

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 Producción industrial de 2-feniletanol**

El 2-feniletanol es un líquido transparente e incoloro con un agradable olor a rosa [1]. Esta característica hace que este compuesto sea muy apreciado como fragancia en la industria del perfume y en la producción de cosméticos. Su estabilidad en medios alcalinos hace que pueda ser utilizado para perfumar jabones. También se usa como materia prima en la producción de derivados de este alcohol, los cuales se emplean, añadidos en pequeñas cantidades, como aditivos alimentarios para dar sabor y olor. Cabe destacar que el 2-feniletanol se encuentra presente de forma natural en alimentos cuyos procesos de producción incluyen una etapa de fermentación como en hojas de té, cacao, café, pan, vino, sidra, cerveza, queso y en la salsa de soja.

El 2-feniletanol tiene también aplicación en la industria farmacéutica como anestésico local, antiséptico y como solvente. Es considerado como repelente de mosquitos y tiene propiedades fungicidas.

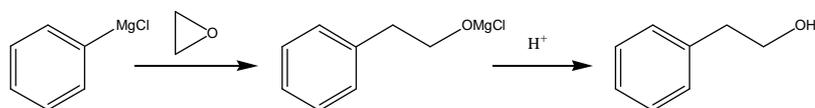
Aparte de todos estos usos, cabe comentar sus aplicaciones en la industria química. El 2-feniletanol se utiliza en procesos de obtención de diferentes productos como pueden ser el estireno, el éster fenilacético, el fenilacetaldehído, los ácidos benzoico y fenilacético y el bifenil éter entre otros. Además, como este alcohol tiene un anillo aromático, en éste se pueden dar reacciones de nitración, sulfonación y halogenación que permiten la obtención de diferentes compuestos de gran importancia industrial.

En las aplicaciones alimenticias en las que el 2-feniletanol se necesita en pequeñas cantidades y libre de componentes tóxicos, éste se obtiene por extracción de fuentes naturales como los aceites esenciales de muchas flores y plantas [1,2]. En general, las concentraciones que se encuentran en estas fuentes naturales son muy bajas, excepto en el aceite de rosas en donde se encuentra entorno al 60 % (dependiendo de la variedad de rosa escogida). De hecho, sólo se puede obtener mediante la extracción con un solvente y posterior destilación, pero mediante este proceso el rendimiento en el

## Introducción

producto deseado es muy bajo. Con la finalidad de obtener mayores cantidades de 2-feniletanol se han utilizado diferentes métodos de síntesis química aunque, como veremos a continuación, todos ellos generan importantes problemas medioambientales y/o tienen elevados costes económicos.

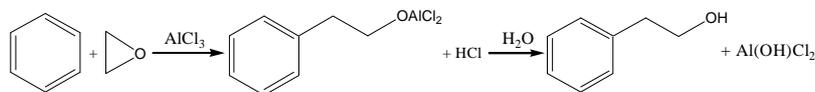
La síntesis con reactivos de Grignard es uno de los métodos industriales tradicionalmente utilizados para la obtención de 2-feniletanol [2]. En esta síntesis el clorobenceno se transforma en cloruro de fenilmagnesio, que por reacción con el óxido de etileno se convierte en cloruro de magnesio feniletóxido. Éste se descompone en medio ácido para dar el 2-feniletanol (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de 2-feniletanol utilizando reactivos de Grignard.

Este proceso presenta como principales inconvenientes la generación de una gran cantidad de residuos, la utilización de disolventes extremadamente peligrosos en su manipulación como el dimetileter y la baja pureza del 2-feniletanol obtenido, ya que se forman subproductos difícilmente separables, siendo estos hechos un grave inconveniente para su utilización en la industria del perfume.

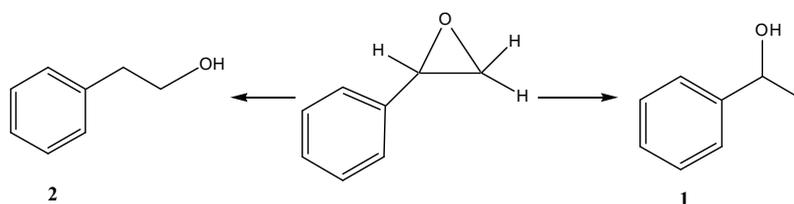
La reacción de alquilación de Friedel-Craft es otro método utilizado a nivel industrial. En esta reacción se hace reaccionar benceno con óxido de etileno utilizando como catalizador tricloruro de aluminio anhidro (Esquema 2) [3,4].



Esquema 2. Reacción de Friedel-Craft para la obtención de 2-feniletanol.

Un inconveniente que presenta este método es el elevado contenido de catalizador que se necesita, ya que se introduce en cantidades estequiométricas, resultando ser, a la práctica, un reactivo más que un catalizador. Además, se utilizan especies altamente corrosivas ( $\text{AlCl}_3$ ) por lo que se hace necesaria la utilización de reactores y conexiones resistentes a la corrosión, elevando considerablemente los costes de producción. El catalizador no se recupera, por lo que se generan grandes cantidades de residuos. Por último, la difícil separación de los compuestos de aluminio resultantes del producto final hace que la utilización del 2-feniletanol obtenido mediante este método en perfumería no sea factible.

Otro método descrito ampliamente en la bibliografía es la apertura del epóxido con un agente reductor (Esquema 3). Los agentes reductores utilizados en esta síntesis son de tipo hidruros o metales alcalinos [5-18]. En general está favorecida la formación del alcohol más sustituido (1), siendo difícil la obtención selectiva del alcohol primario, el 2-feniletanol, (2).



Esquema 3. Productos de la reacción de reducción del óxido de estireno.

No obstante, durante los años 60 y 70 se empezaron a publicar comunicaciones en las que el 2-feniletanol se obtenía con buenos rendimientos por reducción de óxido de estireno con la utilización de compuestos reductores de tipo  $\text{LiAlH}_4$  y  $\text{LiEt}_3\text{BH}$  en presencia de  $\text{AlCl}_3$  o  $\text{AlBr}_3$  [12,15]. La problemática existente en estos procedimientos es la utilización de especies altamente corrosivas de tipo  $\text{AlX}_3$  (donde  $\text{X} = \text{Cl}$  o  $\text{Br}$ ).

Años después, se describió la apertura del epóxido utilizando como agente reductor el borohidruro de zinc soportado en sílica gel y fosfato de aluminio, obteniéndose el alcohol menos sustituido (el 2-feniletanol) como

## Introducción

producto mayoritario (90 %) [19,20]. Éstos son unos resultados interesantes ya que, como se observa experimentalmente, el uso de sólidos inorgánicos como soportes del agente reductor puede permitir el control de la selectividad en la reacción de apertura del epóxido. Un inconveniente es que la preparación de estos reactivos reductores introduce una etapa adicional en el proceso de obtención de 2-feniletanol, elevando los costes de producción. Otro inconveniente es que la utilización de este tipo de reactivos da lugar a la formación de una mezcla de alcoholes primarios y secundarios y otros subproductos, por lo que se necesitan diferentes etapas de separación posteriores.

Más recientemente, se ha estudiado la reducción de epóxidos con un agente reductor más específico, el triisopropóxido de boro, el cual permite la reducción tipo Meerwein-Ponndorf-Verley para dar los correspondientes alcoholes [21]. Se cree que esta reducción tiene lugar a través de un complejo de coordinación, que permite la transferencia de un hidruro mediante un estado de transición cíclico (Figura 1).

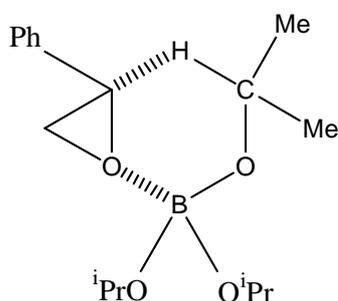


Figura 1. Estado de transición cíclico del triisopropóxido de boro.

La problemática que presenta este último método es el largo tiempo de reacción que se necesita para la obtención de 2-feniletanol (mínimo 7 días) y la baja conversión que se obtiene (30 %), aunque presenta una elevada selectividad (relación 2-feniletanol/1-feniletanol de 99/1).

Un último método de obtención de 2-feniletanol mediante síntesis química es su formación como subproducto en el proceso de obtención

conjunta de estireno y de óxido de propileno. En este proceso, primero se hace reaccionar el etilbenceno con aire con la finalidad de obtener hidroperóxido de etilbenceno. Posteriormente, éste reacciona con propileno para obtener óxido de propileno y 1-feniletanol. Finalmente, el 1-feniletanol se deshidrata y se obtiene estireno generándose un residuo de elevado punto de ebullición que contiene metales y otros subproductos de condensación [22]. De este residuo se puede recuperar el 2-feniletanol [23]. No obstante, se obtiene con un bajo grado de pureza, hecho que dificulta su utilización en perfumería.

## **1.2 La catálisis como alternativa para la obtención de 2-feniletanol.**

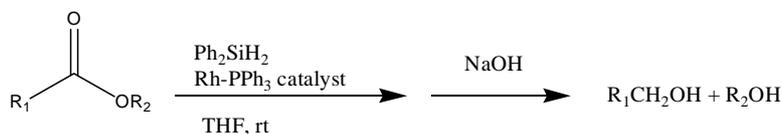
En las últimas décadas se han realizado estudios paralelos utilizando catálisis homogénea y catálisis heterogénea para la obtención selectiva de 2-feniletanol. A continuación se destacan los estudios más relevantes.

### **1.2.1 Catálisis homogénea**

En los procesos en los que mediante catálisis homogénea se obtiene 2-feniletanol se han utilizado catalizadores metálicos, tanto catiónicos como aniónicos [24,25].

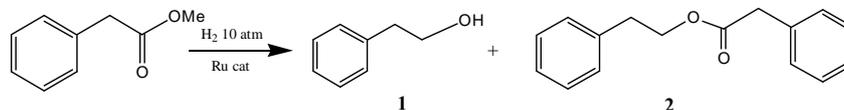
Los primeros estudios en catálisis homogénea se encuentran en 1977, en el que la utilización de complejos catiónicos de rodio dan actividad en la hidrogenación de óxido de estireno hacia los alcoholes correspondientes, mientras que el catalizador más estudiado en aquella época, el catalizador de Wilkinson, no da actividad en dicha reacción [26]. A partir de entonces se realizan estudios con complejos de rodio y diferentes ligandos para aumentar la selectividad hacia 2-feniletanol, no superándose el 70 % [24]. En 1981, se publica otro estudio en el que se utilizan complejos de rutenato fosfina hidruro como catalizador en la hidrogenación en fase homogénea de una gran variedad de compuestos insaturados [25].

En 1995 se presenta un estudio en el que se muestran estructuras de Difracción de Rayos X de complejos de tipo  $[\text{Ru}(\text{CO})_2(\mu\text{-OOCCH}_3)_2\text{L}]$ , donde  $\text{L} = \text{P}^n\text{Bu}_3$ ,  $\text{P}^i\text{Bu}_3$ ,  $\text{P}^i\text{Pr}_3$ , para establecer correlaciones entre la estructura del complejo con diferentes ligandos y la actividad catalítica en reacciones de hidrogenación homogénea [27]. Otro estudio muestra la reducción de ésteres carboxílicos para dar el correspondiente alcohol utilizando un agente reductor del tipo silano en presencia de un complejo de rodio (Esquema 4) [28]. Este último trabajo es de gran interés debido a la gran dificultad de reducción que presentan los ésteres.



Esquema 4. Reducción de ésteres carboxílicos a alcoholes utilizando un agente reductor de tipo silano en presencia de un complejo de rodio.

En los estudios comentados anteriormente se obtiene el 2-feniletanol utilizando altas temperaturas y elevadas presiones de reacción. Más recientemente, en 2001, se publica un estudio en el que se obtiene 2-feniletanol utilizando bajas presiones de hidrógeno (Esquema 5) [29]. Los productos de esta reacción son el 2-feniletanol (**1**) y el fenilacetato de feniletilo (**2**), a partir de fenilacetato de metilo.



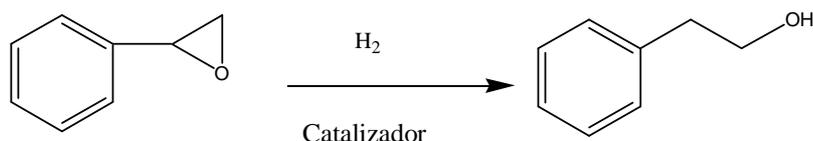
Esquema 5. Hidrogenación de fenilacetato de metilo con Ru-fosfina como catalizador.

Sorprendentemente, sólo se han detectado pequeñas trazas del correspondiente aldehído. Aunque es posible la obtención de 2-feniletanol mediante este proceso homogéneo, existen dos inconvenientes: la bajas conversiones y selectividades hacia el alcohol de interés y los largos tiempos de reacción necesarios (15 h).

En general, la obtención de 2-feniletanol mediante catálisis homogénea presenta un grave problema de separación y recuperación del 2-feniletanol y, de separación y recuperación del catalizador. Esta problemática hace que algunos estudios se centren en la separación y recuperación del producto de interés y del catalizador [30].

## 1.2.2 Catálisis Heterogénea

La hidrogenación de óxido de estireno mediante catálisis heterogénea para la obtención selectiva de 2-feniletanol (Esquema 6) se presenta como un proceso alternativo para solucionar problemas de recuperación y separación del producto de reacción y del catalizador, minimizando costes y los problemas medioambientales.



Esquema 6. Hidrogenación catalítica de óxido de estireno.

En el año 1930 encontramos la primera patente en la que se utiliza la hidrogenación catalítica de óxidos de olefinas para la obtención de alcoholes primarios [31]. Estos óxidos de olefinas, la estructura de los cuales se muestra en la figura 2, dónde  $R_1$  es un grupo alquilo y,  $R_2$  es un átomo de hidrógeno, grupo alquilo, arilo o aralquilo, pueden transformarse en alcoholes primarios tratados con hidrógeno en presencia de determinados catalizadores.

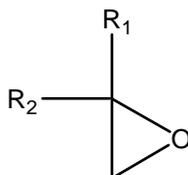


Figura 2. Fórmula general de los óxidos de alquenos.

Los catalizadores utilizados en este estudio son los catalizadores de hidrogenación tradicionales, que corresponden a metales como el níquel, cobalto, hierro, platino y paladio, entre otros, finamente divididos. Estos

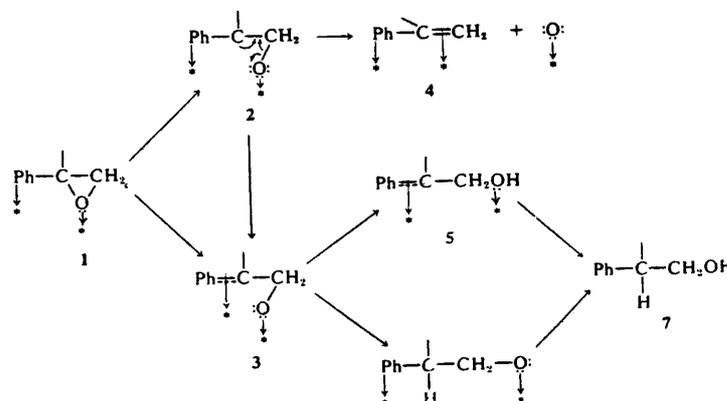
componentes se pueden utilizar como fase única o dispersos en un soporte inerte de tipo carbonato de calcio, sílica gel, piedra pómez o carbón vegetal. La actividad se ve incrementada cuando se adicionan pequeñas cantidades de promotores, como por ejemplo agentes alcalinos u óxido de aluminio, a los precursores del metal antes de su reducción. La reacción catalítica se lleva a cabo en fase líquida o en fase gas.

Otra patente del año 1950 se centra ya en la obtención de 2-feniletanol a partir de óxido de estireno, concretamente en la hidrogenación catalítica de óxido de estireno a bajas temperaturas (0-50 °C) y bajas presiones (6-15 atm) [32]. En estas condiciones los resultados no son del todo satisfactorios ya que se obtiene un bajo rendimiento hacia el producto de interés debido a la formación de cantidades importantes de etilbenceno y productos de polimerización. Para minimizar la formación de estos productos secundarios en 1958 se presenta un estudio donde la presencia de agua en el medio de reacción implica un aumento de rendimiento en la formación de 2-feniletanol gracias a la minimización de los subproductos de reacción [33]. Además, se observó que la adición al medio de pequeñas cantidades de sustancias alcalinas (hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, hidróxido de calcio, óxido de calcio, óxido de bario o hidróxido de bario) permite un mejor control de productos secundarios no deseados. El producto de la reacción no depende de la sustancia utilizada pero si del pH resultante (preferiblemente entre 7 y 8).

La acción positiva de las sustancias alcalinas sobre la actividad del catalizador se intenta explicar en el año 1973 por el grupo de Mitsui y colaboradores mediante un estudio de la influencia sobre la actividad de diferentes catalizadores al añadir disoluciones acuosas de NaOH como medio básico [34].

Con el catalizador Ni-Raney se obtienen etilbenceno y 2-feniletanol como productos mayoritarios. El esquema 7 muestra el mecanismo propuesto por Mitsui para esta reacción con este catalizador.

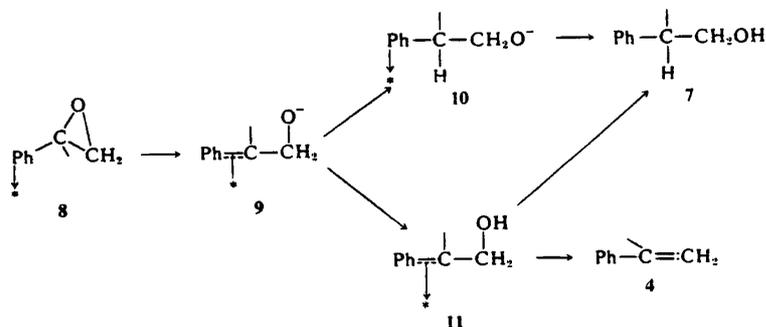
**Introducción**



Esquema 7. Mecanismo propuesto por Mitsui para la reacción de hidrogenación de óxido de estireno con el catalizador Ni-Raney.

La fuerte adsorción sobre el catalizador del oxígeno del epóxido o del grupo fenilo hacen aumentar la tensión del anillo del epóxido, formándose el radical (2) o el complejo π-benzilo (3), respectivamente. El radical (2) puede dar competitivamente estireno (4) o el complejo (3). La formación del radical (2) se desfavorece como consecuencia del envejecimiento del catalizador. Este hecho se confirma ya que al adicionar más cantidad de catalizador aumenta nuevamente la formación de productos desoxigenados. Además, la formación de etilbenceno aumenta al aumentar la presión de hidrógeno. La adición de hidróxido de sodio al medio de reacción hace disminuir la formación de etilbenceno por lo que se deduce que la presencia de hidróxido de sodio en el medio hace disminuir la adsorción del oxígeno del epóxido y favorece la formación del complejo π-benzilo (3).

Por contra, con catalizadores de paladio se obtiene selectivamente el 2-feniletanol sin detectar la presencia de productos desoxigenados. Esto indica que la hidrogenólisis del óxido de estireno tiene lugar mayoritariamente vía  $S_N2$  tal como se muestra en el esquema 8.



Esquema 8. Mecanismo propuesto por Mitsui para la reacción de hidrogenación de óxido de estireno con catalizadores de paladio.

En el año 1977 se publica una patente en la que se describe unas condiciones de hidrogenación del óxido de estireno que dan lugar a una baja formación de los productos no deseados que son los causantes de la desactivación del catalizador [35]. Para este fin, se utilizaron temperaturas y presiones de hidrógeno altas, dándose así, la rápida hidrogenación del óxido de estireno y minimizando la formación de subproductos. Los catalizadores utilizados son de níquel, paladio y platino. El pH de la reacción se mantuvo entre 7 y 8 y, la principal novedad que se presenta es el control de la concentración de óxido de estireno que se mantiene baja durante toda la reacción.

Una década posterior (1988) Yadav y colaboradores publicaron un trabajo en el que se estudió en profundidad la hidrogenación de óxido de estireno utilizando Pd/C o Ni-Raney como catalizador [36]. Así, se estudió el efecto del tipo y cantidad de catalizador, el efecto de la velocidad de agitación, de la presión y de la temperatura, así como el efecto de la concentración de reactivo.

En la misma línea de los estudios presentados hasta ahora, más recientemente, encontramos una patente en la que se describe la obtención de 2-feniletanol utilizando catalizadores de metales (Ni, Pd y Pt) soportados y en presencia de una base orgánica o inorgánica que actúa como promotor [37]. Las elevadas selectividades que se obtienen hacia el alcohol de interés (99.9 % de selectividad hacia el 2-feniletanol para conversiones de 99.5 %)

## Introducción

utilizando las condiciones de reacción más suaves (40-120 °C y 50-800 psig) encontradas hasta ese momento junto con la utilización de reactivos más respetuosos con el medio ambiente, hacen que esta patente sea de gran interés.

Mayoritariamente, todos los estudios encontrados en la literatura se han llevado a cabo en fase líquida. No obstante, recientemente se han publicado dos estudios realizados por nuestro grupo de investigación en el que la hidrogenación de óxido de estireno para la obtención selectiva de 2-feniletanol se ha realizado en fase gas [38,39] utilizando catalizadores de paladio y platino soportados en carbón activo, gamma-alúmina y magnesia. Se ha observado que utilizando un soporte ácido (carbón activo y alúmina) los productos mayoritarios son el fenil acetaldehído y el 1-feniletanol mientras que utilizando un soporte básico, el producto mayoritario es el 2-feniletanol, de acuerdo con los estudios publicados en fase líquida.

Hasta ahora, se ha visto que es posible controlar la selectividad por la adición de sustancias básicas al medio de reacción. Estas sustancias básicas condicionan la interacción del sustrato con los OH<sup>-</sup> de forma selectiva para la obtención del alcohol de interés (2-feniletanol). Siguiendo este modelo, Divakar y colaboradores publicaron un estudio en el que se muestra como la utilización de la β-ciclodextrina favorece la apertura de óxido de estireno con Ni-Raney, Pd/C y NaBH<sub>4</sub> [40]. La β-ciclodextrina es un promotor molecular con forma de cono semi-truncado y que presenta grupos OH<sup>-</sup> en su estructura permitiendo regular así, reacciones mediante la inclusión del sustrato en su interior. Esta inclusión del sustrato en la cavidad fue estudiada mediante espectroscopia UV-vis y RMN de <sup>13</sup>C y <sup>1</sup>H. La interacción propuesta se representa en la figura 3.

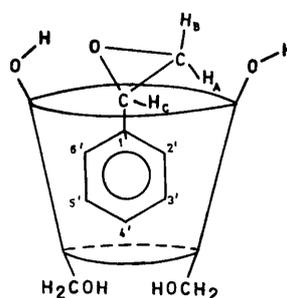
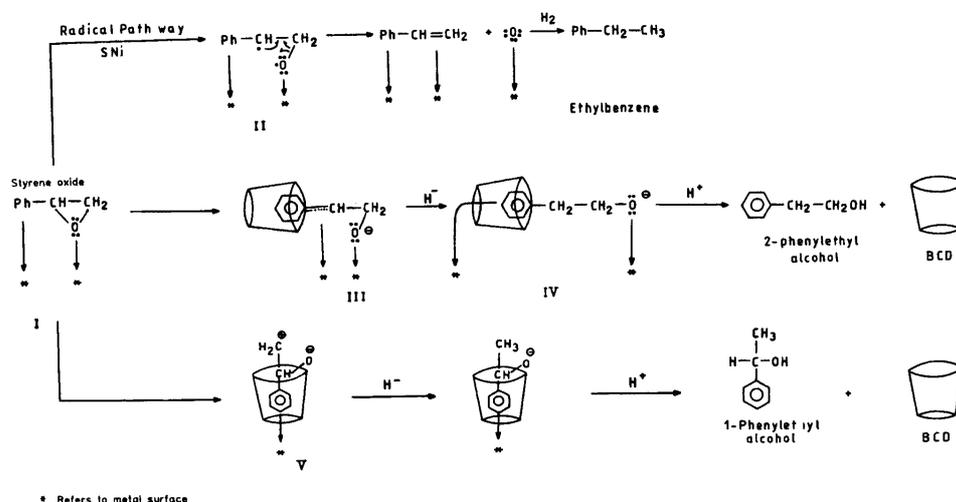


Figura 3. Colocación de óxido de estireno en el interior de la cavidad de la  $\beta$ -ciclodextrina.

A partir de esta interacción estos autores propusieron el siguiente mecanismo de reacción:



Esquema 9. Mecanismo de reacción propuesto con la utilización de la  $\beta$ -ciclodextrina.

La desoxigenación de óxido de estireno tiene lugar vía formación de estireno mediante  $\beta$ -eliminación por la fuerte adsorción del átomo de oxígeno y del grupo fenilo del óxido de estireno a la superficie metálica, para formar el radical II, de forma que pierde el átomo de oxígeno para dar estireno y, posteriormente etilbenceno. A medida que la reacción transcurre en presencia

de la  $\beta$ -ciclodextrina, la formación de este radical decrece por el envenenamiento del catalizador como se confirma por la ausencia de productos de reacción desoxigenados al aumentar las horas de reacción, debido a las variaciones producidas en el enlace carbono-metal (III-V). Así, la formación del complejo  $\pi$ -bencilo III puede dar el anión alcóxido IV con posterior formación de 2-feniletanol, mientras que el complejo V conduce hacia la formación de 1-feniletanol. Por lo tanto, la situación del óxido de estireno en la cavidad de la  $\beta$ -ciclodextrina nos condiciona la interacción entre el catalizador y el sustrato y, así, la obtención del correspondiente producto de reacción.

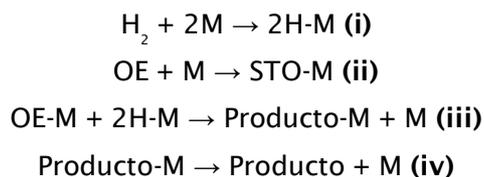
Otra forma de controlar la selectividad hacia el alcohol de interés podría ser la utilización de catalizadores que presenten selección en los diferentes productos dependiendo de su tamaño. Los catalizadores más ampliamente utilizados que presentan selectividad por tamaño son las zeolitas cuya estructura forma cavidades y/o canales que permiten inducir la selectividad por tamaño de reactivos, de productos o de intermedios de reacción. Las zeolitas son una clase de aluminosilicatos cristalinos basados en un esqueleto estructural aniónico rígido, con canales y cavidades bien definidas. Estas cavidades contienen cationes metálicos intercambiables ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , etc.) y pueden retener moléculas huésped eliminables y reemplazables (por ejemplo agua). La fórmula estructural de una zeolita se basa en la unidad de celda cristalográfica:  $(\text{M}^{n+})_{x/n}[(\text{AlO}_2)_x(\text{SiO}_2)_y]w\text{H}_2\text{O}$ , donde M es el catión intercambiable de valencia n generalmente del Grupo I o II. La relación Si/Al de la zeolita viene dada por la relación  $y/x$  mientras que w representa el agua que contiene la zeolita en el interior de los canales y/o cavidades.

Dimitrova y colaboradores propusieron la utilización de zeolitas con estructura en forma de canales tipo ZSM-5 ( $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3 = 38$ ) y ZSM-35 ( $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3 = 35$ ) con distintos grados de acidez para la apertura del epóxido de óxido de estireno en una solución de metanol [41]. Estas zeolitas se modificaron con cationes plata para poder estudiar la influencia del diferente grado de acidez sobre los productos de reacción obtenidos. También se

estudió la zeolita Beta ( $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3 = 36$ ) para ver la influencia de la variación de la estructura de los canales en la selectividad de reacción. Así los productos obtenidos con la zeolita Beta fueron el 1-feniletanol, con la ZSM-5 se obtuvo una mezcla de 1-feniletanol y 2-feniletanol y con la ZSM-35 se obtuvo como producto mayoritario el 2-feniletanol (70%). Con la ZSM-35 modificada con cationes plata se consiguieron cantidades similares de 2-feniletanol y ácido fenilacético. Un aumento de la acidez en el catalizador favorece la formación de fenilacetaldehído el cual reacciona rápidamente para formar el ácido correspondiente y el alcohol.

Más recientemente, Hölderich y colaboradores estudiaron la formación de 2-feniletanol partiendo de estireno, en presencia de zeolitas y radiación UV obteniéndose unas selectividades muy bajas hacia el alcohol deseado [42].

Si bien, como hemos visto anteriormente, se han realizado diversas propuestas sobre posibles mecanismos de reacción, los estudios sobre la cinética de la reacción de hidrogenación de óxido de estireno para la obtención de 2-feniletanol son posteriores, de forma que en el año 2003 se propone una ecuación cinética que corresponde al siguiente modelo cinético [43]:



El óxido de estireno (OE) se adsorbe en el centro activo (M) de la superficie catalítica y la adsorción de hidrógeno es disociativa. Así, la reacción en superficie (iii) es irreversible y constituye el paso determinante de la velocidad, mientras que los pasos (i) adsorción del hidrógeno y (ii) adsorción del óxido de estireno son equilibrios rápidos. La desorción del 2-feniletanol

**(iv)** es irreversible y muy rápida, lo cual es razonable ya que se ha encontrado una dependencia de orden 0 respecto a la concentración de producto.

Durante todos estos años se ha observado un progreso importante en los métodos de obtención de 2-feniletanol. No obstante, es necesario continuar investigando para conseguir catalizadores que sean más respetuosos con el medio ambiente y más resistentes a la desactivación. También, el hecho de que la adición de sustancias básicas al medio de reacción aumente la actividad del catalizador nos abre un camino hacia la investigación de catalizadores con propiedades básicas. Por último, también se ha mencionado el control de la selectividad hacia el alcohol de interés mediante la utilización de catalizadores que presenten selección para los diferentes productos dependiendo de su tamaño. Este hecho nos hace pensar en la modificación de zeolitas para la obtención selectiva de 2-feniletanol.