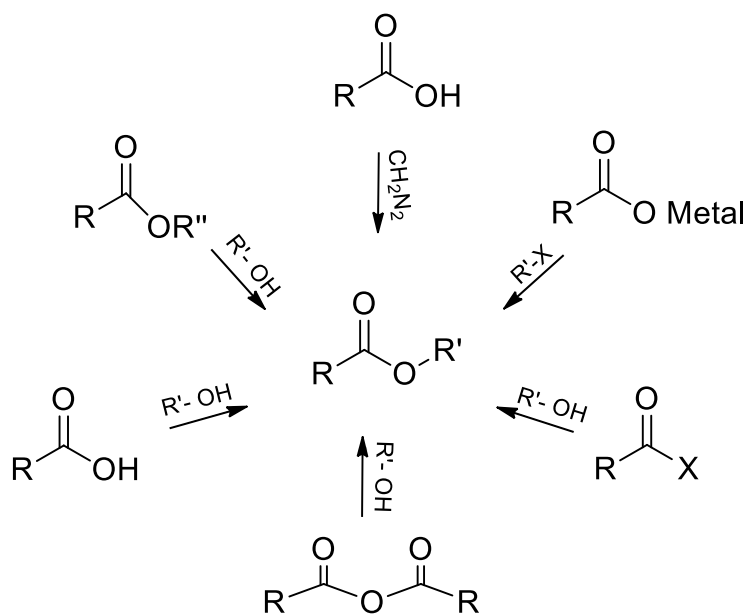
Es aquí donde surge la importancia y la necesidad de desarrollar una metodología nueva de síntesis orgánica para ésteres. Por esta razón, existen métodos altamente eficientes y generales para su síntesis. No obstante, los nuevos

⁵ Burdock, G.A. (ed) (2016) Fenaroli's Handbook of flavor Ingredients. Six edition, CRC Press 197.

retos mundiales para el desarrollo de una química sostenible y más sensible con el medio ambiente, así como la necesidad de estrategias altamente eficientes, obligan al químico a desarrollar metodologías más directas para la obtención de compuestos de vital importancia.

2. ANTECEDENTES

Por lo general, los ésteres se sintetizan mediante una esterificación de Fisher de un ácido carboxílico y un alcohol, la reacción es catalizada en medio ácido, o por la reacción de un cloruro (o anhídrido) de ácido con un alcohol. Los ésteres metílicos se preparan tratando el ácido con diazometano. El grupo alcóxido de un éster puede cambiarse por transesterificación, catalizada ya sea por ácido o por base. También utilizado sales de ácido con haluros de ácido, como se muestra el **esquema 3**.



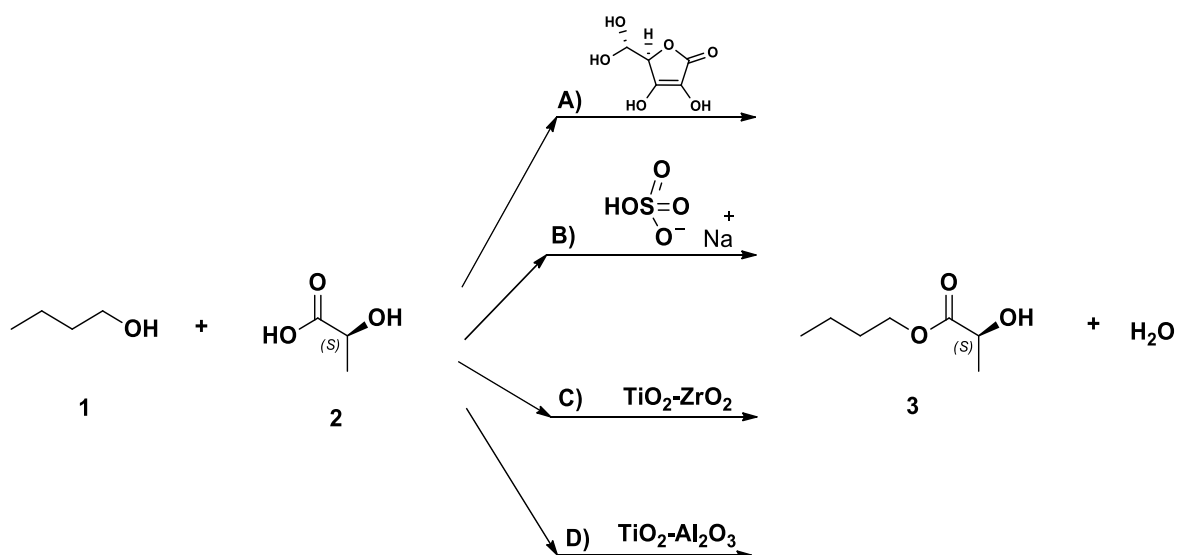
Esquema 3. Rutas para la obtención de ésteres.

Por otro lado, en el **esquema 4**, se muestran cuatro rutas distintas previamente reportadas para la síntesis del BL.

En 2013,⁶ fue reportado un método a nivel industrial donde se lleva a cabo la síntesis de BL empleando como catalizador Vitamina C (**ruta 4A**). Donde se obtiene un rendimiento de 58.2% en condiciones de fácil manejo y un tiempo de reacción muy corto. Desafortunadamente pese a que el ácido ascórbico es un

⁶ Chen, Y.; Yang, X.; *Huagong Keji* **2013**, 21, 17.

catalizador de fácil accesibilidad, no tóxico y agradable con el medio ambiente, el rendimiento reportado por Chen Y. y colaborador es muy pobre pensando en que a partir de este intermediario se tiene que formar la molécula objetivo, entonces, el rendimiento final estará limitado por la etapa en la esterificación de BL, de este modo restringe la aplicación de esta reacción.



Esquema 4. Diversos métodos para la obtención del precursor BL.

Por otro lado, en la ruta sintética **4B**, también llevada a nivel industrial por Shu, Y. y Gao, T.⁷ Mencionan la utilización de bisulfato de sodio (NaHSO_4) para la síntesis de BL, en la cual muestra una tasa de esterificación superior al 98 %. Esta ruta es muy tentativa ya que las condiciones de reacción a la que fue llevada la síntesis son fácilmente manejables, la temperatura a la cual se recupera el producto comprende de 133 a 142 °C y además el bisulfato de sodio es barato y muy comercial.

Adicionalmente un estudio para la estrategia **4C**, en el año 2011,⁸ Kuo-Tseng L. y colaboradores, desarrollaron un método para la síntesis de lactato de *n*-butilo.

⁷ Shu, Y.; Gao, T.; *Huaxue Shiji*, **2002**, 24, 303.

⁸ Kuo-Tseng L.; Chih-Kai W.; Ikai W.; Chih-Ming W.; *Applied Catalysis A: General*, **2011**, 392, 180.

El cual consiste en el uso de resinas de intercambio catiónico ácido. Ellos destacan que, en la conversión de ácido láctico a producto es muy importante la temperatura a la que se maneje, ya que la esterificación de BL es una reacción endotérmica reversible, por lo tanto, la conversión en equilibrio del ácido láctico aumenta al aumentar la temperatura de reacción. En este método se obtuvo un rendimiento de 94% alrededor de 8 horas y a una temperatura máxima de 170 °C. También mencionan que al emplear los óxidos mixtos como dióxido de titanio en dióxido de zirconio ($\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$) exhiben una gran área de superficie, profundas propiedades ácido-base, con una gran resistencia. Pero, para ellos era muy difícil desarrollar los óxidos mixtos en la relación que se necesitaba al mezclarlos y al mismo tiempo controlar la temperatura. Entonces, para el siguiente año, 2012⁹ decidieron estudiar otro sistema mixto para la esterificación de BL a base de dióxido de titanio en alúmina ($\text{TiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$) estrategia **4D**, donde se mezcló óxidos con un área superficial grande, la buena estabilidad térmica de la alúmina y la acidez superficial del titanio. En este estudio tuvo mejor rendimiento la reacción de lactato catalizada por este óxido binario 95.7%, que se produjo a 140 °C y 4 h de tiempo de reacción. Como se observa lograron reducir el tiempo de reacción y la temperatura, lo que favoreció un mejor control en la reacción y un mayor rendimiento. Además el costo de este óxido binario en comparación al óxido mixto de zirconio es más barato para utilizarlo. Desafortunadamente, estos estudios solo se han llevado a nivel laboratorio, lo que nos pone en desventaja, ya que no son de fácil accesibilidad para nosotros, por ende nos limita en precio el uso de estas dos estrategias.

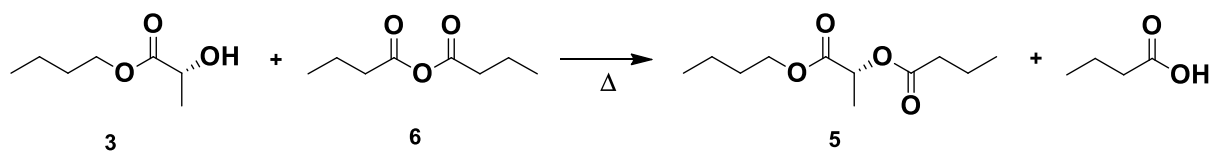
Por otro lado, para la síntesis de BBL no se ha encontrado información útil para llevar a cabo la esterificación. Solamente se mencionan dos tipos de métodos utilizando enzimas¹⁰ (lipasas) como catalizador para el estudio de (*R*) – lactatos de alquilo en cuanto a su comportamiento sobre enantioselectividad, acilación a estos,

⁹ Kuo-Tseng L.; Chih- Kai W.; *Applied catalysis A: General*, **2012**, 433-434, 275-279.

¹⁰ Yeon Soo L.; Joo Hee H.; Nan Young J.; Keehoon W.; Bum Tae K.; *Organic Process Research & Development*, **2004**, 8, 948.

efectos de disolvente, entre otros.¹¹ Así mismo el pensar en el uso de catalizadores enzimáticos nos restringe totalmente el estudio por esta vía puesto que es muy costoso.

Mencionando el trabajo que se realiza actualmente en la empresa Oxiquímica S.A.P.I de C.V. para la síntesis de butanoato de 1-butoxicarboniletilo (BBL), se hace a partir de BL y anhídrido butanoico como se muestra en el **esquema 5**. Donde el proceso descarta el uso de catalizador, puesto que el anhídrido está en exceso y lleva muy bien la reacción hacia el producto. El tiempo para producir el BBL es alrededor de 12 horas, recuperado por destilación a 135 °C obteniéndose un líquido amarillo pálido con olor lechoso cumpliendo con las especificaciones internas de control de calidad. La esterificación alcanza un rendimiento del 99%, dejando residuos que equivalen al 1%. En este proceso se obtiene ácido butírico el cual se utiliza para un nuevo proceso en la síntesis de otro éster.



Esquema 5. Síntesis para la obtención de BBL.

Teniendo en mente los antecedentes de las diversas estrategias aplicadas para la síntesis de BL donde se emplean diferentes catalizadores, como vitamina C, óxidos mixtos como, TiO₂-ZrO₂ y TiO₂-Al₂O₃, que hacen que la síntesis de dicho éster se convierta en una ruta de producción no conveniente, debido al costo que generaría el empleo de estos. No obstante, analizando la ruta sintética **4B**, donde resalta la pureza obtenida en la reacción, llama la atención tratar con este método donde utiliza un catalizador que es fácilmente accesible. También, se propone

¹¹ Gaëtan R.; Katherine N.; François N.; Michel P.; Christophe B.; Marie- Laure F.; *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, **2013**, 97, 289-296.

estudiar el resultado de la síntesis de BL al utilizar catalizadores que comúnmente se utilizan dentro de la empresa.

Por otra parte, debido a la falta de información alterna para la síntesis de BBL, hemos recurrido a implementar un estudio buscando las condiciones de reacción y de este modo hallar una nueva ruta de síntesis que sea favorable, redituable y conveniente para la empresa y su mercado.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un estudio de optimización para la síntesis de butanoato de 1-butoxicarboniletilo con la finalidad de ejecutar el proceso en la planta de producción, sustituyendo el método de síntesis que se lleva a cabo hasta ahora en Oxiquímica S.A.P.I. de C.V. y obtener resultados favorables y un producto redituable.

3.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- Realizar la síntesis mediante la esterificación de Fisher de (*D*)- lactato de *n*-butilo utilizando como materia prima *n*-butanol y ácido α - hidroxipropanoico. Además de ello, lograr una pureza adecuada y un rendimiento favorable para actuar como precursor en la síntesis de butanoato de 1-butoxicarboniletilo.
- Utilizar diferentes catalizadores que permitan optimizar los rendimientos.
- Caracterizar los productos obtenidos.

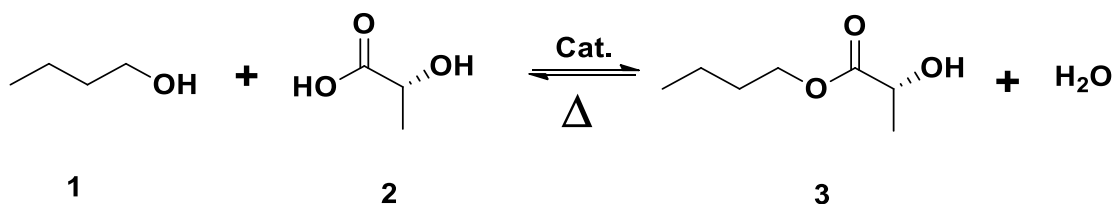
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 Estrategia para la obtención de BL

Se realizó la síntesis de BL variando la concentración, temperatura, el tiempo de adición de ácido láctico y también se efectuó un cambio en el catalizador. Teniendo en cuenta la mejor ruta considerando los puntos más críticos al llevar a cabo la síntesis, se procedió a desarrollar la esterificación donde solamente se trabajó modificando el catalizador. Teniendo en cuenta, que los cambios realizados fueron tomados en consideración para apegarse a las condiciones de trabajo que puedan llevarse a cabo en la planta de producción de la empresa Oxiquímica S.A.P.I de C.V.

4.1.1 Síntesis del BL

En el **esquema 6**, se muestra la reacción general de esterificación de Fisher para la obtención del precursor BL. Todas las reacciones se hicieron a presión atmosférica. Mientras que para la purificación del producto se utilizó un sistema con alto vacío.



Esquema 6. Esterificación de Fisher para BL

A continuación se muestra el sistema de reacción donde se llevó a cabo la síntesis del éster **3** (**Figura 1**). Así como también el equipo de purificación necesario para llevar a cabo la destilación fraccionada (**Figura 2**).



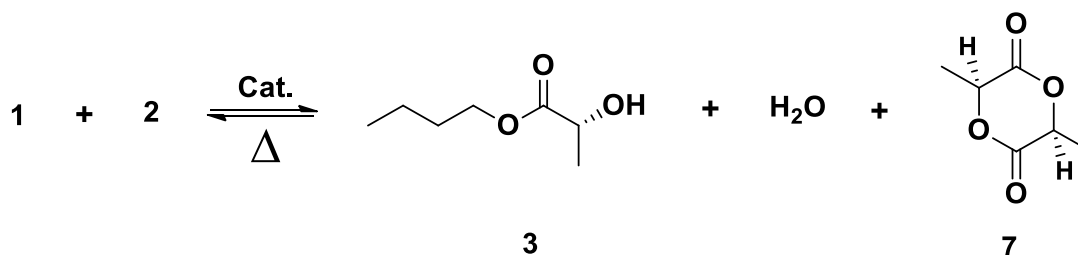
Figura 1. Reactor de síntesis para BL.



Figura 2. Sistema con alto vacío para la purificación de BL.

4.1.2 Desarrollo sintético de BL

Se realizaron siete ensayos para obtener las mejores condiciones de reacción en la síntesis de BL, de los cuales, se obtuvo un mejor rendimiento para el **ensayo 4** del 66.6% que se muestra en la **Tabla 1**.



Esquema 7. Subproducto de la esterificación de BL.

Tabla 1. Ensayos para encontrar las mejores condiciones de reacción en la síntesis de 3.

Ensayo	Ácido láctico (mL)	R. molar	n- butanol (mL)	Heptano (mL)	T °C	P (mbar)	t (h)	Cat.	Cat (g)	Rto. %
1	180.5	1:1	219	36.5	80-170	12	20	PTSA	2	60.5
2	1797.3	1:1	2192.6	-	80-130	90	48	PTSA	5	18.4
3	333	1:1	406.1	146	80-170	22	22	PTSA	3	49.3
4	719	1:1	876.5	-	80-180	3	25	PTSA	5	66.6
5	179.7	1:1	219	-	80-170	22	20	NaHSO ₄	2	57.2
6	416.6	1:3	1524	-	80-145	60	23	NaHSO ₄	6	40.4
7	1050	1:1	1280	367	80-140	15	36	PTSA	5	51.6

De acuerdo con los resultados que se muestran, el rendimiento más bajo que se obtuvo fue del 18.4% correspondiente al **ensayo 2**. Este mal resultado es atribuido al uso de un bajo vacío durante el proceso de purificación (90 mbar), esto afectó directamente el rendimiento, ya que la velocidad de destilación y la mezcla de reacción permaneció mayor tiempo en calentamiento afectando de este modo a que el crudo de reacción se mantuviera por más tiempo en calentamiento sin poder

destilarlo. Mientras que para los **ensayos 1, 3 y 7**, se puede observar que la reacción fue llevada cabo utilizando PTSA como catalizador y el manejo de presión para la purificación muestra un rango entre 12-22 mbar. También, estos ensayos muestran el uso de heptano como disolvente, pues se esperaba que al aumentar el volumen, disminuiría la temperatura del matraz de reacción. Como los rendimientos no fueron los más favorables para la reacción se decidió omitir el uso de disolvente. Además, el incremento de disolvente en la reacción conduce a que el proceso sea más largo debido a la recuperación del disolvente, generando costos adicionales en la producción.

Por otra parte, en el **ensayo 5** se utilizó bisulfato de sodio (NaHSO_4) como catalizador, el BL fue obtenido en un rendimiento del 57.2%, la presión fue adecuada en el proceso de purificación. Incluso la 3,6- dimetil-1,4- dioxano-2,5-diona, obtenida como subproducto, **7 (esquema 7)** se forma en menor cantidad en comparación cuando la reacción es catalizada con PTSA, ya que se observa al final un sólido parecido a caramelo difícil de limpiar del matraz y, más aún, si pensamos en ese sólido dentro de un reactor el trabajo de limpiarlo será costoso. Pese a que la formación de subproducto **7** es menor y muy favorable, el rendimiento en este ensayo necesita ser mejorado. No obstante, en todos los ensayos se manejó una relación 1:1 molar a excepción del **ensayo 6**, que utilizando el mismo catalizador del ensayo anterior, se trabajó con relación 1:3 molar estando en exceso *n*- butanol. Para este ensayo se presenta un rendimiento del 40.4%, pese a que estuvo en exceso *n*- butanol, se esperaba que la temperatura de reacción se mantuviera más baja que el resto de los ensayos y mostrase una mayor conversión del reactivo limitante hacia el producto aunque no fue así. El bajo rendimiento es justificado en gran parte por proceso de destilación, ya que para purificar el producto se requiere un sistema con alto vacío y así evitar un calentamiento excesivo, pero en este caso, el exceso de *n*- butanol en el crudo de reacción no permitió que el sistema se encontrara por completo con alto vacío (0 mbar) e ínsita a que el proceso se mantenga por más tiempo en calentamiento y en consecuencia tiende a la formación de la molécula **7**.

Por otro lado, al extraer las primeras fracciones o cabezas de destilación, se esperaba que de ellas se lograra la recuperación completa de *n*-butanol y así, las fracciones restantes tanto de cuerpo como de fondo solo presente BL puro.

Sin embargo, a pesar de que los puntos de ebullición de ambos compuestos son lejanos uno del otro, aun así en cada una de las fracciones (12 fracciones) se obtuvo *n*-butanol que no pudo ser separado ocasionando que los resultados obtenidos no fueran favorables en cuanto al rendimiento. Finalmente, el mejor rendimiento fue observado en el **ensayo 4** (66.6%), donde se nota el uso de alto vacío en el proceso de purificación (3 mbar) y el empleo de PTSA como catalizador. A pesar de que se observó en los ensayos anteriores mayor formación de la especie **7** con el uso de este catalizador, nos dimos cuenta que el alto vacío es indispensable en el proceso hacia la obtención de BL.

Así pues, se siguieron las mismas condiciones de reacción del **ensayo 4**, para llevar a cabo un análisis de tres metodologías, pero en este caso con diversos catalizadores para optimizar la ruta sintética del BL. De modo que, la estequiometría que se utilizó tanto de materia prima como de reactivo fueron las mismas, en cuanto a la temperatura, se trató de manejar sin variaciones pronunciadas y también el equipo donde se realizaron los experimentos para la fabricación de cada lote de producto fue el mismo.

En la **Tabla 2**, se muestran los resultados de las metodologías para la obtención del BL donde se observa que, las rutas usan casi las mismas condiciones de reacción pero diferente catalizador en distintas concentraciones. El **método 1** emplea PTSA dando un rendimiento del 51.2%. El **método 2** emplea NaHSO₄, que favorece la reacción al aumentar el rendimiento hasta el 55.11%. Finalmente la **metodología 3** que fue llevada con resina Iewatit 2629 presenta un menor rendimiento 50.8%. En las tres metodologías se presenta un consumo total de la materia de partida y también la formación del subproducto **7**.

Tabla 2. Metodología para la optimización en la síntesis del BL con diferentes catalizadores.

Metodología	Ac. Láctico (mL)	n-butanol (mL)	T (°C)	P (mbar)	t (h)	Cat.	Cat. (g)	Rto. W/W	Rto. %
1	166	203	80-180	0-3	17	PTSA	2	47.45	51.2
2	166	203	80-170	0-3	18	NaHSO ₄	6	82.85	55.11
3	166	203	80-150	0-3	17	Lewatit 2629	4	79.9	50.8

Ahora bien, analizando la **Tabla 1** y utilizando las condiciones establecidas del **ensayo 4** para la optimización de la ruta sintética, se puede apreciar el rendimiento que presenta es mayor al rendimiento obtenido en las metodologías realizadas en la **Tabla 2**. Esto se debe a que en la **Tabla 1** se estaban investigando las condiciones ideales para la síntesis, por lo que, se decidió usar mayor cantidad de reactivos para observar con mayor certeza el seguimiento de la reacción, mientras que en la **Tabla 2**, se trató de optimizar la reacción estudiando otros catalizadores. Sin embargo, haciendo énfasis a que se utilizaron cantidades más pequeñas de reactivos y tanto el equipo como material utilizado es grande, mencionando la columna de destilación en la cual se queda producto atrapado difícilmente de recuperar, un factor que disminuye el rendimiento del proceso.

Puede apreciarse en las tres metodologías, caen en un rango de rendimiento de 50 a 55%, por ello no se descarta el uso de alguna ruta sintética. Pero se destaca la efectividad que presenta NaHSO₄ catalizando la reacción frente a PTSA, en el cual se obtiene un porcentaje mayor de subproducto **7**. Y para el caso de la resina Lewatit aunque presenta una acidez similar a la del catalizador NaHSO₄ se obtiene un porcentaje menor a los otros dos métodos, ya que la resina tiene un límite de efectividad al someterla a temperaturas mayores a 130 °C.

4.1.3 Metodología utilizando NaHSO₄

Con base en los resultados de la **Tabla 2**, para la esterificación de BL se utilizó la metodología reportada en la literatura,⁸ que especifica el uso de NaHSO₄ como catalizador. El rango de temperatura fue de 100 a 135 °C como límite. La esterificación del BL se lleva a cabo alrededor de 5 a 6 horas cuando alcanzó el máximo de temperatura y se da por terminada la reacción. El crudo presenta 74.52% de BL formado con olor a leche dulce sin cambio de coloración y una acidez del 4.9%. El crudo correspondiente a 295.5 g es destilado mediante un sistema con alto vacío. La temperatura comprendida en el matraz fue de 82 a 170 °C y la temperatura de la cabeza fue de 33 a 44 °C. El tiempo estimado en la purificación fue de 12 horas. El rendimiento químico de la reacción fue de 55.11% y el rendimiento W/W es de 82.95%.

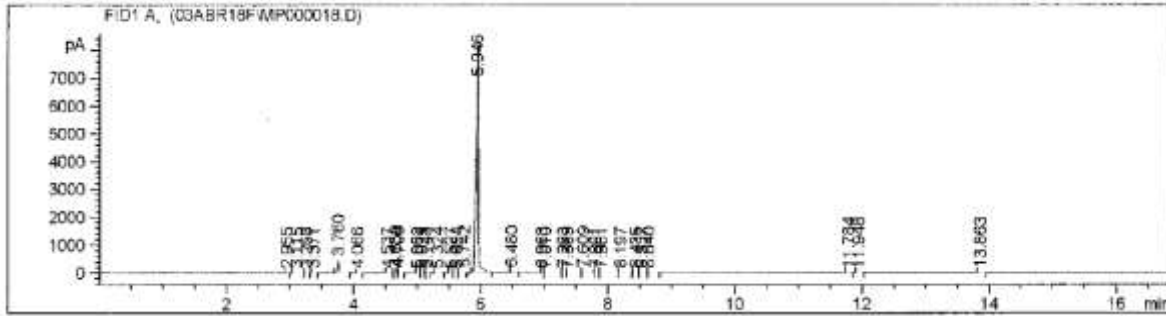
La cromatografía de gases muestra los resultados de las tres metodologías. Pudiéndose observar en el GLC, **Tabla 3**, el pico #17 que parece en un tiempo de retención de 5.946 minutos, con un área correspondiente a 96.92005%, el cual es equivalente a la pureza que presentó BL **3** con esta metodología. De los 32 picos arrojados por el análisis puede observarse el pico #5 apareciendo a los 3.760 minutos con un área igual a 2.23273 %, donde se registra ácido láctico **2**, corroborando que la presencia de este influye al rendimiento obtenido.

LACTATO DE BUTILO FR. 5
BL-PTSA 18.2 G

```
=====
Injection Date   : 4/3/2018 6:29:22 PM
Sample Name      : BL-PTSA                      Location: vial 10
Acq. Operator    : VBADILLO                      Inj: 1
Acq. Instrument  : Instrument 1                  Inj Volume : 1µl
Acq. Method      : C:\HPCHEM\1\METHODS\FFANHIDN.M
Last changed     : 4/3/2018 6:38:33 PM by VBADILLO
Analysis Method  : C:\HPCHEM\1\METHODS\FFANHIDN.M
Last changed     : 4/2/2018 6:08:16 PM by V. Manuel J.
                  (Current integration events modified)
```

Método de referencia fcl8-5po.m

DISCUSIÓN DE RESULTADOS



=====
 Area Percent Report
 =====

Sorted By : Signal
 Multiplier : 1.0000
 Dilution : 1.0000
 Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1:FID1 A,

Peak #	Ret Time [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	2.955	BB	0.0187	6.86065e-2	5.84257e-2	0.00031
2	3.115	BV	0.0585	2.57707	5.61864e-1	0.01163
3	3.258	VB	0.0367	2.80357e-1	1.03042e-1	0.00127
4	3.371	BP	0.0301	3.14494e-1	1.52398e-1	0.00142
5	3.760	PB	0.0188	494.58255	451.82733	2.23273
6	4.066	BP	0.0193	2.36888e-1	2.07740e-1	0.00107
7	4.537	PV	0.0236	6.50415e-1	4.32040e-1	0.00294
8	4.659	VV	0.0192	40.66186	35.83369	0.18356
9	4.706	VB	0.0195	23.11839	20.02239	0.10436
10	5.002	BP	0.0196	1.43146	1.22959	0.00646
11	5.079	VV	0.0220	4.78513e-1	3.49643e-1	0.00216
12	5.143	VP	0.0261	1.63787e-1	1.00048e-1	0.00074
13	5.324	PP	0.0403	4.86077e-1	1.60751e-1	0.00219
14	5.527	BP	0.0212	4.14310e-1	2.99140e-1	0.00187
15	5.624	VP	0.0248	3.51724e-1	2.17981e-1	0.00159
16	5.742	VP	0.0217	43.39688	32.19143	0.19591
17	5.946	PBA	0.0407	2.14692e4	7891.39648	96.92005
18	6.480	BBA	0.0169	22.49261	24.05462	0.10154
19	6.963	BP	0.0189	6.91727	6.26506	0.03123
20	7.010	VP	7.85e-3	4.66013e-1	1.90447	0.00210
21	7.293	VP	0.0210	1.20144	9.36498e-1	0.00542

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

22	7.365	VP	0.0179	1.08371	1.06589	0.00489
23	7.609	VP	0.0177	15.81816	15.82595	0.07141
24	7.801	VP	0.0132	2.23443e-1	3.19565e-1	0.00101
25	7.901	VP	0.0133	1.32548e-1	3.19565e-1	0.00060
26	8.197	VP	0.0349	4.23023e-1	1.05538e-1	0.00191
27	8.435	BP	0.0290	2.08441e-1	1.05538e-1	0.00094
28	8.537	VV	0.0281	14.42839	7.63083	0.06514
29	8.640	VB	0.0394	1.11558	3.78470e-1	0.00504
30	11.784	PP	0.0331	2.65210e-1	1.14291e-1	0.00120
31	11.948	BB	0.0412	7.76815	3.00204	0.03507
32	13.863	BP	0.0450	4.97030e-1	1.45097e-1	0.00224

Totals : 2.21515e4 8497.26807

Results obtained with enhanced integrator!

=====
*** End of Report ***

Tabla 3. Cromatograma BL-PTSA

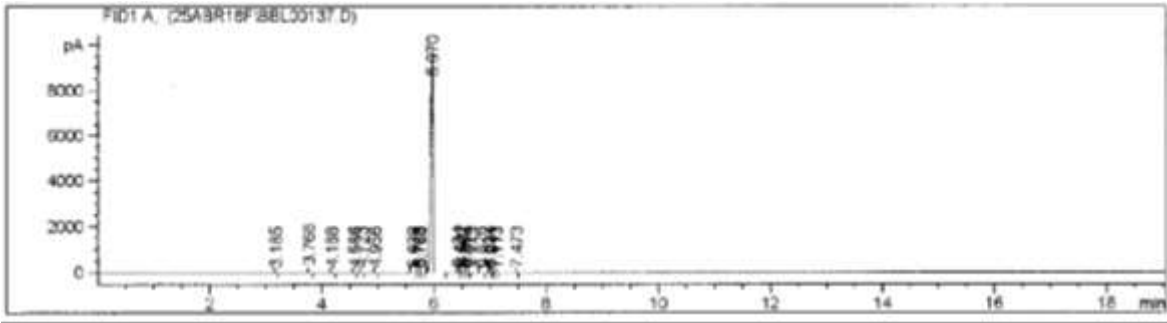
Mientras que la mejor metodología se corroboró por medio del cromatograma de la **Tabla 4**. En el cual se observa el pico #10 con un tiempo de retención de 5.970 minutos, el producto **3** con el 99.09% de pureza, con una mínima cantidad de materia prima **2** equivalente a 0.54%. Estos resultados demuestran que se consumió casi totalmente la materia prima **2** catalizado por NaHSO₄.

LACTATO DE BUTILO FR. 4
BL-NaSO₄/DESA 42.6 G

=====
Injection Date : 4/26/2018 5:07:25 AM
Sample Name : DESARROLLO Location: vial 10
Acq. Operator : Azael Rodriguez Garcia Inj: 1
Acq. Instrument : Instrument 3 Inj Volume : 1µl
Acq. Method : C:\HPCHEM\3\METHODS\3FANHIDN.M
Last changed : 8/23/2017 8:58:45 AM by Daniel F.
Analysis Method : C:\HPCHEM\3\METHODS\3FANHIDN.M
Last changed : 7/3/2018 9:01:31 AM by Victor M. Juarez
(modified after loading)

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

ACIDOS ORGANICOS.



Area Percent Report

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1:FID1 A,

Peak #	Ret Time [min]	Type	Width [min]	Area [pA* s]	Height [pA]	Area %
1	3.185	BB	0.0192	5.28677	4.33638	0.01917
2	3.768	BB	0.0187	151.30678	128.69641	0.54859
3	4.188	PB	0.0281	3.55370e-1	1.96447e-1	0.00129
4	4.586	PB	0.0208	4.39794e-1	3.47451e-1	0.00159
5	4.723	PP	0.0195	8.70598e-1	6.98634e-2	0.00032
6	4.956	PP	0.0212	2.76509e-1	1.99680e-1	0.00100
7	5.638	PB	0.0229	4.04525	2.79371	0.01467
8	5.728	BV	0.0259	1.35947	8.39285e-1	0.00493
9	5.970	VBA	0.0254	8.19339	4.93683	0.02971
10	5.970	PBAS	0.0389	2.73323e4	9984.38281	99.09814
11	6.434	BP	0.0150	3.66096e-1	3.88064e-1	0.00133
12	6.507	VP	0.0170	70.39190	63.21829	0.25522
13	6.564	VP	0.0177	3.45343e-1	3.17899e-1	0.00125
14	6.614	VBA	0.0170	2.75277e-1	2.68626e-1	0.00100
15	6.826	PP	0.0259	2.13750e-1	1.13757e-1	0.00077
16	6.994	BV	0.0180	9.86444e-1	8.84614e-1	0.00358
17	7.041	VP	0.0184	1.78716e-1	1.55517e-1	0.00065
18	7.113	PP	0.0170	4.24529e-1	3.80198e-1	0.00154
19	7.473	BP	0.0158	4.20830	4.14722	0.01526

Totals : 2.75810e4 1.01967e4

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1:FID1 A,

Peak #	Ret Time [min]	Type	Width [min]	Area [pA* s]	Height [pA]	Area %
1	3.193	BB	0.0193	2.02666	1.64835	0.00752
2	3.388	PB	0.0269	3.25793e-1	1.81837e-1	0.00121
3	3.546	BP	0.0189	4.28937e-1	3.61317e-1	0.00159
4	3.638	PV	0.0195	4.18243e-1	3.37039e-1	0.00155
5	3.690	VP	0.0212	1.92954e-1	1.02830e-1	0.00053
6	3.773	VBA	0.0189	601.61548	504.55573	2.33345
7	4.030	BP	0.0175	1.36670e-1	1.38422e-1	0.00051
8	4.142	BB	0.0245	1.73613	1.04066	0.00644
9	4.301	PB	0.0181	1.14614e-1	1.01868e-1	0.00043
10	4.438	BP	0.0171	1.39501e-1	1.34325e-1	0.00052
11	4.550	PV	0.0151	2.03651e-1	2.14127e-1	0.00076
12	4.588	VBA	0.0194	4.51285	3.66755	0.01675
13	4.808	PP	0.0212	2.57484e-1	1.85320e-1	0.00096
14	5.018	BP	0.0169	8.01909e-1	7.27480e-2	0.00030
15	5.162	PB	0.0189	2.11910e-1	1.77639e-1	0.00079
16	5.444	PP	0.0186	9.29404e-1	7.95930e-2	0.00034
17	5.640	PBA	0.0233	95.56026	64.51640	0.35460
18	5.765	BV	0.0252	29.32568	18.81071	0.10882
19	5.833	VBA	0.0339	1042088	6.65478e-1	0.00527
20	5.971	BBAS	0.0380	2.61259e4	9531.05371	96.24689
21	6.380	BBAX	0.0260	3.16017	1.75170	0.01173
22	6.508	BBA	0.0179	71.31965	67.32928	0.27578
23	6.995	PP	0.0202	9.08859e-1	7.00039e-1	0.00337
24	7.237	PP	0.0178	1.22350e-1	1.11218e-1	0.00045
25	7.476	BB	0.0159	1.05029	1.02993	0.00390
26	7.760	BB	0.0785	1.73383	2.90958e-1	0.00643
27	7.960	BP	0.0147	1.60931	1.76278	0.00597
28	8.164	BBA	0.0355	5.39821e-1	2.06728e-1	0.00200
29	8.609	PB	0.0390	5.77227e-1	2.10535e-1	0.00214

Totals : 2.69487e4 1.02014e4

Results obtained with enhanced integrator!

*** End of Report ***

Tabla 5. Cromatograma BL-RL2629

La espectroscopia IR de líquidos nos muestra la obtención del éster **3**. El espectro infrarrojo de la **Figura 3** correspondiente al BL, es muy semejante al que se ha reportado para lactato de *n*-butilo por SciFinder. En el intervalo entre 1,500 y 500 cm^{-1} , se pudieron observar varias bandas de vibración que corresponden a metilos y metilenos. Aproximadamente a 1,750 cm^{-1} , se puede observar una banda de estiramiento del enlace C=O que se atribuye a la presencia del carbonilo de un éster, mientras que la banda a 3,500 cm^{-1} es ancha que se atribuye a la vibración de tensión del enlace O-H. También se puede observar una banda muy intensa entre 1,200 y 1,100 cm^{-1} corresponde a la vibración de alargamiento del enlace C-O de un alcohol secundario. Por lo tanto, el resultado de este espectro nos indica la formación de la especie **3**.

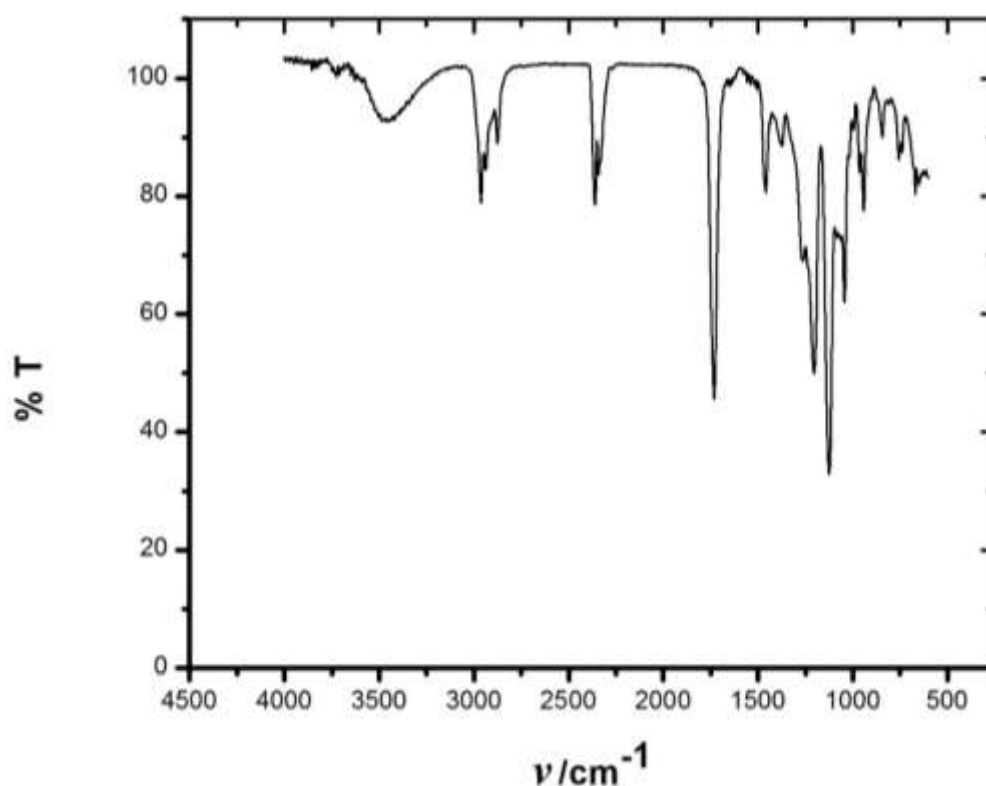


Figura 3. Espectro infrarrojo de la formación del BL.

La espectroscopia de RMN ^1H y RMN ^{13}C confirmó la obtención del lactato de *n*-butilo **3** (*Figura 4*), donde se puede observar la señal correspondiente al protón quiral H-2 en 4.29 ppm como una señal cuádruple. Además pueden observarse las señales correspondientes a la cadena alifática incorporada, para H-1' como una señal múltiple de 4.24 a 4.14 ppm. Mientras que el espectro de RMN ^{13}C (*Figura 5*), nos indica la aparición del carbono carbonílico en 175.8 ppm, así como el carbono quiral en 66.6 ppm y el carbono adyacente al átomo de oxígeno del éster que aparece en 65.5 ppm y las señales correspondientes al resto de la cadena alifática. Con base a los resultados expuestos, se confirma la obtención del éster de lactato **3**.

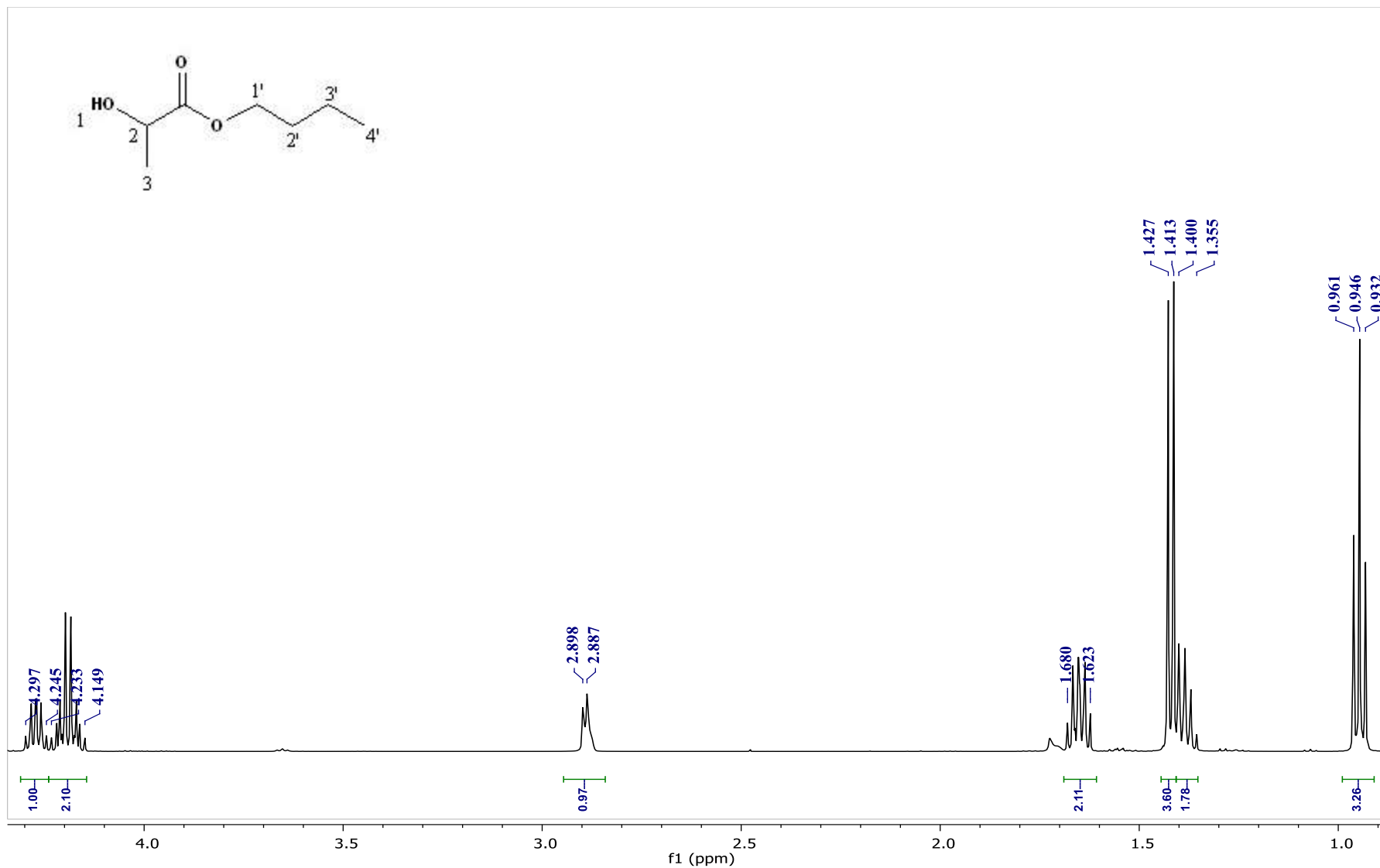


Figura 4. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 Mz) del éster 3

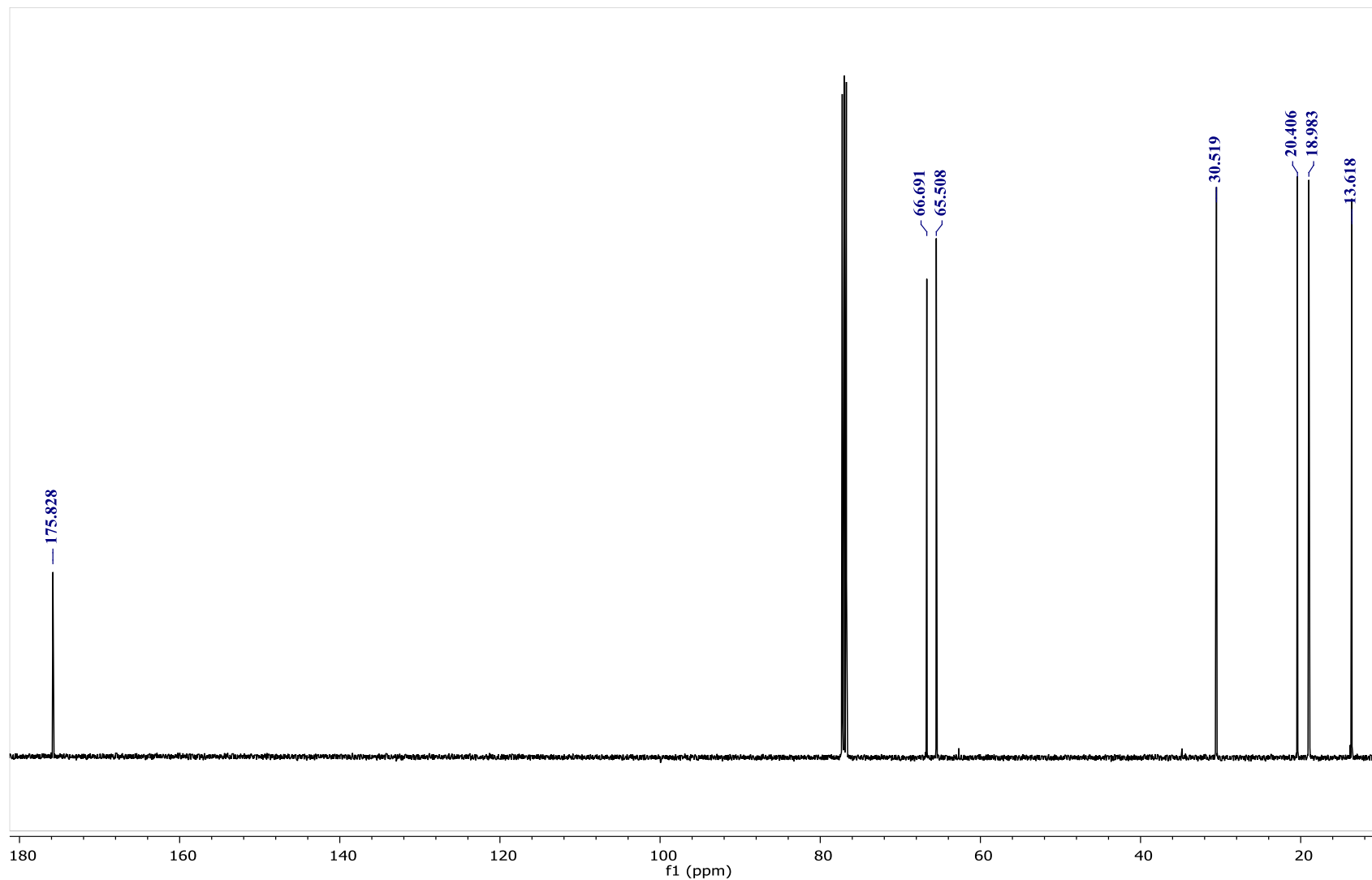
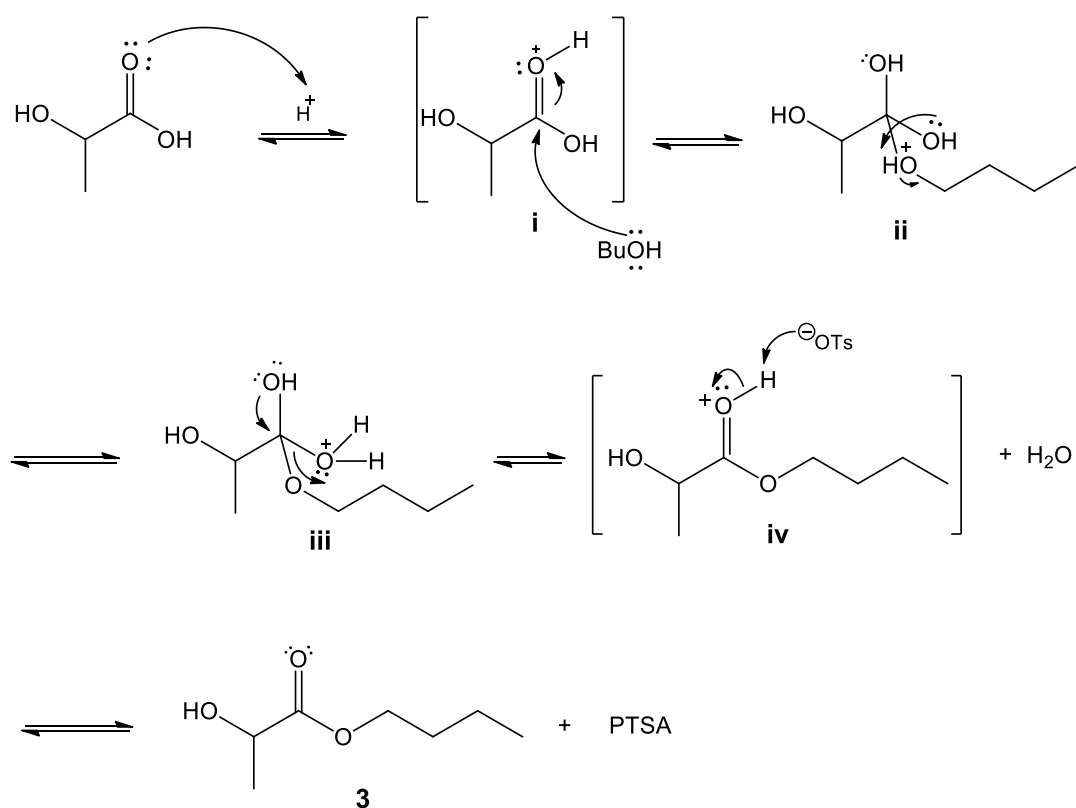


Figura 5. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) del éster **3**

El mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de BL, **esquema 8**, se desarrolló en un primer paso con la protonación del oxígeno del carbonilo con el medio ácido, generando así la especie **i**, incrementando de esta forma el carácter electrofílico del carbono carbonílico, donde en seguida es atacado por el par electrónico del átomo de oxígeno nucleofílico del *n*-butanol para formar el intermediario tetraédrico **ii**, que rápidamente, mediante un intercambio ácido-base forma un nuevo intermediario tetraédrico que contiene un excelente grupo saliente (el agua) **iii**. La regeneración del grupo carbonilo, provoca la expulsión de agua y la formación del éster protonado **iv**. Finalmente, la base conjugada del ácido extrae el protón para regenerar el ácido obteniendo así el lactato de *n*-butilo **3**.



Esquema 8. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de BL

El subproducto **7** fue obtenido en forma cristalina y esto permitió realizar un estudio de difracción de rayos X.

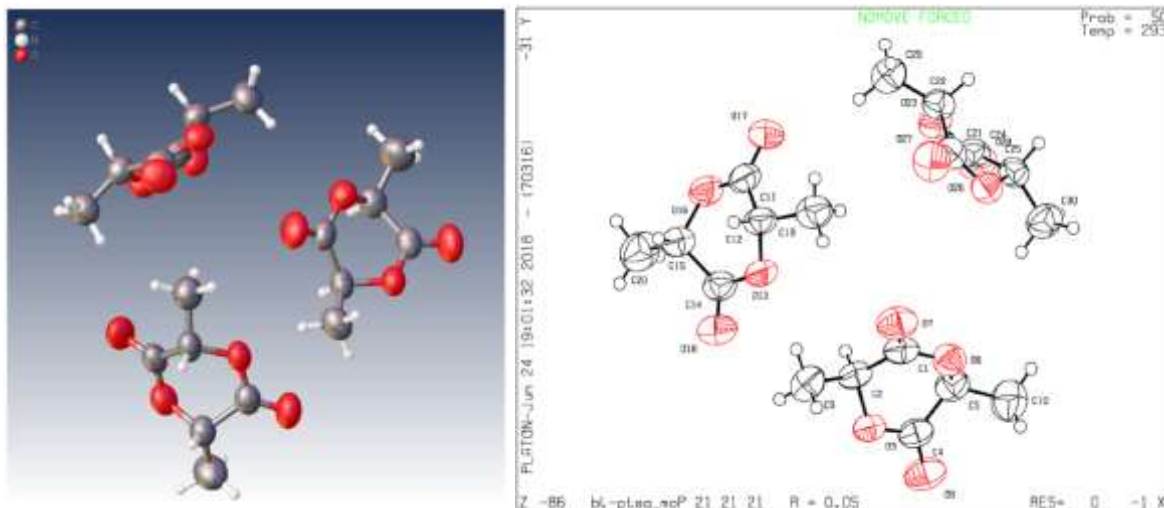


Figura 6. Estructura de rayos X del compuesto **7**

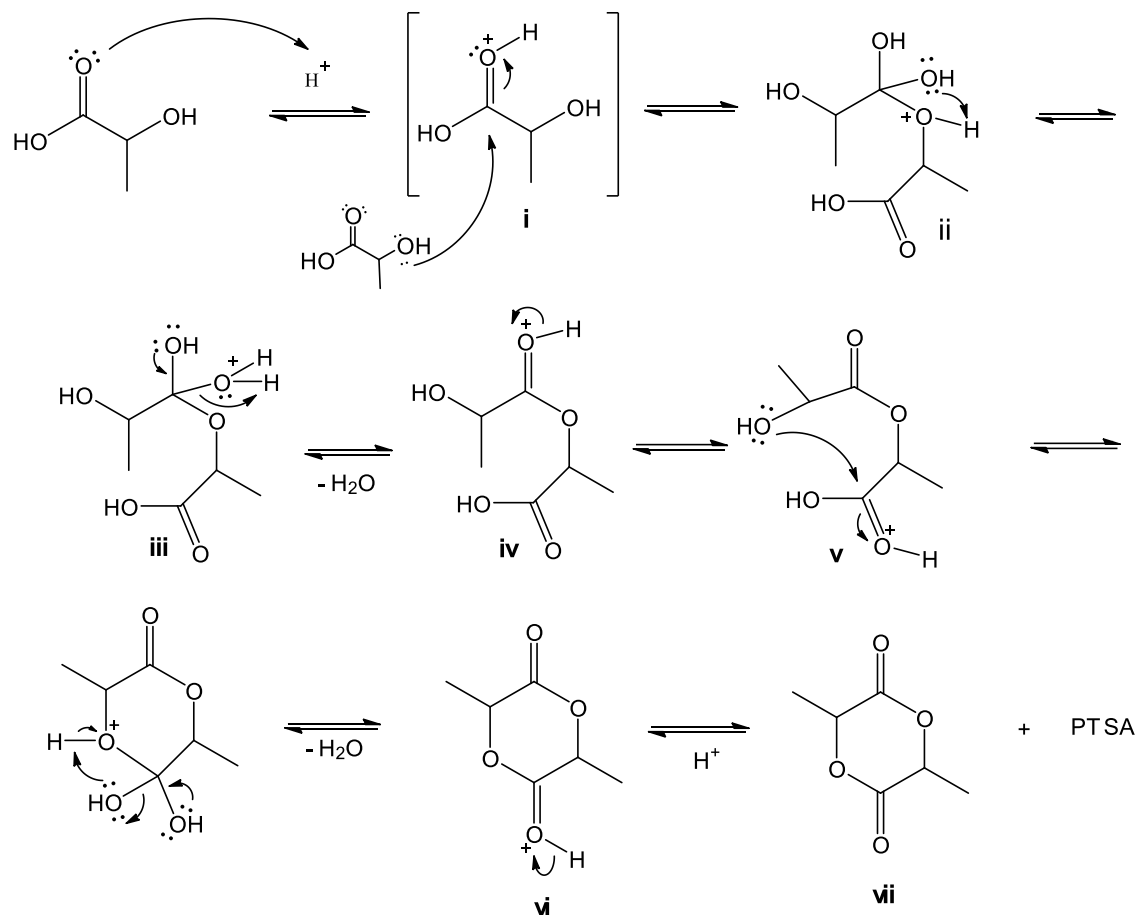
En la **Tabla 6** se muestran datos cristalográficos del cristal 3,6- dimetil-1,4-dioxano-2,5-diona como grupo espacial, configuración absoluta de los centros quirales, ángulos diedros, entre otros.

Tabla 6. Datos cristalográficos relevantes del cristal **7**

Datos del cristal		
Fórmula	PM (g/mol)	Grupo espacial
C ₆ H ₈ O ₄	144.12	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Parámetros de la celda		
a(Å)	b(Å)	c(Å)
9.3341 (9)	13.6239 (14)	16.8496 (17)

Como se puede ver en la estructura, esta tiene 2 centros quirales y pueden haber 4 estereoisómeros, en este caso se pudo aislar y cristalizar mostrando que ambos centros quirales tienen la configuración *R*. Recordando que la materia prima tenía configuración *R* y con esto se puede decir que el producto mantiene la configuración de la materia prima. Ya que según el mecanismo el centro quiral no interviene en la reacción.

En el **esquema 9**, se describe el mecanismo de reacción propuesto para la formación del subproducto de autocondensación **7**, donde involucra en primer lugar la protonación del oxígeno del carbonilo con el medio ácido, generando así la especie **i**, incrementando de esta forma el carácter electrofílico del carbono carboxílico, donde en seguida es atacado por el par electrónico del átomo de oxígeno de otra molécula de ácido láctico para formar el intermediario tetraédrico **ii**, generando con esto una autocondensación. Llevando enseguida un intercambio ácido-base, formando un intermediario tetraédrico que contienen agua **iii**. La regeneración del grupo carboxílico, provoca la expulsión de agua y la formación del éster protonado **iv**. Nuevamente surge un intercambio ácido-base donde resulta el oxígeno protonado del otro grupo carbonílico del ácido carboxílico **v**, haciendo susceptible al carbono carbonílico al ataque del par electrónico del oxígeno del hidróxido, conduciendo al producto de ciclación. El agua es fácilmente expulsada, dando así la formación del diéster de lactona **vi** donde aún se encuentra protonado el éster. Finalmente se regenera el ácido obteniendo la especie **vii**, subproducto **7**.



Esquema 9. Mecanismo de reacción propuesto para la formación del subproducto 7.

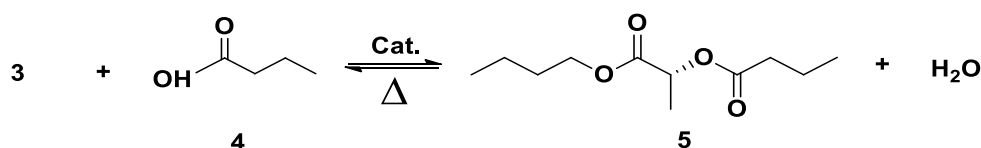
4.2 Estrategia para la obtención de BBL

Se realizó la síntesis de BBL a partir del producto antes sintetizado **3**, el cual se sometió a redistilación para obtener una pureza del 99% cumpliendo con las especificaciones internas del departamento de control de calidad y del mismo modo asegurar que no afecte en el transcurso de síntesis las impurezas que pudiera presentar el precursor. Como se planteó anteriormente, se busca desarrollar un nuevo método de síntesis para BBL que reemplace al que actualmente se lleva a cabo en Oxiquímica S.A.P.I. de C.V. (**esquema 5**). Del cual, se obtiene un rendimiento químico muy favorable, y que a simple vista no presentaría ninguna modificación en su síntesis. Sin embargo, un análisis detallado del precio en que se

vende el anhídrido butanoico, nos genera la inquietud de estudiar una nueva metodología de fabricación logrando que el producto final presente un costo aún más bajo para beneficio de la empresa y mayor amplitud de competitividad en el mercado.

4.2.1 Ruta sintética hacia la obtención de BBL

En el **esquema 10**, se muestra la reacción general de cómo se lleva a cabo la esterificación de Fisher para la obtención del BBL. Todas las reacciones se hicieron a presión atmosférica. Mientras que para la purificación se utilizó un sistema con alto vacío.



Esquema 10. Esterificación de Fisher para BBL

Las imágenes siguientes muestran el sistema de reacción donde se llevó a cabo la síntesis del éster **5 (Figura 7)**. Así como también el equipo de purificación necesario para llevar a cabo la destilación fraccionada para el éster (**Figura 8**).

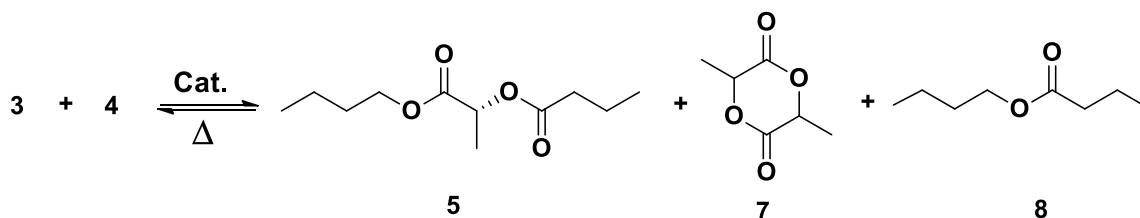


Figura 7. Reactor de síntesis para BBL



Figura 8. Sistema de purificación con alto vacío para BBL

4.2.2 Desarrollo sintético de BBL



Esquema 11. Subproducto de la esterificación del BBL

Con base en los resultados obtenidos anteriormente en la **Tabla 2** para la optimización del precursor BL, se lleva a cabo la misma metodología del empleo de los tres catalizadores bajo las mismas condiciones de reacción en cada método correspondientes estequiometricamente y ajustado para esta reacción.

En la **Tabla 7**, se muestran los resultados de los métodos para la obtención BBL donde se observa que, las rutas usan las mismas condiciones de reacción pero diferente catalizador. El **método 1** emplea PTSA con un rendimiento del 34 %.

El **método 2** emplea NaHSO₄ como catalizador que presenta un 33.7 % similar al método 1. Finalmente la **metodología 3** que fue llevada con resina Lewatit 2629 consiguiendo un rendimiento muy pobre del 9.7 %.

Tabla 7. Metodología para la optimización del BBL

Método	BL (mL)	Ac. <i>butirico</i> (mL)	T °C	P (mbar)	t (h)	Cat.	Cat (g)	Rto. W/W	Rto. %
1	206	177	89-190	0-2	20	PTSA	2	14.1	34
2	206	177	85-178	0	19	NaHSO ₄	4.2	26.6	33.7
3	206	176	85-184	0	14	Lewatit 2629	6	15.8	9.7

Desafortunadamente se observa que esta ruta de síntesis implementada, no presenta resultados favorables en ninguno de los casos. En cada método no fue posible llegar a un consumo total de materia prima ni de reactivo, por lo que, no se logró llevar una síntesis completa. Pese a que se desarrollaron diversos ensayos y también se siguió la misma ruta del precursor no fue posible percibir datos adecuados.

También, cabe resaltar que en los tres ensayos se utilizó alto vacío (0 mbar), ya que en la síntesis de BL fue una condición de reacción de gran importancia para evitar el calentamiento excesivo y lograr en menos tiempo la purificación del compuesto **3**. Por otro lado la temperatura fue un poco más alta debido a que el punto de ebullición del BBL **5** es mayor, por lo que al purificar se necesita alcanzar dicha temperatura. En cuanto al tiempo, fue similar al mostrado en la **Tabla 2**.

Se recuperó ácido butírico, el cual fue etiquetado y almacenado. Hablando un poco de la recuperación de éste, cabe resaltar que mucho ácido se perdió con el manejo de temperaturas muy elevadas considerando también el arrastre que tiene por la utilización del sistema con alto vacío.

Por otro lado se detecta la formación de subproductos, como lo es el subproducto **7** de la autocondensación de ácido láctico, butirato de butilo **8**, que se forma en el medio por la hidrólisis del BL presentando un olor a piña durante el proceso de destilación. Es decir, la reacción forma varios productos no esperados.

En esta ruta sintética se puede percatar la formación del compuesto objetivo pero en bajos rendimientos. No se elimina la idea de buscar una alternativa que lleve a un resultado favorable para esta síntesis, ya que vale la pena seguir investigando.

4.2.3 Metodología que se desarrolló para la síntesis de BBL

Con base en los resultados de la **Tabla 7** de la síntesis de BBL utilizando PTSA como catalizador (**ensayo 1**), puede observarse un rango de temperatura de 89 a 190 °C, alcanzada esta se dio por terminada la reacción al cabo de 7 horas donde

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1:FID2 B,

Peak #	Ret Time [min]	Type	Width [min]	Area [pA* s]	Height [pA]	Area %
1	3.702	PP	0.0326	1.77040	7.76669e-1	0.00393
2	3.861	BB	0.0247	3.42660	2.14063	0.00760
3	4.239	PB	0.0367	7.59980	2.88542	0.01686
4	4.896	BB	0.0234	18.50480	12.43615	0.04106
5	5.058	PB	0.0426	9.78678e-1	3.20947e-1	0.00217
6	5.918	PV	0.0947	2311.17383	297.16302	5.12775
7	6.138	VV	0.0323	1.74509	7.73608e-1	0.00387
8	6.185	VV	0.0326	3.79817	1.66526	0.00843
9	6.302	BV	0.0359	3.27838	1.23828	0.00727
10	6.414	VP	0.0227	11.65625	8.13665	0.02586
11	6.492	VP	0.0210	5.12056	3.74134	0.01136
12	6.570	VB	0.0420	90.96393	34.24536	0.20182
13	6.965	PB	0.0199	1.41591e-1	1.11228e-1	0.00031
14	7.110	PV	0.0220	4.06594e-1	2.79197e-1	0.00090
15	7.141	VB	0.0220	4.41704e-1	3.03713e-1	0.00098
16	7.391	BV	0.0451	2.23097	6.82323e-1	0.00495
17	7.462	VB	0.0357	1.21297	5.11290e-1	0.00269
18	7.14	PV	0.0292	5.21042e-1	2.73772e-1	0.00116
19	7.784	VV	0.0304	45.10624	22.48028	0.10008
20	7.966	VB	1.0287	6.66130	3.42197	0.01478
21	8.185	PB	0.0211	241.67169	175.59471	0.53619
22	8.390	PV	0.0227	421.46262	293.82935	0.93509
23	8.390	VB	0.0376	2.57664	9.8362e-1	0.00572
24	8.726	PB	0.0236	1.13212	7.52475e-1	0.00251
25	8.855	PB	0.0369	6.04948	2.28675	0.01342
26	9.097	PV	1.0248	3.33937e-1	2.07140e-1	0.00074
27	9.144	VB	0.0230	2.16455	1.18650	0.00480
28	9.236	PV	0.0208	1.93202e-1	1.51873e-1	0.00043
29	9.347	VP	0.0354	5.26908e-1	2.08908e-1	0.00177
30	9.409	VB	0.0329	6.86974e-1	3.09179e-1	0.00152
31	9.552	BV	0.0284	4.65267	2.53231	0.01032
32	9.596	VV	0.0409	5.22706	1.74754	0.01160
33	9.705	VV	0.0253	9.20937	5.29515	0.02043
34	9.756	VV	0.0370	195.43239	75.87968	0.43360
35	9.854	VV	0.0285	6.82260e-1	3.54208e-1	0.00151
36	10.050	VV	0.0460	23.47094	7.20352	0.05207
37	10.116	VV	0.0282	156.23167	82.16152	0.34663
38	10.184	VV	0.0340	390.78366	169.16226	0.86702
39	10.227	VV	0.0233	66.39656	11.80347	0.14729

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

40	10.325	VV	0.0456	3.80868	1.09356	0.00845
41	10.411	VV	0.0321	89.80351	41.78594	0.19925
42	10.494	VV	0.0346	6.66280	2.72193	0.01478
43	10.579	VB	0.0526	6.83978	1.74948	0.01518
44	10.798	BV	0.0372	8.78913e-1	3.51294e-1	0.00195
45	10.949	VV	0.0559	435.75571	101.82947	0.96680
46	11.117	VV	0.0384	12.24279	4.54537	0.02716
47	11.175	VV	0.0307	10.21809	4.83310	0.02267
48	11.286	VV	0.0291	20.26550	10.24617	0.04496
49	11.430	VV	0.0343	6.59125	2.92120	0.01462
50	11.489	VV	0.0273	5.36838	2.94686	0.01191
52	11.712	VP	0.0293	16.66103	8.72881	0.03697
53	11.864	VV	0.0484	179.72459	53.16661	0.39875
54	12.234	VV	0.0586	4.00162e4	8715.27246	88.78316
55	12.345	VV	0.0236	57.45691	38.01676	0.12748
56	12.380	VV	0.0239	41.57933	25.62112	0.09225
57	12.437	VP	0.0360	3.93882	1.58372	0.00874
58	12.610	BV	0.0411	8.88712e-1	3.44761e-1	0.00197
59	12.654	VP	0.0229	6.41945e-1	4.19420e-1	0.00142
60	12.715	VV	0.0268	4.43430	2.61821	0.00984
61	12.784	VP	0.0262	3.18758e-1	1.93397e-1	0.00071
62	12.849	VP	0.0299	8.37385e-1	4.45466e-1	0.00186
63	12.939	VP	0.0259	14.53457	8.97693	0.03225
64	13.017	VB	0.0333	41.34501	17.66405	0.09173
65	13.288	PP	0.0243	6.74283e-1	4.54932e-1	0.00150
66	13.389	BB	0.0126	4.77634e-2	9.93010e-2	0.00011
67	13.644	PP	0.0249	5.11624e-1	3.32748e-1	0.00014
68	14.044	PV	0.0345	2.62532	1.11544	0.00582
69	14.099	VV	0.0493	2.18723	6.66089e-1	0.00485
70	14.341	BV	0.0408	1.18438	4.08792e-1	0.00263
71	14.417	VB	0.0456	3.39030	9.97637e-1	0.00752
72	14.695	PP	0.0296	6.18171e-1	3.34049e-1	0.00137
73	14.872	PB	0.0417	9.57898e-1	3.41704e-1	0.00213
74	15.734	BV	0.0412	2.71059	9.82581e-1	0.00601
75	15.841	VB	0.0440	8.28077	2.83859	0.01837
76	15.983	BV	0.0476	2.34740	7.28935e-1	0.00521
77	16.149	VB	0.0675	6.56643	1.33225	0.01457
78	16.776	BP	0.0433	6.07088e-1	2.12636e-1	0.00135

Totals : 4.50719e4 1.03270e4

Results obtained with enhanced integrator!

*** End of Report ***

Tabla 8. Cromatograma BBL-PTSA

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

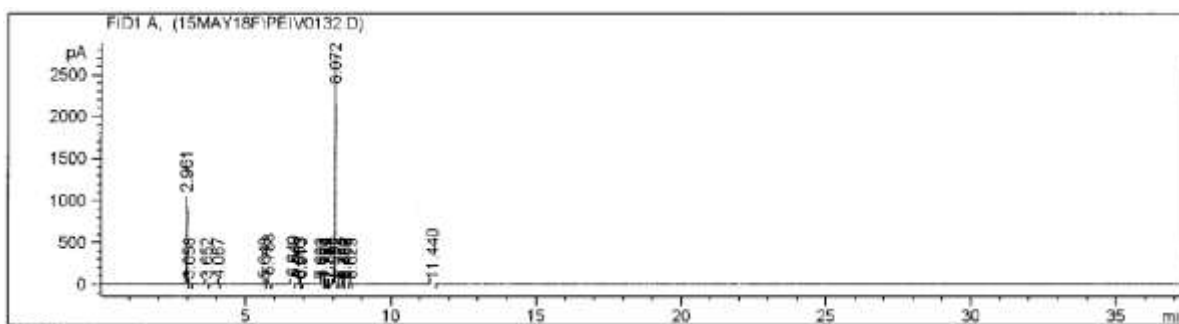
Para el Segundo cromatograma, **Tabla 9** con un tiempo de retención de 8.0 minutos se observa una pureza del 74.4% de BL, en el pico #14. Pero también se puede observar un área del 23% ubicado en el pico #1 que corresponde al éster antes sintetizado **3**, el cual no se consumió totalmente en la reacción.

BUTYL BUTYRYL LACTATE FR. 8
 BBL-NaS04/DES 25G

```

Injection Date   : 5/15/2018 11:44:59 PM
Sample Name     : DESARROLLO                      Location: vial 10
Acq. Operator   : Azael Rodriguez Garcia          Inj: 1
Acq. Instrument : Instrument 1                    Inj Volume : 1µl
Acq. Method     : C:\HPCHEM\1\METHODS\2FANHIDN.M
Last changed   : 5/15/2018 11:41:22 AM by Azael Rodriguez Garcia
Analysis Method: C:\HPCHEM\1\METHODS\2FANHIDN.M
Last changed   : 6/28/2018 6:30:29 AM by V. BADILLO L.
                 (Current integration events modified)
  
```

Metodo para lactonas



Area Percent Report

```

Sorted By      : Signal
Multiplier    : 1.0000
Dilution      : 1.0000
  
```

Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1:FID1 A,

Peak #	Retention Time (min)	Label	Area	Height	Width	Area Percent
1	2.961	BV	0.0200	1339.70447	1041.28447	23.03238
2	3.058	VB	0.0307	3.34878	1.51790	0.05757
3	3.652	BB	0.0363	8.8926e-1	3.31853e-1	0.01529
4	4.067	PB	0.0197	5.21525e-1	3.88693e-1	0.00897
5	5.648	BB	0.0212	10.35101	7.44614	0.17796
6	5.788	PB	0.0206	66.18622	49.63348	1.13788

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

7	6.649	BB	0.0185	29.20886	25.32762	0.50216
8	6.863	PV	0.0186	10.85231	9.32250	0.18657
9	6.913	VP	0.0209	5.69671e-1	4.18173e-1	0.00979
10	7.602	BV	0.0450	4.24185	1.26914	0.07293
11	7.736	VB	0.0201	8.06183e-1	6.23259e-1	0.01386
12	7.799	BP	0.0198	1.23120	9.69346e-1	0.02117
13	7.888	BP	0.0202	10.97623	8.44998	0.18870
14	8.072	BPA	0.0245	4329.33887	2733.46777	74.43056
15	8.224	BP	0.0256	1.29426	7.71649e-1	0.02225
16	8.359	PP	0.0180	4.69321e-1	4.20629e-1	0.00807
17	8.459	VP	0.0238	5.00750e-1	3.28116e-1	0.00861
18	8.629	BP	0.0238	2.11041	1.38535	0.03628
19	11.440	BB	0.0706	4.01313	7.98778e-1	0.06899

Totals : 5816.61430 3884.15284

Results obtained with enhanced integrator!

=====

*** End of Report ***

Tabla 9. Cromatograma, BBL-NaHSO₄

Por último, el cromatograma para BBL-RL2629, **Tabla 10**, nos arrojó un valor para la pureza de nuestro compuesto **5** que corresponde al 81% en un tiempo de retención de 8.1 minutos, con trazas pequeñas de ácido butírico y BL ya que no fue posible el consumo total de estas. A pesar de obtener una mayor pureza que la del **ensayo 2**, se obtuvo menos cantidad de producto, donde solo fue posible obtener 4 fracciones en total. También se destaca la presencia de diversos picos, los cuales representan impurezas formadas (subproducto 7 y 8). Entonces, comparando el **ensayo 1 y 2** con el **ensayo 3**, se descarta totalmente la inquietud de trabajar con esta resina como catalizador.

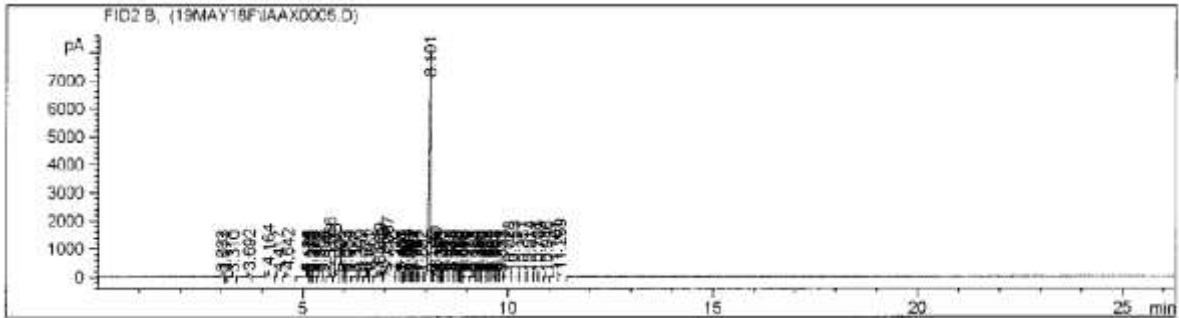
BUTYL BUTYRYL LACTATE FR. 2
BBL-RL2629/DEST 24.9 G

Injection Date : 5/19/2018 11:54:29 AM
Sample Name : DESARROLLO Location: vial 10
Acq. Operator : Azael Rodriguez Garcia Inj : 1
Acq. Instrument : Instrument 1 Inj Volume : 1µl
Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\2FANHID.M

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Last changed : 5/19/2018 11:50:54 AM by Azael R. Garcia
(modified after loading)
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\2FANHIDN.M
Last changed : 6/28/2018 6:30:29 PM by V. BADILLO L.
(Current integration events modified)

Metodo para lactonas.



Area Percent Report

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000

Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1:FID2 B,

Peak #	Ret Time [min]	Type	Width [min]	Area [Pa*s]	Height [Pa]	Area %
1	3.033	BB	0.0209	8.72394e-1	6.41331e-1	0.00337
2	3.111	BB	0.0220	2.56112	1.86960	0.00988
3	3.310	PB	0.0330	1.59548	7.16396e-1	0.00616
4	3.692	BB	0.0201	75.74627	58.49182	0.29230
5	4.164	PB	0.0371	599.77844	224.68137	2.31488
6	4.417	BP	0.0272	2.66238	1.39793	0.01027
7	4.642	PB	0.0336	171.96495	81.65647	0.66359
8	5.126	PV	0.0236	3.34002e-1	2.20900e-1	0.00129
9	5.173	VV	0.0222	2.12002	1.43946	0.00818
10	5.0221	VV	0.0220	5.88710e-1	4.03871e-1	0.00227
11	5.276	VP	0.0225	9.81476e-1	6.54181e-1	0.00379
12	5.388	BV	0.0262	8.60706	4.74021	0.03321
13	5.495	VB	0.0214	4.72237	3.36832	0.01822
14	5.666	BB	0.0178	522.21588	4.7751562	2.01517
15	5.805	BB	0.0182	266.40466	235.58835	1.02803
16	5.905	BB	0.0447	1.00170	3.36943e-1	0.00387
17	6.013	BP	0.0244	6.35884e-1	4.03119e-1	0.00245
18	6.084	VP	0.0377	1.05911	3.77836e-1	0.00409
19	6.316	PP	0.0168	4.13425e-1	4.09536e-1	0.00160
20	6.399	BB	0.0209	42.03811	30.75688	0.16222

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

21	6.571	PP	0.0183	7.20517e-1	6.33859e-1	0.00278
22	6.662	VB	0.0207	77.96809	57.96310	0.30087
23	6.889	BV	0.0318	500.29767	256.04724	1.93059
24	6.965	VV	0.0236	178.39914	111.70690	0.68842
25	7.067	VV	0.0450	1631.95483	500.84073	6.29753
26	7.270	VV	0.0593	9.84850	2.07845	0.03801
27	7.407	VV	0.0380	5.12703	1.87046	0.01978
28	7.447	VV	0.0220	2.55779	1.66065	0.00987
29	7.479	VV	0.0364	5.38456	2.29221	0.02078
30	7.544	VV	0.0190	71.16608	59.32352	0.27462
31	7.627	VV	0.0196	14.08646	10.52701	0.05436
32	7.661	VV	0.0199	14.44084	11.31930	0.05573
33	7.734	VV	0.0271	8.15386	4.500260	0.03146
34	7.797	VV	0.0246	7.97662	4.99049	0.03078
35	7.892	VV	0.0289	25.53074	13.57664	0.09852
36	8.101	VV	0.0359	2.10413e4	8213.73633	81.19605
37	8.146	VV	0.0172	8.20134	7.27363	0.03165
38	8.230	VV	0.0241	204.29025	125.08867	0.78833
39	8.329	VV	0.0310	2.73380	1.22813	0.01055
40	8.383	VV	0.0237	2.67741	1.67331	0.01033
41	8.452	VP	0.0359	12.06221	4.71016	0.04655
42	8.618	VV	0.0238	48.84832	32.06775	0.18850
43	8.729	VV	0.0291	8.48151	4.2950	0.03273
44	8.788	VP	0.0269	7.38660e-1	4.32304e-1	0.00285
45	8.839	VV	0.0228	2.85956e-1	1.98778e-1	0.00110
46	8.893	VV	0.0263	9.73574e-1	5.58271e-1	0.00376
47	8.970	VP	0.0309	9.73609	4.75287	0.03757
48	9.183	PV	0.0263	9.96772e-1	5.84756e-1	0.00385
49	9.240	VV	0.0398	1.21383	4.44831e-1	0.00468
50	9.303	VV	0.0373	7.55778	3.11415	0.02916
52	9.524	VV	0.0433	3.70426	1.38276	0.01766
53	9.602	VV	0.0354	2.88769	1.18541	0.01114
54	9.653	VV	0.0314	2.45942	1.17638	0.00949
55	9.708	VV	0.0393	2.38613	8.90278e-1	0.00927
56	9.833	VP	0.0383	1.38265	5.50275e-1	0.00534
57	10.028	VV	0.0520	5.89993	1.60161	0.02277
58	10.153	VV	0.0748	2.51204	4.38667e-1	0.00969
59	10.357	VV	0.0421	21.58961	7.37575	0.08331
60	10.514	VV	0.0791	3.31444	5.36398e-1	0.01279
61	10.701	VV	0.0434	2.41511	7.74592e-1	0.00932
62	10.769	VB	0.0697	2.02357	4.16557e-1	0.00781
63	10.946	PB	0.0329	3.31631e-1	1.49116e-1	0.00128
64	11.161	BV	0.0396	45.91323	18.08591	0.17717
65	11.269	VB	0.0410	202.78059	76.19414	0.78251

Totals : 2.59142E4 1.06771e4

Results obtained with enhanced integrator!

*** End of Report ***

Tabla 10. Cromatograma, BBL- RL2629

El espectro infrarrojo de líquidos para BBL, mostrado en la **Figura 9**, se puede observar la ausencia de la banda de vibración del enlace O-H. Lo anterior sugiere la formación del nuevo enlace producido por la condensación de la especie **3** y **4**. Además de ello, se pueden observar coincidencias en varias bandas con el espectro reportado por SciFinder. Mientras que en la región de huellas dactilares, 1300 a 625 cm^{-1} , se nota la presencia de dos bandas de vibración en 1200 y 1100 cm^{-1} , propia de las vibraciones de flexión del enlace C-O. También se aprecia la banda de vibración de alargamiento C-H del carbono sp^3 en la región 2950 a 2850 cm^{-1} . De esta manera los resultados de este espectro nos indica la formación del producto **5**.

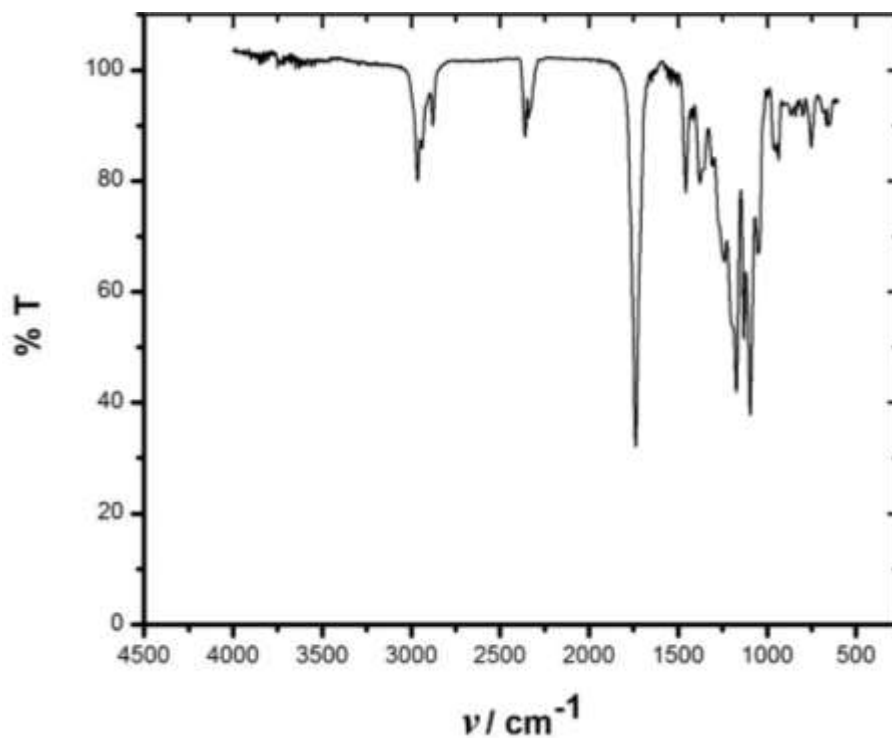


Figura 9. Espectro Infrarrojo de la formación de BBL

La espectroscopia de RMN ^1H y RMN ^{13}C confirmó la obtención del butanoato de 1-butoxicarboniletilo **5** (**Figura 10**), donde se puede observar la señal correspondiente al protón quiral H-2 en 5.08 ppm como una señal cuádruple. Además pueden observarse las señales correspondientes a la cadena alifática incorporada, para H-4 como una señal múltiple de 4.11 a 4.19 ppm, Así como también las señales respectivas a la cadena alifática incorporada, para H-5' como una señal múltiple de 2.31 a 2.42 ppm. Mientras que el espectro de RMN ^{13}C (**Figura 11**), nos indica la aparición de dos señales para los carbonos carbonílicos en 172.04 ppm y 171.06 ppm. Así como el carbono quiral en 68.32 ppm. Con base en los resultados expuestos, se confirma la obtención del éster BBL 5.

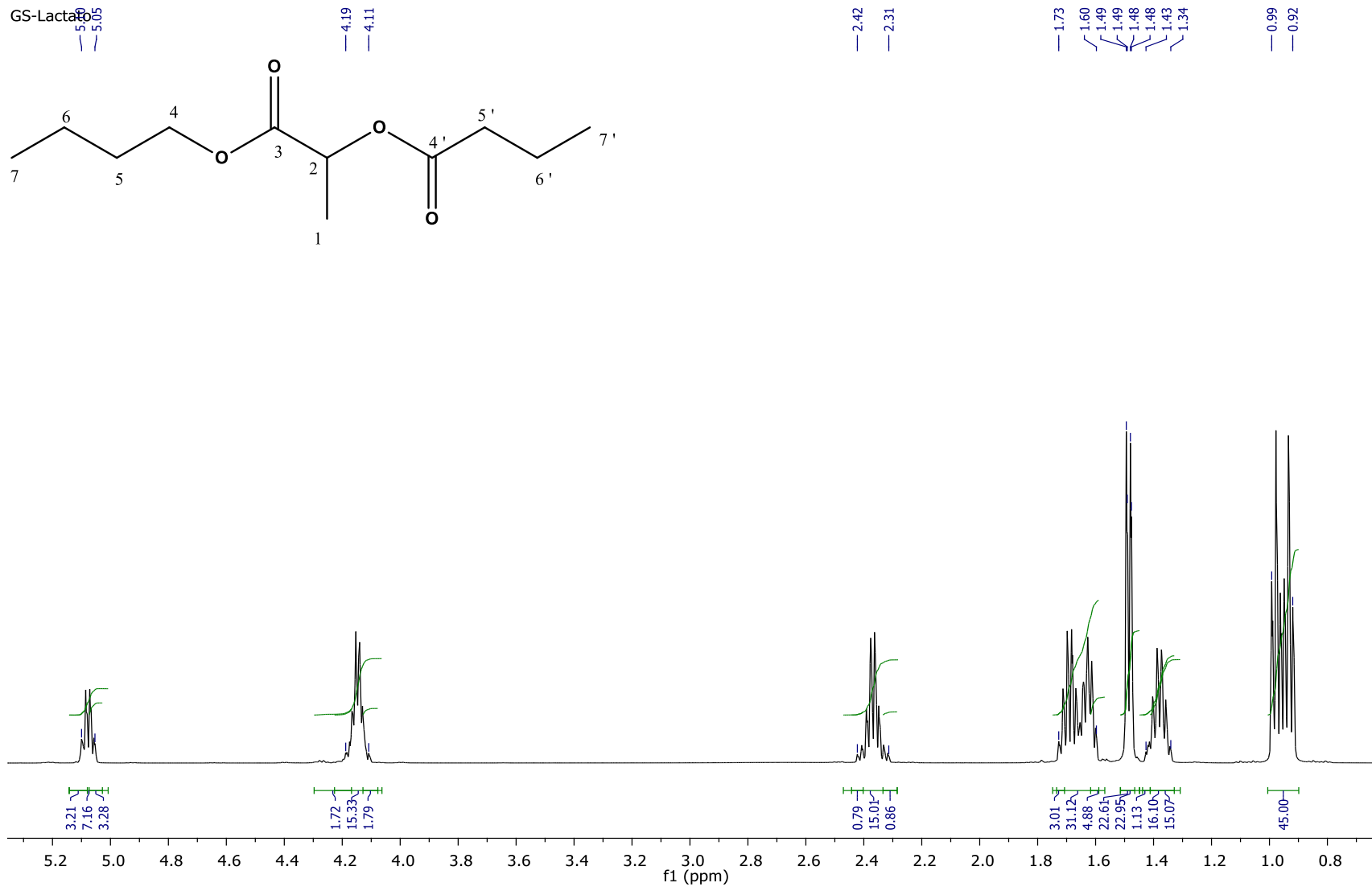


Figura 10. Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 500 Mz) del éster 5

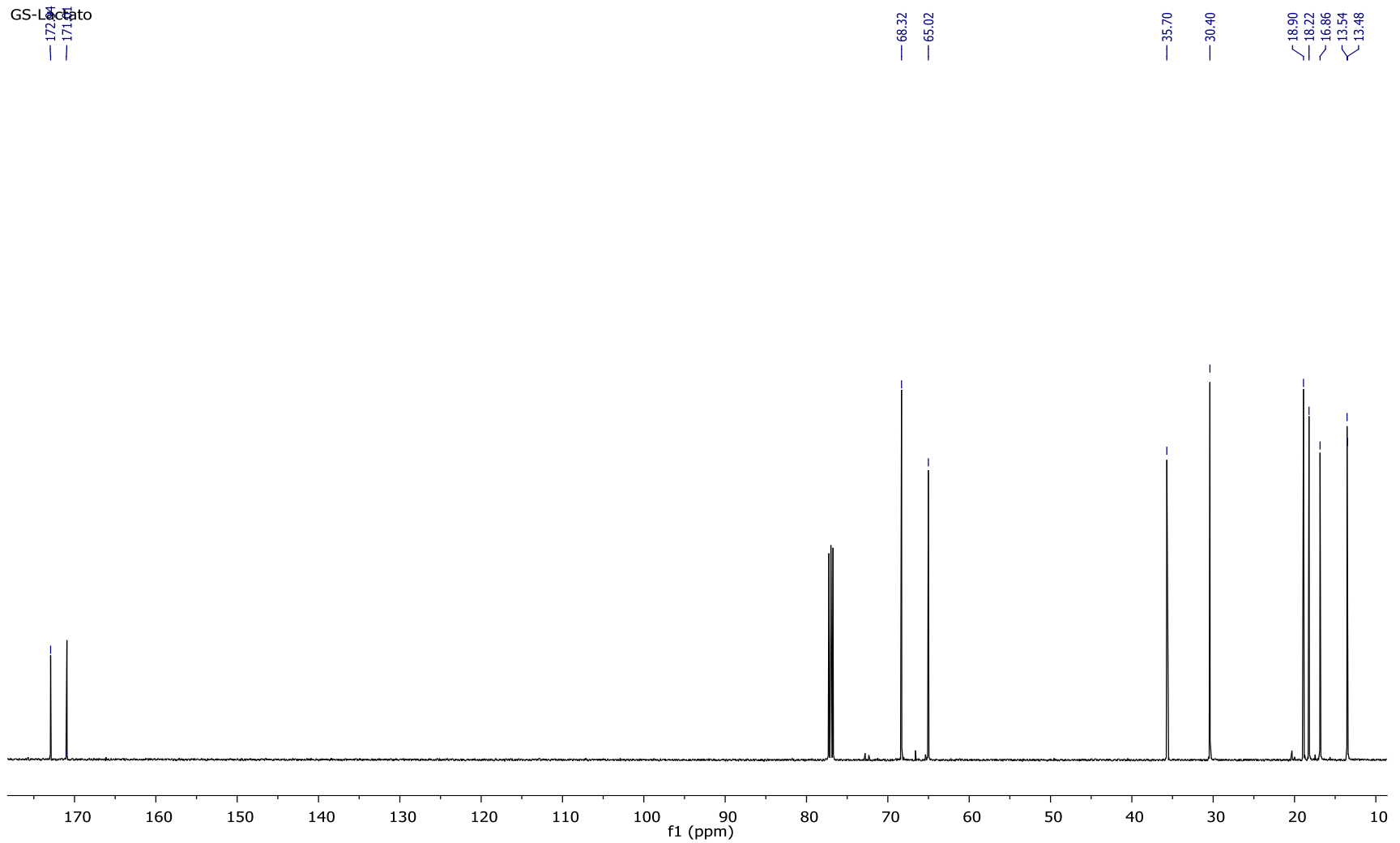
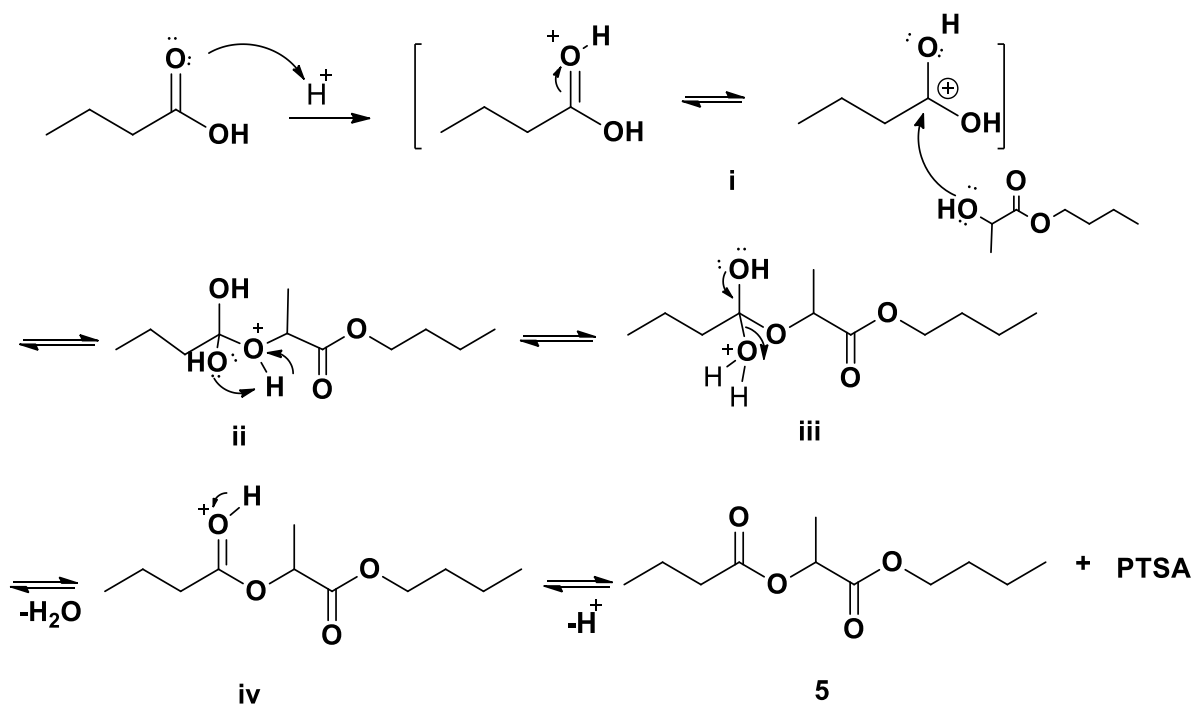


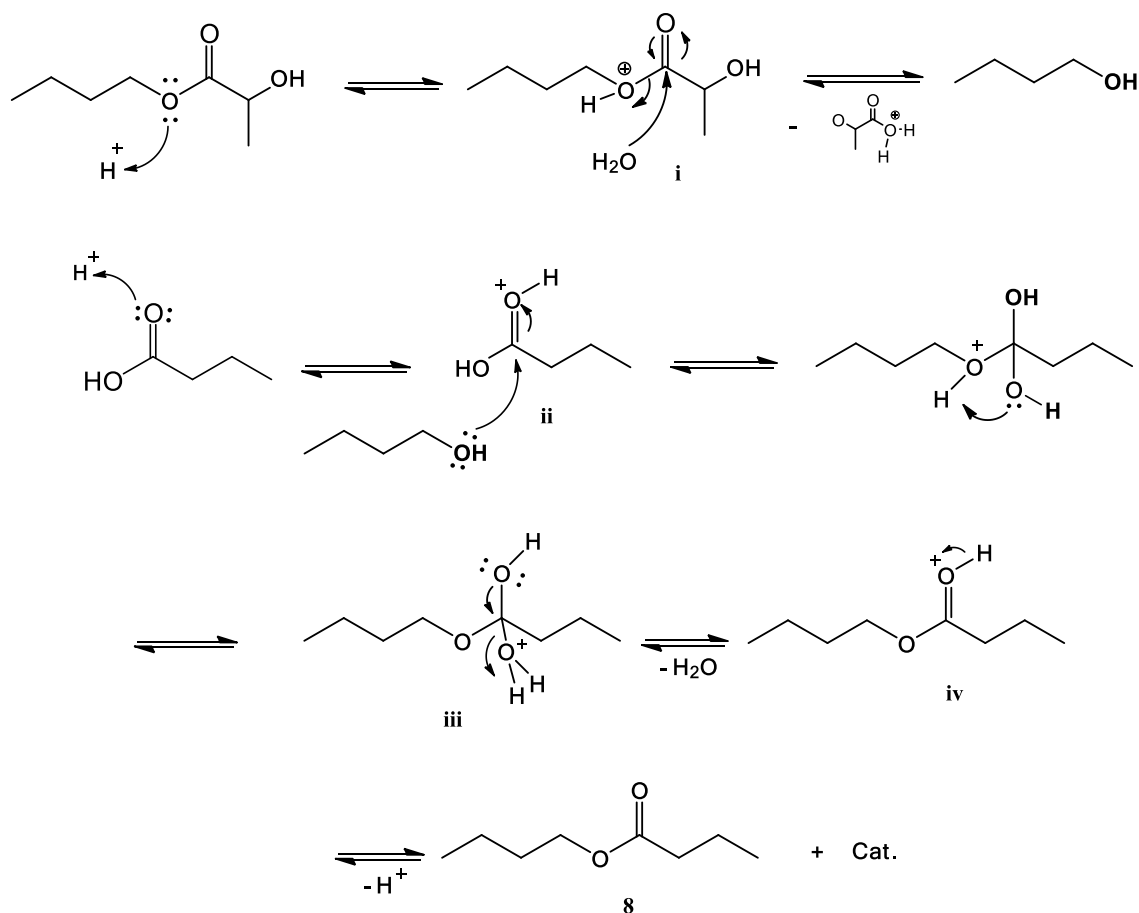
Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) del éster **5**

Se propone un mecanismo de reacción para la síntesis de BBL, **esquema 12**, Inició con un primer paso la protonación del oxígeno del carbonilo de la especie **4**, con el protón ácido, generando así la especie **i**, incrementando de esta forma el carácter electrofílico del carbono carbonílico, donde en seguida es atacado por el par electrónico del átomo de oxígeno nucleofílico del lactato **3** para formar el intermediario tetraédrico **ii**, que rápidamente, mediante un intercambio ácido-base forma un nuevo intermediario tetraédrico que contiene agua como grupo saliente **iii**. La regeneración del grupo carbonilo, provoca la expulsión de agua y la formación del éster protonado **iv**. Finalmente, la desprotonación por la base conjugada se obtiene el éster **5**.



Esquema 12. Mecanismo de reacción para la formación de BBL.

El siguiente mecanismo de reacción propuesto para la síntesis del éster butirato de butilo **8**, *esquema 13*, se lleva a cabo en primer paso la protonación del oxígeno del éster lactato **3**, con el protón del medio ácido, generando así la especie **i**, haciendo más electrofílico el carbono carbonílico, donde en seguida es atacado por el par electrónico del átomo de oxígeno nucleofílico del agua y de esta manera favorece a la expulsión del *n*-butanol, donde luego ataca al carbono carbonílico de una molécula de ácido butanoico **4** ya protonado **ii**, enseguida, mediante un intercambio ácido- base forma un nuevo intermediario tetraédrico que contiene agua como grupo saliente **iii**. La regeneración del grupo carbonilo, provoca la expulsión de agua y la formación del éster protonado **iv**. Finalmente, la base conjugada del ácido extrae el protón para regenerar el ácido obteniendo el éster **8**.



Esquema 13. Mecanismo de reacción para la formación del subproducto **8**

5.1 SECCIÓN EXPERIMENTAL

5.1 Generalidades

Reacciones

Todas se realizaron en el interior de una campana de extracción bajo presión atmosférica. Para las destilaciones se utilizó alto vacío (entre 5-0 mbar). Los reactivos y materias primas fueron provistos por el departamento de almacén a excepción de ácido láctico que no se trabaja con él dentro de la planta. Se realizó un análisis por cromatografía de Líquido-Gas para las materias primas antes de emplearlas en la reacción.

Las purificaciones se realizaron por destilación fraccionada con alto vacío en mbar, misma que se midieron con un vacuometro digital marca vacoubread, modelo DV-2. La columna de destilación cuenta con una longitud de 1 pie y 1.2 pulgadas de diámetro empaquetado con GOODLOE®.

Cromatografía

Las reacciones se monitorearon por cromatografía Líquido- Gas (GLC) utilizando un cromatografo de gases HP modelo 8890 GC System. El método donde se analizaron las muestras fue FANHIDNP.M, el cual utiliza la entrada frontal con modo Splitless, que cuenta con una temperatura inicial de 260 °C, 9.25 psi de presión, y usando como fase móvil gas nitrógeno. Se utiliza una columna capilar no polar como fase estacionaria con número de modelo Agilent 19091J-233 HP-5 5% Phenyl Methyl Siloxane con temperatura máxima de 325 °C, longitud nominal de 30 m, diámetro 250 µm, , espesor de película 1.00 µm, flujo constante, velocidad media 19 cm/sec y presión de salida ambiente. Utilizado un detector de ionización en llama (FID).

IR

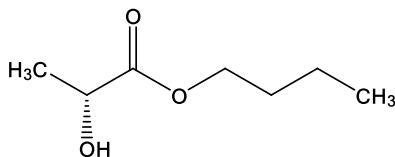
Los estudios espectroscópicos se realizaron en un espectrofotómetro para líquidos de la marca Varian Digilab, modelo Escarlibur FTS300.

RMN

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de todos los productos se obtuvieron utilizando un espectrómetro Bruker-500 (500 y 125 MHz), con CDCl_3 como disolvente con TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan como δ en ppm, las constantes de acoplamiento se expresan como J y se dan en Hz. Para la multiplicidad de señales en un espectro de RMN se utilizan las siguientes abreviaturas: simple (s), doble (d), triple (t), cuádruple (c), múltiple (m) y ancha (a), doble de doble de dobles (ddd), doble de dobles (dd), doble de triple (dt), doble de doble de triples (ddt), cuádruple aparente (ca), aparente triple (at)

Propiedades químicas

Propiedades	<i>n</i> -butanol	Ácido láctico	Acido butírico	Lactato de <i>n</i> -butilo	BBL
Peso molecular	74.12 g/mol	90.08 g/mol	88.11 g/mol	146.18 g/mol	216.27 g/mol
densidad	0.8098 g/cm ³	1.206 g/cm ³	0.96 g/cm ³	0.974 g/cm ³	0.99 g/cm ³
Punto de ebullición	118 °C	122 °C	164 °C	188 °C	254 °C
Punto de fusión	-189 °C	-17 °C	-7.9 °C	-43 °C	-
Punto de inflamación	30 °C	112 °C	72 °C	-	113 °C
solubilidad	Acetona agua	Agua Etanol dietiléter	agua	Éter etílico etanol	agua

5.2 Obtención de BL

5.2.1 PTSA como catalizador.

En un matraz redondo de 500 mL con 3 bocas provisto de un agitador de teflón, una trampa Dean Stark y un conector tipo y, que a su vez contiene un embudo de adición y un termómetro, se adicionó *n*-butanol (203.2 mL, 2.2 mol) junto con 2 g de PTSA, se mantuvieron en agitación constante y temperatura ambiente durante 10 minutos, luego entonces se dio inicio al calentamiento llegando a una temperatura de 80 °C, inmediatamente, comenzó la adición lentamente de ácido láctico (164.5 mL, 2.2 mol) en un tiempo de 3 horas. En cuanto finalizó la adición la temperatura fue ajustada a 100 °C. Entonces se mantuvo a reflujo alrededor de 20 minutos y empezó la recuperación del agua de reacción (52.7 mL, 2.9 mol). La esterificación se llevó a cabo alrededor de 6 a 7 horas, transcurrido este tiempo, se dio por terminada la reacción marcando como temperatura máxima 130 °C y con 311 g de crudo de reacción.

Se realizó un análisis por cromatografía de gases obteniendo como resultado 69.20% de BL formado, además de ello se procedió hacer una titulación para determinar la cantidad de ácido presente en el crudo de reacción, el cual obtuvimos como valor 3.75% de acidez. Con base en el resultado, en seguida se realizaron 2 lavados con Na₂CO₃ en solución al 10%. Se utilizó un embudo de separación para extraer la fase acuosa la cual fue desechada y se procedió a realizar el segundo lavado. Se obtuvo como resultado en la fase orgánica 306.1 g con 0.048% de acidez. Una vez que el crudo de reacción no presentó acidez, se prepara el sistema para purificarlo.

Proceso de purificación por destilación fraccionada

En un matraz redondo de 500 mL con una boca y termopozo, se adicionaron los 306.1 g de crudo de reacción y perlas de ebullición. El sistema se conectó con alto vacío e inició la destilación. El vacío utilizado durante todo el proceso de purificación mantuvo un rango de presión entre 5 y 0 mbar. La temperatura que se necesitó

para destilar comprendió de 89 a 190 °C. En cuanto al rango de temperatura que indica la columna de destilación (temperatura de cabeza) a la cual se trabajó durante la purificación del producto abarco como mínima 46 a 56 °C como máxima. El desarrollo de este procedimiento tuvo un transcurso alrededor de 9 horas para completarse, y llegando al máximo de temperatura en el matraz finalizó la destilación. Se pesaron los residuos que equivalen al 11.2% presentando un poco de cristales en forma de aguja color blanco. En cuanto al rendimiento químico que se consiguió en la reacción empleando APTS como catalizador fue 51.2% y rendimiento W/W es 47.45.

5.2.2 NaHSO₄ como catalizador

En un matraz redondo de 500 mL con 3 bocas provisto de un agitador de teflón, una trampa Dean Stark, un conector en tipo y, que a su vez contiene un embudo de adición y un termómetro, se adicionó *n*-butanol (203 mL, 2.2 mol) junto con 6 g de NaHSO₄. La reacción se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente por 10 minutos, posteriormente se fue incrementando la temperatura hasta alcanzar 80 °C. A continuación inicio la adición lentamente ácido láctico (165.8 mL, 2.2 mol) en un lapso de 2 horas. En cuanto finalizó la adición inmediatamente se elevó la temperatura hasta llegar a 100 °C y se mantuvo a reflujo aproximadamente 20 minutos, en ese momento inició la recuperación de agua de reacción. La esterificación de BL se llevó a cabo alrededor de 5 a 6 horas, alcanzado un máximo de temperatura de 135 °C, el agua de reacción recuperada fue 50.8 mL. Se da por terminada la reacción.

En seguida se realizó una titulación para determinar la cantidad de ácido presente en el crudo de reacción además de un análisis vía GLC. El análisis obtenido mediante titulación acido-base dio un resultado de 4.9 %, mientras que el porcentaje de crudo de reacción correspondió a 74.52%.

Con base en el resultado obtenido de acidez, se llevaron a cabo 2 lavados con Na_2CO_3 en solución al 10% para obtener la neutralidad de la solución. Para el primero lavado se vertió la solución y se agitó durante 30 minutos, la fase acuosa fue desechada, mientras que a la fase orgánica se procedió a realizar el mismo procedimiento para el segundo lavado desechando la fase acuosa y obteniendo como resultado en la fase orgánica un porcentaje de acidez correspondiente a 0.01%. Ya neutralizada la solución que corresponde a 295.5 g del crudo de reacción se prepara para su posterior purificación.

Proceso de purificación por destilación fraccionada

En un matraz redondo de una boca con capacidad de 500 mL y termopozo, se adicionaron 295.5 g de crudo de reacción acompañado con perlas de ebullición, el sistema fue conectado con alto vacío e inicia la purificación. El vacío utilizado mantuvo un rango de presión entre 5 y 0 mbar. La temperatura que se necesitó en el matraz para destilar comprende de 82 a 170 °C. En cuanto al rango de temperatura en la que se encontró la temperatura de cabeza de destilación a la cual se trabajó durante la purificación del producto abarco como mínima 33 a 44 °C como máxima. El desarrollo de este procedimiento tuvo un transcurso de 14 horas para completarse, y llegando al máximo de temperatura finalizó la destilación. Se pesaron los residuos que equivalen a 15 g. El rendimiento que se consiguió fue 55.11% y rendimiento W/W acorde a las especificaciones internas de calidad para el empleo de este como materia prima es 82.95.

5.2.3 Resina Lewatit 2629 como catalizador

En un matraz redondo de 500 mL con 3 bocas provisto de un agitador de teflón, una trampa Dean Stark, un conector tipo y, que a su vez contiene un embudo de adición y un termómetro, se adicionó *n*-butanol (203.4 mL, 2.2 mol) junto con 4 g de resina Lewatit 2629, se mantuvo en agitación constante y a temperatura ambiente durante

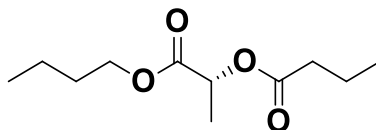
10 minutos. Pasados los minutos se dio inicio al calentamiento para llegar a una temperatura de 80 °C, inmediatamente se agregó ácido láctico (165.8 mL, 2.2 mol) en un periodo de 2 horas. Concluida la adición enseguida se elevó la temperatura hasta llegar a 100 °C y se mantuvo a reflujo 20 minutos y empezó la recuperación del agua de reacción. La esterificación de 2-hidroxiopropanoato consumió un tiempo de 4 horas y 130 °C de temperatura máxima. El agua de reacción recuperada fue 54 mL. De la misma manera se analizó el crudo de reacción teniendo 68.48% de BL y 3.44% de acidez.

Se realizó un solo lavado utilizando Na₂CO₃ en solución al 10% y se mantuvo en agitación durante 30 minutos, se transvasó a un embudo de adición para recuperar la fase orgánica que indicó 0.155% de acidez y obteniendo 272.9 g para purificar.

Proceso de purificación por destilación fraccionada

En un matraz redondo de 500 mL de capacidad de una boca con termopozo, se adicionaron los 272.9 g del crudo de reacción y perlas de ebullición, el sistema se conectó a alto vacío manteniendo un rango de presión entre 5 y 0 mbar. La temperatura que se necesitó para destilar comprendió de 94 a 140 °C. En cuanto a la temperatura de la cabeza de destilación abarco de 49 a 56 °C como máxima. El tiempo de purificación se realizó alrededor de 12 horas para completarse. Se pesaron los residuos que equivalen a 25 g. El rendimiento químico que se consiguió en la reacción empleando resina Lewatit como catalizador fue 50.88 % y rendimiento W/W cumpliendo las especificaciones internas del departamento de calidad para utilizarse como materia prima es 79.9%.

5.3 Obtención de BBL



5.3.1 PTSA como catalizador.

En un matraz de bola de 500 mL con 3 bocas provisto de un agitador de teflón, una trampa Dean Stark, un conector tipo y el cual conecta un embudo de adición y un controlador de temperatura, después de ello, se agregó ácido butírico (178 mL, 1.9 mol) con 2 g de PTSA, se mantuvieron en agitación constante y temperatura ambiente durante 10 minutos. Inmediatamente se incrementó la temperatura hasta 80°C. Luego entonces, se adiciono BL (206.1 mL, 1.36 mol) con pureza de 99.3% en un lapso de 30 minutos. En el momento que terminó la adición, la temperatura se ajustó a 110 °C. Conforme avanza la reacción se fue extrayendo el agua de reacción. La coloración que mostro el crudo conforme procedía la reacción se fue tornando de café claro a llegar a un color café oscuro. La reacción se detuvo después de 7 h. El agua de reacción obtenida fue 25.7 mL. El rango de temperatura en que se mantuvo la reacción fue 110 a 140 °C, mientras que la acidez que presentó el crudo por medio de titulación corresponde a 22.87 %.

Se realiza también un análisis por cromatografía de gases el cual indico la formación de la molécula objetivo en un 30.04%, aun quedando BL (30.54%) y ácido butírico sin reaccionar. En este caso no se siguió a neutralizar el ácido butírico sino fue recuperado en cabezas por medio de la destilación para reutilizarlo en otras reacciones. Así entonces, el crudo fue filtrado para eliminar restos de catalizador. De esta manera se procedió a la purificación del producto final como también a la recuperación y almacenamiento de ácido butírico.

Proceso de purificación por destilación fraccionada

Se utilizó un matraz redondo de una boca con termopozo para la destilación, se vertió el crudo de reacción 315.4 g ya filtrado y se le agregaron unas perlas de ebullición. El sistema fue conectado con alto vacío e inmediatamente inició la purificación. La presión utilizada en el vacío fue de 2 a 0 mbar. El rango de temperatura comprendida en el proceso fue de 89 a 190 °C indicada en el matraz de reacción, y para la temperatura de la cabeza de destilación comprendió de 34 a 89 °C. La destilación se detuvo después de 13 horas llegando a una temperatura máxima de 190°C. Se obtuvieron 9 fracciones con un total de 250.6 g de los cuales 68 g fueron residuos (**7 Y 8**) que aún contienen 69.68% de BBL que no se pudieron recuperar. Los residuos presentan un aspecto líquido poco espeso y color café oscuro con un olor fuerte a mantequilla. Las fracciones fueron analizadas por GLC, obteniendo 59.7 mL de ácido butírico el cual se separó y etiqueto para emplearse en otra reacción. Por otra parte el porcentaje químico de la reacción equivale al 34 %, el porcentaje W/W es igual a 14.10 %.

5.3.2 NaHSO₄ como catalizador

En un matraz de bola de 500 mL con 3 bocas provisto de un agitador de teflón, una trampa Dean Stark, un conector tipo y el cual conecta un embudo de adición y un controlador de temperatura, se adiciono acido butírico (178 mL, 1.93 mol) junto con 4 g de NaHSO₄, se mantuvieron en agitación constante a 80 °C. Luego entonces, se agregó BL (206 mL, 1.36 mol) con pureza de 99.3%, en un lapso de 30 minutos. En el momento que termino la adición, se incrementó la temperatura a 110 °C. Conforme se llevó a cabo la reacción, se extrajo el agua formada. La reacción se detuvo después de 7 h cuando ya no mostraba formación de agua obteniéndose así 20 mL. El rango de temperatura en que se mantuvo la reacción fue 110 a 135 °C, mientras que la acidez que presentó el crudo por medio de titulación corresponde a 27.65 %.

Se realizó un análisis por cromatografía de gases donde solo el 23% de BBL se formó, aun quedando BL y ácido butírico sin reaccionar (41.97 % y 17.33%

respectivamente). De inmediato el crudo fue filtrado para eliminar restos de catalizador y proceder a la recuperación de ácido butírico y a la purificación de BBL.

Proceso de purificación por destilación fraccionada

El crudo de reacción 317.7 g ya filtrado se vertió en un matraz redondo de 500 mL con termopozo. El sistema fue conectado con alto vacío y enseguida se dio inicio a la purificación del producto. La presión utilizada en el vacío fue a 0 mbar. El rango de temperatura comprendida en el proceso fue de 85 a 178 °C indicada en el matraz de reacción, y para la temperatura de la cabeza de destilación comprendió de 22 a 78 °C. La destilación se detuvo después de 12 horas llegando a una temperatura máxima de 178 °C. Se obtuvieron 9 fracciones que corresponde en peso a 275.3 g de los cuales 47.7 g son residuos. Refiriéndose a este con un aspecto líquido poco espeso y color amarillo a café claro con olor a caramelo. Las fracciones fueron analizadas por GLC, obteniendo 79.3 mL de ácido butírico el cual fue separado y etiquetado.

Viendo el porcentaje químico de la reacción equivale al 33.77 %, el porcentaje W/W es igual a 26.63 % de material que cumple con las especificaciones internas del departamento de control de calidad para la venta.

5.3.3 Resina Lewatit 2629 como catalizador

En un matraz de bola de 500 mL con 3 bocas provisto de un agitador de teflón, una trampa Dean Stark, un conector tipo y el cual conecta un embudo de adición y un controlador de temperatura, se agregó ácido butírico (178 mL, 1.93 mol) junto con 6 g de Lewatit 2629, se mantuvieron en agitación constante a 80 °C por 10 minutos. Luego entonces, se empezó adicionar BL (206 mL, 1.36 mol) con pureza de 99.3% durante un periodo de 30 minutos. En el momento que terminó la adición, se incrementó la temperatura a 110 °C. Conforme avanzaba la reacción, empezó la

liberación de agua y se fue extrayendo. La reacción se detuvo después de 4 h cuando ya no mostraba formación de agua, la cual fue 23 mL. El rango de temperatura en que se mantuvo la reacción fue 110 a 145 °C, mientras que la acidez que presento el crudo por medio de titulación corresponde a 16.29 %.

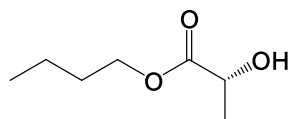
Se realizó un análisis por cromatografía de gases el cual indicó la formación de la molécula objetivo de 31.43 %, aun quedando BL y ácido butírico sin reaccionar (19.60 % y 16.29 % respectivamente). De inmediato el crudo fue filtrado para eliminar restos de catalizador y proceder a la recuperación de ácido butírico y a la purificación de BBL.

Proceso de purificación por destilación fraccionada

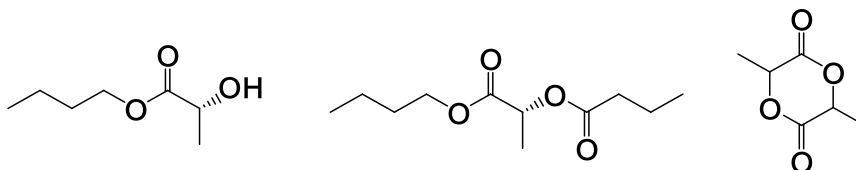
Se agregaron 289.2 g del crudo previamente ya filtrado en un matraz redondo de 500 mL con termopozo y perlas de ebullición. El sistema fue conectado con alto vacío y enseguida se dio inicio a la purificación del producto. La presión utilizada en el vacío fue a 0 mbar. El rango de temperatura comprendida en el proceso fue de 85 a 184 °C indicada en el matraz de reacción, y para la temperatura de cabeza de destilación comprendió de 22 a 78 °C. La destilación se detuvo después de 10 horas llegando a una temperatura máxima de 184 °C. Se obtuvieron 4 fracciones que corresponde en peso a 119.1 g de los cuales 53.1 g son residuos. Refiriéndose a este con un aspecto líquido poco espeso y color amarillo a café claro con olor a mantequilla. Las fracciones fueron analizadas por GLC, obteniendo 13.48 mL de ácido butírico el cual fue separado. Viendo el porcentaje químico de la reacción equivale al 9.7 %, el porcentaje W/W es igual a 15.85 %.

6. CONCLUSIONES

- Se realizó un estudio sistemático para la obtención del (D)- lactato de *n*-butilo, **3** como materia prima para la síntesis del producto comercial butanoato de 1-butoxicarboniletilo.



- Se optimizo el método para la obtención de (D)- lactato de *n*-butilo **3**, obteniendo lo mejores resultados al trabajar con NaHSO₄ como catalizador con un rendimiento del 55.11 %.
- Los productos **3** y **5** y el subproducto **7** respectivamente, fueron caracterizados por espectroscopia de RMN ¹H, ¹³C, IR de líquidos y difracción de rayos X.



- A partir del estudio desarrollado se logró la obtención del producto objetivo butanoato de 1-butoxicarboniletilo **5**, sin embargo, fue obtenido en bajos rendimientos (34%), por lo que el estudio requiere de optimizaciones en las condiciones de reacción.
- Se continuarán las investigaciones para la optimización del proceso desarrollado, con el objetivo de reemplazar el proceso aplicado en Oxiquímica S.A.P.I. de C.V. actualmente.