

**UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
INSTITUTO DE TECNOLOGÍA QUÍMICA  
(UPV-CSIC)**



**INSTITUTO DE  
TECNOLOGÍA  
QUÍMICA**



**CSIC**  
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



**UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA**

**TRANSFORMACIÓN DE BIOMASA EN  
PRODUCTOS DE QUÍMICA FINA:  
SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE ALTO  
INTERÉS COMO SURFACTANTES Y  
FÁRMACOS UTILIZANDO  
CATALIZADORES HETEROGÉNEOS**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por:

**SERGIO MARTÍNEZ SILVESTRE**

Dirigida por:

**Dra. SARA IBORRA CHORNET**

VALENCIA, Diciembre de 2015



# Agradecimientos

La presente tesis doctoral es el resultado de mucho esfuerzo, ilusión y tiempo, los cuáles no habrían servido de nada de no haber sido por la colaboración de un gran número de personas que de una u otra manera han sido fundamentales en su desarrollo y consecución.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Profesor Avelino Corma. Primero por creer en mí, aceptándome primero bajo su dirección gracias a una beca FPI, y segundo por ayudarme a conseguir un contrato de empresa en Solvay, lo que me trajo un sin número de enseñanzas, tanto personales como académicas. Le agradezco profundamente el gran apoyo intelectual, compartiendo conmigo generosamente cada idea que pudiera hacer de mi tesis un mejor trabajo, lo que fue un aporte invaluable no sólo al desarrollo de esta tesis, sino que también para mi desarrollo como investigador.

Del mismo modo quisiera agradecer a la Dra. Sara Iborra, directora de esta tesis, y también a la Dra. María José Climent, quienes fueron las primeras en emprender entusiasmadamente, junto conmigo, este proyecto doctoral. Sin su interés y confianza en mí cuando siendo alumno del máster de Química Sostenible, me plantearon este proyecto de investigación, esta tesis no hubiera sido posible. Además, les agradezco todo el tiempo invertido en lo personal, siempre apoyándome en momentos difíciles, escuchándome cada vez que fue necesario y enseñándome que las cosas son más sencillas de lo que aparentan.

Al Ministerio de Ciencia e Innovación Tecnológica por su ayuda en materia económica por concederme una ayuda predoctoral de Formación de Personal

Investigador (FPI-BES-2008-005003), así como al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y a la empresa Solvay por su posterior contratación.

A la Dra. Alexandra Velly por su inestimable ayuda en el presente trabajo y en mi formación hacia un buen investigador.

A Pablo Ramos por ser como es y en especial por ayudarme durante los primeros días de trabajo en el ITQ.

Gracias también a todos los profesionales de caracterización, taller, informática, administración y limpieza por toda su ayuda y disposición, sin la cual este trabajo de investigación habría sido imposible.

Agradecer también a los miembros del Servicio de Microscopía Electrónica por su colaboración durante mi sesiones de TEM, a José Antonio Gómez Tejedor del Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular por su ayuda en mis mediciones de tensión superficial y a los miembros del departamento de Estructura y Química de Nanomateriales de la Universidad de Cádiz por su ayuda para dilucidar las propiedades estructurales de los catalizadores de Au/CeO<sub>2</sub>.

En especial, muchísimas gracias a todos los compañeros que forman o han formado parte del ITQ durante todos estos años por hacer que cada día fuese un placer ir a trabajar. He pasado grandes momentos tanto trabajando como en excursiones, cenas... Eso sí, sin que se enfade nadie, me gustaría destacar de todos mis compañeros a Amparo, la cual es una de las personas con mejor corazón que creo que pueda existir, y a la que aprecio muchísimo y a Miguel y Javi los cuales se han convertido en dos grandísimos amigos que apuesto que siempre lo serán.

También a mis compañeros del Master de Química Sostenible del 2007/08 con el cual empezó todo y del cual recuerdo grandes momentos.

A todos los compañeros de fútbol 7 que año tras año hemos defendido el nombre del ITQ en la liga de la universidad.

A Juan Quílez Pardo, el cual ha sido el mejor profesor que jamás he tenido y el mayor responsable para que me haya dedicado a la Química.

A mis "amigos para siempre", quienes de una u otra manera siempre me han estado animando y dando confianza para alcanzar este proyecto.

A mi familia, por mostrarme su apoyo y orgullo en todo momento y por saber entender lo importante que era este proyecto para mí.

A mis sobrinos, por la alegría que me transmiten cada vez que paso un rato con ellos.

Y por supuesto a mi mujer Patricia, que sencillamente ha sido mi principal apoyo, mi equilibrio y quien más ha sufrido todos los sacrificios realizados.



*A mi mujer, a mi vida, a mi alma... Patricia*

*"Hasta el infinito y más allá"*





# Índice

<b>Introducción</b>	<b>1</b>
1. Desarrollo Sostenible	2
2. Química Verde	3
3. Química Fina	5
4. Catálisis Heterogénea	8
4.1. Zeolitas	10
4.2. Heteropoliácidos	19
4.3. Resinas de Intercambio Iónico	20
4.4. Compuestos de Nafion-Sílica	23
4.5. Carbones Sulfonados	23
4.6. Óxidos de Grafeno	24
4.7. Nanopartículas de Oro Soportadas	25
5. Procesos Multietapa	28
6. Biomasa	29
<b>Objetivos</b>	<b>37</b>

<b>Capítulo 1: Síntesis de Ésteres del Carbonato de Glicerol a partir de Glicerol</b>	<b>39</b>
<b>1.1. Introducción</b>	<b>39</b>
<b>1.1.1. Glicerol</b>	<b>39</b>
<b>1.1.2. Carbonato de Glicerol</b>	<b>42</b>
<b>1.1.3. Ésteres del Carbonato de Glicerol</b>	<b>45</b>
<b>1.2. Resultados y Discusión</b>	<b>48</b>
<b>1.2.1. Síntesis de Ésteres del Carbonato de Glicerol con Propiedades Surfactantes</b>	<b>48</b>
1.2.1.1. Estudio de la reacción de esterificación entre el carbonato de glicerol y el ácido hexanoico con diferentes catalizadores sólidos	48
1.2.1.2. Optimización de las condiciones de reacción	58
1.2.1.3. Optimización de la selectividad del éster	61
1.2.1.4. Influencia de la longitud de la cadena alcánica del ácido carboxílico	63
1.2.1.5. Estudio cinético de la reacción	65
1.2.1.6. Estabilidad y reusabilidad del catalizador Nafion SAC-13	74
<b>1.3. Conclusiones</b>	<b>79</b>
<b>1.4. Procedimientos Experimentales</b>	<b>81</b>
<b>1.4.1. Reactivos de partida y Catalizadores empleados</b>	<b>81</b>
<b>1.4.2. Caracterización de los Catalizadores</b>	<b>81</b>
<b>1.4.3. Seguimiento e Identificación de los Compuestos Obtenidos</b>	<b>83</b>
<b>1.4.4. Descripción de un Experimento General</b>	<b>86</b>

<b>Capítulo 2: Síntesis de Quinoxalinas y Bencimidazoilquinoxalinas a partir de Dioles procedentes de la Biomasa</b>	<b>89</b>
<b>2.1. Introducción</b>	<b>89</b>
<b>2.1.1. Quinoxalinas</b>	<b>89</b>
<b>2.1.2. Bencimidazoilquinoxalinas</b>	<b>93</b>
<b>2.1.3. Nanopartículas de Oro</b>	<b>95</b>
<b>2.2. Resultados y Discusión</b>	<b>99</b>
<b>2.2.1. Síntesis de Derivados Quinoxalina</b>	<b>99</b>
2.2.1.1. Síntesis de derivados quinoxalina a partir de o-fenilendiamina y dioles vecinales	99
2.2.1.2. Estudio de la actividad de diferentes catalizadores de oro soportados	102
2.2.1.3. Estudio de la estabilidad de los catalizadores Au/CeO <sub>2</sub> y Au/HT	106
2.2.1.4. Optimización de las condiciones de reacción	113
2.2.1.5. Síntesis de otros derivados quinoxalina	115
2.2.1.6. Síntesis de derivados quinoxalina a partir de compuestos 1,2-dinitrobenceno	119
<b>2.2.2. Síntesis de Derivados Bencimidazoilquinoxalina</b>	<b>120</b>
2.2.2.1. Síntesis de 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) a partir de o-fenilendiamina y glicerol utilizando Au/CeO <sub>2</sub> como catalizador	120
2.2.2.2. Síntesis de bencimidazoilquinoxalinas sustituidas	124
2.2.2.3. Síntesis de bencimidazoilquinoxalinas con diferentes sustituyentes en cada anillo aromático	127
2.2.2.4. Estabilidad y reusabilidad del catalizador Au/CeO <sub>2</sub> en la síntesis de bencimidazoilquinoxalinas	134
<b>2.3. Conclusiones</b>	<b>136</b>
<b>2.4. Procedimientos Experimentales</b>	<b>139</b>

<b>2.4.1. Reactivos de partida y Catalizadores empleados</b>	<b>139</b>
<b>2.4.2. Caracterización de los Catalizadores</b>	<b>141</b>
<b>2.4.3. Seguimiento e Identificación de los Compuestos Obtenidos</b>	<b>141</b>
<b>2.4.4. Descripción de un Experimento General</b>	<b>151</b>
2.4.4.1. Síntesis de compuestos quinoxalina	151
2.4.4.2. Síntesis de compuestos bencimidazolquinoxalina con los mismos sustituyentes en cada anillo aromático	152
2.4.4.3. Síntesis de compuestos bencimidazolquinoxalina con diferentes sustituyentes en cada anillo aromático	153
<b>Capítulo 3: Síntesis de Alquilglucósidos a partir de celulosa</b>	<b>155</b>
<b>3.1. Introducción</b>	<b>155</b>
<b>3.2. Resultados y Discusión</b>	<b>160</b>
<b>3.2.1. Estudio de la Reacción de Transacetalización entre <math>\alpha</math>-Metilglucósido y Octanol</b>	<b>161</b>
<b>3.2.2. Estudio de la Reacción de Metanólisis de la Celulosa</b>	<b>163</b>
3.2.2.1. Reutilización de los catalizadores más activos	166
3.2.2.2. Influencia del contenido de grupos sulfónicos del catalizador C-SO <sub>3</sub> H	170
3.2.2.3. Influencia de la temperatura	171
<b>3.3. Proceso Multietapa para producir Alquilglucósidos de Cadena Larga a partir de Celulosa empleando C-SO<sub>3</sub>H como Catalizador</b>	<b>172</b>
<b>3.4. Estabilidad del Catalizador C-SO<sub>3</sub>H</b>	<b>175</b>
<b>3.5. Conclusiones</b>	<b>177</b>

<b>3.6. Procedimientos Experimentales</b>	<b>178</b>
<b>3.6.1. Reactivos de partida y Catalizadores empleados</b>	<b>178</b>
<b>3.6.2. Caracterización de los Catalizadores</b>	<b>181</b>
<b>3.6.3. Seguimiento e Identificación de los Compuestos Obtenidos</b>	<b>183</b>
<b>3.6.4. Descripción de un Experimento General</b>	<b>184</b>
3.6.4.1. Reacción de transacetalización entre $\alpha$ -metilglucósido y n-octanol	184
3.6.4.2. Reacción de metanólisis de la celulosa	184
3.6.4.3. Síntesis de $\alpha,\beta$ -octilglucósidos a partir de celulosa empleando C-SO <sub>3</sub> H como catalizador	185
<b>Conclusiones Generales</b>	<b>187</b>
<b>Referencias Bibliográficas</b>	<b>191</b>
<b>Anexos</b>	<b>215</b>
<b>I. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear</b>	<b>216</b>
<b>II. Imágenes de TEM y HAADF-STEM</b>	<b>262</b>
<b>III. Lista de Acrónimos y Abreviaturas</b>	<b>274</b>
<b>Resumen, Resum, Abstract</b>	<b>277</b>
<b>Publicaciones</b>	<b>287</b>









# Introducción

La industria química se encarga de transformar las materias primas, naturales o sintéticas, en otros compuestos de mayor interés como por ejemplo: antibióticos y medicinas, plásticos, combustibles, productos agroquímicos como fertilizantes y plaguicidas, fibras sintéticas como el nailon y el poliéster, surfactantes... No obstante, durante mucho tiempo la generación de estos productos químicos no ha tenido en cuenta los problemas medioambientales que su proceso de producción podía conllevar, y por ello, la industria química ha pasado de ser considerada como la proveedora de confort e innovaciones, a ser vista como la principal responsable de contaminar el planeta, ya que se trata de la industria que libera la mayor cantidad y variedad de sustancias tóxicas al medio ambiente. Sin embargo, es la misma industria química la única que puede a su vez, solucionar dichos problemas medioambientales.

Históricamente, las primeras estrategias destinadas a controlar la contaminación, consistían en la dilución de los diferentes contaminantes presentes en efluentes y/o residuos hasta llegar a las concentraciones exigidas por la legislación. Sin embargo, con el tiempo se comprobó que esta metodología no era efectiva y se empezó a tratar los efluentes y residuos. Originariamente estos tratamientos consistían en la eliminación de los contaminantes en residuos y/o efluentes sin modificar el proceso por el cual eran generados, lo cual conlleva costes adicionales del

proceso que en algunos casos eran muy importantes, y por ello las empresas normalmente limitan sus acciones destinadas a controlar los problemas ambientales mediante este método a las mínimas exigidas por la legislación. En consecuencia resulta evidente que una mejor estrategia para evitar la generación de contaminantes es el desarrollo de procesos sintéticos alternativos que eviten o minimicen la formación de contaminantes a la par que sean económicamente viables.

## **1. Desarrollo Sostenible**

Bajo este contexto, en 1987 comienza a darse forma a lo que hoy en día conocemos como química sostenible. Durante la Comisión Mundial sobre Medio Ambiente y Desarrollo se presentó un documento elaborado por distintas naciones denominado “Our Common Future” (Informe Bruntland, WCED, 1987),<sup>[1]</sup> en el cual se empleó por primera vez el término desarrollo sostenible (o desarrollo sustentable), definido como aquel que satisface las necesidades actuales sin poner en peligro la capacidad de las generaciones futuras de satisfacer sus propias necesidades. Años más tarde, en la Cumbre de la Tierra celebrada en Río de Janeiro en 1992<sup>[2]</sup> el término “desarrollo sostenible” logró una gran difusión y a partir de esta fecha, los distintos países fueron integrándolo en sus agendas medioambientales. Además, en dicha conferencia se alcanzó el acuerdo sobre la Convención Marco de las Naciones Unidas sobre el Cambio Climático, que más tarde conduciría al Protocolo de Kioto sobre el cambio climático. Posteriormente, en la Cumbre de Johannesburgo de 2002, se estableció que la comunidad científica, además de continuar identificando los problemas ambientales y de recursos, debía establecer líneas de investigación que se acerquen, en la medida de lo posible, al desarrollo sostenible, ya que hasta el momento, el trabajo científico había estado mucho más direccionado hacia la parte del “desarrollo” que hacia la parte “ambiental”.<sup>[3]</sup>

Cabe destacar que aunque la mención es general para todos los ámbitos científicos, resulta evidente que la química tiene un papel muy importante en la sostenibilidad y en parte debe liderar la evolución hacia una civilización sostenible en la búsqueda de un equilibrio entre el crecimiento y la competitividad de la industria y el cuidado del medio ambiente.

## 2. Química Verde

Los alquimistas de antaño tenían como objetivo transformar cualquier metal en oro mientras que en la actualidad, los químicos tenemos un objetivo totalmente diferente aunque no menos valioso como es el de lograr que los procesos químicos dejen de generar residuos contaminantes. Bajo este contexto el término química verde, también denominado química sostenible, se refiere al diseño de productos y procesos químicos que reduzcan o eliminen la producción y el uso de sustancias peligrosas para los materiales, las personas y el medio ambiente.<sup>[4-6]</sup> Es decir, en la actualidad los químicos tenemos la responsabilidad profesional de servir al interés público, al bienestar y al avance del conocimiento científico, preocuparse de la salud y el bienestar de sus compañeros, consumidores y la comunidad, comprender y anticiparse a las consecuencias medioambientales de su trabajo, evitar la polución y proteger el medioambiente.<sup>[9]</sup>

El término química verde fue propuesto originalmente por los profesores P. Anastas y J.C. Warner en el libro "Green Chemistry: Theory and Practice".<sup>[7]</sup> En él se incluyen doce principios que hoy por hoy son la guía a seguir para conseguir el equilibrio necesario en los ámbitos medioambiental, económico y social:

1. *Prevención*: Es preferible evitar la producción de un residuo que tratar de limpiarlo una vez que se haya formado.

2. *Economía atómica*: Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que incorporen al máximo, en el producto final, todos los materiales usados durante el proceso, minimizando la formación de subproductos.

3. *Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida*: Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.

4. *Generar productos eficaces pero no tóxicos*: Los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan la eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad.

5. *Reducir el uso de sustancias auxiliares*: Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles (disolventes, reactivos para llevar a cabo separaciones, etc.) y en el caso de que se utilicen que sean lo más inocuos posible.

6. *Disminuir el consumo energético*: Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose todo lo posible. Se intentará llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambientes.

7. *Utilización de materias primas renovables*: La materia prima ha de ser preferiblemente renovable en vez de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.

8. *Evitar la derivatización innecesaria*: Se evitará, en lo posible, la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).

9. *Generar productos biodegradables*: Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente, sino que se transformen en productos de degradación inocuos.

10. *Desarrollar metodologías analíticas para la monitorización en tiempo real*: Las metodologías analíticas serán desarrolladas para permitir una monitorización y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.

11. *Minimizar el potencial de accidentes químicos*: Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el riesgo de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

12. *Empleo de métodos catalíticos*: Se emplearán catalizadores eficientes, selectivos y reutilizables en la medida de lo posible, en lugar de reactivos estequiométricos.

En resumen, el desarrollo de procesos bajo los principios de la Química Verde conlleva una reducción de los productos de desecho, del tratamiento de éstos así como de su almacenamiento y por tanto una reducción de gastos. También evitándose el uso de disolventes o reactivos intermedios lo cual aumenta la eficiencia material de los procesos a la vez que también los hace menos costosos.<sup>[8]</sup> Por su parte, el empleo de catalizadores ofrece una disminución de la energía necesaria para llevar a cabo el proceso, lo cual supone una reducción de coste de los procesos industriales.

Tras la promulgación de la Ley de Prevención de la Contaminación de 1990 en Estados Unidos, en la cual se instituyó una política nacional para la prevención y reducción de la contaminación en la fuente productora, se empezó a implantar el

concepto de que es mejor prevenir que remediar. Desde entonces, la Química Verde ha crecido a nivel internacional de un modo sostenido, con la creación de organismos, redes, instituciones, revistas y programas educativos relacionados con la misma.

Muchas disciplinas químicas ya están adoptando los principios que establece la Química Sostenible. La química fina, por ejemplo, centra sus investigaciones en el desarrollo de métodos de síntesis más sostenibles, que incluyen desde la fabricación de productos farmacéuticos hasta la producción de tintes. La química organometálica e inorgánica incluye las aproximaciones de la Química Verde en la fabricación de nuevos catalizadores y sistemas de energía. La química de los polímeros ha introducido nuevos materiales, secuencias sintéticas y métodos de procesamiento que han sido desarrollados siguiendo procedimientos que se englobaban también dentro de la Química Verde.<sup>[10]</sup>

### 3. Química Fina

La Química Fina se podría definir como el área que engloba la producción de compuestos químicos de alto valor añadido, normalmente orgánicos, con estructuras complejas, polifuncionales, que suelen contener heteroátomos (O, S, N, P, etc.), que se producen en volúmenes limitados 20-400 Tm·año<sup>-1</sup> y a precios relativamente altos.

**Tabla 1: Comparativa de los productos de Química Fina frente a los productos a gran escala**

	Productos de Química Fina	Productos a gran escala
Producción Anual (Tm)	10 <sup>2</sup> -10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>6</sup>
Precio (\$·Kg <sup>-1</sup> )	10-100	1-10
Tiempo de I+D (años)	0-6	5-10
Ganancias (millones \$)	1-10	50-500

A modo comparativo, tal y como se observa en la Tabla 1, los productos derivados de la industria de la Química Fina difieren considerablemente de aquellos producidos a gran escala tanto en sus precios relativos como en el nivel de producción. Además, los tiempos de vida media en el mercado suelen ser relativamente cortos para los primeros mientras que los productos a gran escala presentan una media entre 20 y 50 años.<sup>[11]</sup> Sin embargo, tanto los tiempos como el

coste total de la investigación y desarrollo para los productos de Química Fina suelen ser bastante menores, lo cual les otorga una gran ventaja competitiva.

Desde 1980, muchas industrias químicas del mundo han orientado su investigación hacia este tipo de productos más especializados, y en la actualidad se estima que su producción mundial asciende a los 85 mil millones de dólares.<sup>[12,13]</sup> Los productos de Química Fina poseen aplicaciones en diferentes sectores de la industria química, como por ejemplo: pinturas, aromas, perfumes, cosméticos, antioxidantes, inhibidores de la corrosión, pesticidas, colorantes y pigmentos, tensoactivos, fármacos, intermedios y productos de reacción, aditivos alimentarios, etc.

En cuanto a su fabricación, los productos de Química Fina generalmente presentan las siguientes características:<sup>[14]</sup>

- Síntesis largas con múltiples etapas (desde 5 a 10 etapas según productos).
- Producción de moléculas orgánicas de estabilidad limitada (isómeros, moléculas funcionalizadas).
- Generación de productos de corta vida media (no suelen perdurar más de 20 años en mercado).
- Síntesis realizadas en disolución, a presión ambiente y temperaturas bajas. Se suele trabajar en reactores discontinuos con volúmenes relativamente pequeños (0.5-10 m<sup>3</sup>).
- Síntesis de productos finales con una pureza extremadamente alta.
- Alto valor añadido de los productos finales para lograr justificar los altos costes del proceso de producción.
- Generación de grandes cantidades de subproductos que deben ser tratados o reciclados si es posible.

Dado que la generación de abundantes cantidades de residuos caracteriza la producción de productos de Química Fina, es importante conocer diversos medidores de evaluación del impacto ambiental de los procesos de fabricación. En este sentido, a finales de 1980 Sheldon introdujo el concepto del factor E,<sup>[15]</sup> el cual da una estimación de la proporción de residuos en el producto deseado (Ecuación 1).

$$\text{Factor E} = \frac{m_{\text{subproductos}}}{m_{\text{productos}}}$$

**Ecuación 1. Fórmula para hallar el factor E**

Para calcular el factor E, el rendimiento químico, reactivos, disolvente pérdidas, todas las ayudas de proceso, e incluso el consumo de energía son tomados en cuenta, mientras que se obvia la cantidad de agua utilizada durante el proceso ya que su inclusión podría dar lugar a factores E excepcionalmente altos en muchos casos, y por consiguiente dificultaría el poder hacer comparaciones significativas entre diferentes procesos. En la Tabla 2 se muestran los diferentes valores de factor E para diversos tipos de industria química, observándose que las industrias farmacéuticas y las de la Química Fina son las que conllevan la generación de una mayor cantidad de productos secundarios. Esto se debe a que en este tipo de procesos son necesarios varios pasos de síntesis (no siempre con rendimientos cuantitativos), se emplean en muchas ocasiones un exceso de reactivos, y a que varias etapas de purificación son necesarias para el aislamiento del producto final. De todos modos, cabe destacar que pese a que el factor E de los productos a gran escala y de los derivados de la refinería es mucho menor, dado que este tipo de productos se realiza en volúmenes extraordinariamente altos, la cantidad de los residuos derivados de su síntesis sigue siendo considerablemente superior en valor absoluto a los generados por la síntesis de productos de Química Fina y farmacéuticos.

**Tabla 2: El factor E en las diversas industrias químicas**

Industria	Volumen de Producción (Tm)	Factor E (masa <sub>subproductos</sub> / masa <sub>productos</sub> )
Refinería	$10^6$ - $10^8$	~ 0.1
Productos a gran escala	$10^4$ - $10^6$	1-5
Química Fina	$10^2$ - $10^4$	5-50
Farmacéutica	$10$ - $10^3$	25-100

Por otra parte, dado que no sólo es importante considerar la cantidad de subproductos generados, sino que también el tipo, la naturaleza y el grado de toxicidad tanto de los reactivos empleados como de los residuos, resulta más aproximado utilizar el factor medioambiental EQ (en muchos casos traducido como ECU),<sup>[16]</sup> el cual resulta de multiplicar el factor E por un valor arbitrario Q propio del compuesto y definido en función de su agresividad hacia el medio ambiente (Ecuación 2).

$$EQ = \frac{m_{\text{subproductos}}}{m_{\text{productos}}} \cdot Q(\text{grado de agresividad medioambiental})$$

**Ecuación 2. Fórmula para hallar el factor medioambiental EQ**

Por último, otro concepto muy utilizado para medir la sostenibilidad de un proceso sintético es el denominado economía atómica,<sup>[17]</sup> el cual aporta una información cuantitativa respecto a la cantidad de átomos presentes en los reactivos que finalizan en los compuestos producidos durante la reacción química (Ecuación 3).

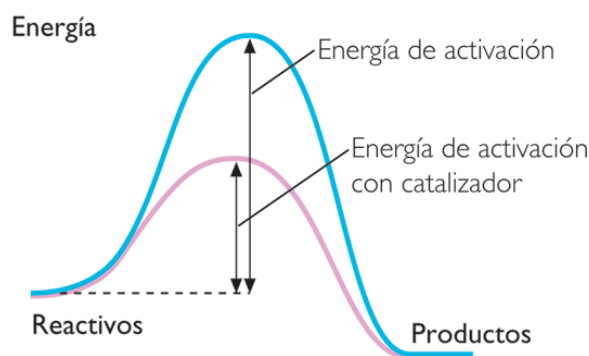
$$\text{Economía Atómica} = \frac{Mr_{\text{Producto deseado}}}{Mr_{\text{Productos totales}}}$$

**Ecuación 3. Fórmula para hallar la economía atómica**

#### 4. Catálisis Heterogénea

Tal y como hemos visto anteriormente, la Química Verde considera a la catálisis como una de las herramientas más importantes para la consecución procesos más sostenibles.<sup>[18]</sup> Un catalizador se define como la sustancia capaz de aumentar la velocidad de reacción sin ser consumida durante el proceso. La velocidad reacción, depende de diversos factores tales como la concentración de reactivos presentes en el medio de reacción, la temperatura a la que se lleva a cabo el proceso o el tipo de disolvente, sin embargo, mediante el uso de un catalizador también es posible modificar dicha velocidad de reacción ya que su presencia rebaja la energía de activación de la reacción provocando una disminución del consumo energético, un aumento de la selectividad, permitiendo la posibilidad de llevar a cabo reacciones que en ausencia de catalizador no serían viables, o incluso permitiendo reducir el número de pasos de un proceso... y todo ello sin modificar el valor de la constante de equilibrio (ver Figura 1). Es por ello que la catálisis juega un importante papel en la reducción o eliminación de residuos en los procesos químicos, y por tanto resulta particularmente importante para la producción de productos de química fina, los cuales como ya hemos comentado anteriormente, presentan factores E especialmente altos.





**Figura 1. Perfil de energía de una reacción exotérmica en ausencia (■) y en presencia de un catalizador (■)**

En función de las condiciones en las que se lleva la reacción, se puede diferenciar entre catálisis homogénea o heterogénea. En la catálisis homogénea, dado que el catalizador está disuelto en el medio de la reacción, normalmente la actividad catalítica es mayor y en consecuencia es posible trabajar bajo condiciones de reacción más suaves. No obstante, el uso de catalizadores solubles presenta diversas desventajas entre las que destacan los problemas asociados al manejo y a la seguridad, dificultad para su recuperación y reutilización, etapas adicionales o mayor generación de subproductos. Sírvase como ejemplo el uso de ácidos minerales, los cuales debido a su corrosividad requieren una o varias etapas para su neutralización y eliminación. Además, durante estas etapas normalmente se modifica el catalizador, resultando inviable su reuso, y produciendo adicionales residuos correspondientes a las sales inorgánicas disueltas en agua, que además, pueden resultar tóxicas o dañinas para el medio ambiente o incluso pueden contaminar el producto obtenido.

Es por ello que, a la hora de diseñar procesos verdes y sostenibles con el entorno, el uso de la catálisis heterogénea presenta un mayor interés dentro de la industria química debido al gran número de ventajas frente a los catalizadores homogéneos que se enumeran a continuación:<sup>[19-25]</sup>

- Manejo cómodo y seguro, sin problemas de corrosión.
- Sencilla separación, recuperación del catalizador siendo posible su reuso o su regeneración
- Ausencia de vertidos contaminantes.

- Posibilidad de diseñar un catalizador a medida en función de las necesidades de una reacción concreta (control del número de centros activos, distribución de su fuerza ácida o básica y selectividad de forma, etc.).
- Posibilidad de diseñar catalizadores multifuncionales que permitan que el mismo catalizador pueda llevar a cabo diferentes etapas en un mismo sistema de reacción bajo las mismas condiciones de reacción (procesos multietapa), disminuyendo así el tiempo de funcionamiento y la cantidad de residuos producidos ya que se evita el aislamiento y la purificación de los compuestos intermedios.

No obstante, pese a las innumerables ventajas que los catalizadores heterogéneos poseen, los catalizadores homogéneos, orgánicos e inorgánicos, tales como los ácidos sulfúrico, clorhídrico, fosfórico, fluorhídrico, perclórico, *p*-toluenosulfónico, o fluoroalquil sulfónicos, o las bases como NaOH, KOH o NH<sub>3</sub> siguen siendo los catalizadores más utilizados para la producción de productos químicos, refinación de petróleo, etc.<sup>[26,27]</sup> Esto se debe principalmente al mayor coste de los catalizadores heterogéneos frente a los homogéneos. Sin embargo, cada vez las regulaciones medioambientales son más estrictas lo cual unido a que cada vez se desarrollan catalizadores más eficientes, más selectivos, más benignos con el medio ambiente y más estables hace que el uso de catalizadores sólidos resulte cada vez más interesante desde el punto de vista económico.<sup>[28]</sup>

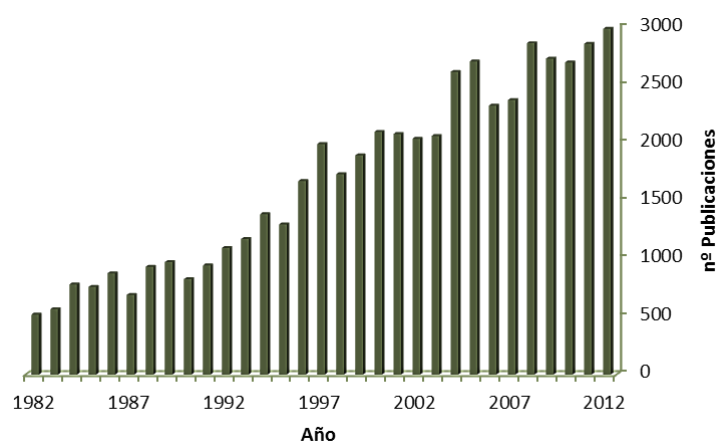
A continuación se describen los catalizadores heterogéneos con interés para la síntesis de productos en la industria de la química fina empleados durante el desarrollo de esta tesis.

#### **4.1. Zeolitas**

Desde hace algunas décadas, las investigaciones sobre zeolitas se han incrementado de manera importante, como lo demuestran los artículos, patentes y libros que sobre ellas se publican anualmente (Figura 2).

Las zeolitas pertenecen a la familia de los tectosilicatos y son aluminosilicatos cristalinos de composición variable formadas por una red de tetraedros de [SiO<sub>4</sub>]<sup>4-</sup> y [AlO<sub>4</sub>]<sup>5-</sup> conectados unos con otros por las esquinas mediante átomos de oxígeno.<sup>[29-31]</sup> Estas unidades tetraédricas constituyen las unidades estructurales primarias que, al

unirse, adoptan la forma de distintos poliedros, formándose así las unidades estructurales secundarias o SBU's (Secondary Building Units),<sup>[32]</sup> cuya combinación da lugar a una distribución regular de poros y/o cavidades de dimensiones moleculares en las cuales se encuentran los cationes de compensación, moléculas de agua u otros adsorbatos y sales. Este tipo de estructura microscópica hace que las zeolitas presenten una gran superficie interna entre 500 y 1000 m<sup>2</sup>·g<sup>-1</sup>.



**Figura 2. Evolución del número de publicaciones sobre zeolitas en los últimos 30 años. Datos extraídos de Scopus**

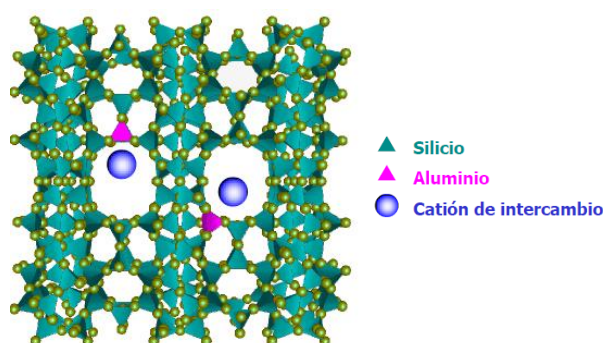
La microporosidad de estos sólidos es abierta y su estructura permite la transferencia de materia entre el espacio intracristalino y el medio que lo rodea. Esta transferencia está limitada por el diámetro de los poros de la zeolita, ya que sólo pueden ingresar o salir del espacio intracristalino aquellas moléculas cuyas dimensiones sean inferiores a un cierto valor, el cual varía de una zeolita a otra. Esta propiedad en ocasiones permite además discernir entre unas moléculas y otras logrando aumentar la selectividad hacia un producto deseado.<sup>[33]</sup>

La composición química de una zeolita se puede representar mediante la fórmula general  $M_{x/n}^{n+}(Al_xSiO_{2(x+y)})^x \cdot zH_2O$ , donde M representa los cationes, en general metálicos del grupo de los alcalinos o alcalino-térreos u orgánicos como  $NH_4^+$ . La relación y/x puede estar comprendida entre 2 e infinito.<sup>[34]</sup>

Pese a que este tipo de silicato se encuentra ampliamente distribuido a lo largo de la corteza terrestre y existen más de 50 zeolitas naturales, la mayor parte de las

estructuras conocidas han sido sintetizadas en laboratorio. En este sentido, estos materiales pueden clasificarse en función de criterios cristalográficos teniendo en cuenta la naturaleza de la estructura de su celda unidad.<sup>[35]</sup> Otra clasificación posible es tomando en cuenta el tamaño de los microporos y su topología pudiendo clasificar las zeolitas de este modo como mono, di o tridireccionales y de poro pequeño, medio, grande o extragrande. Existe una base de datos en internet: <http://www.iza-structure.org/databases/> con información sobre 179 zeolitas distintas. Cabe destacar también que por causas estéricas normalmente zeolitas de poro medio o superior son las más útiles para la generación de moléculas orgánicas con interés en procesos de Química Fina.

La composición química de las zeolitas puede variarse modificando la naturaleza de la red, introduciendo iones tales como Al, B, Ga, Fe, Sn, Ge etc. Desde el punto de vista de la acidez y de la estabilidad de la red, resultan especialmente interesantes las zeolitas de Si y Al ya que la sustitución isomórfica de un átomo de silicio por un átomo de aluminio crea un exceso de carga negativa en la red que requiere la compensación con cationes en el espacio intracristalino (ver Figura 3).



**Figura 3. Ejemplo de estructura zeolítica resultante al producirse el intercambio isomórfico de átomos de Si por átomos de Al**

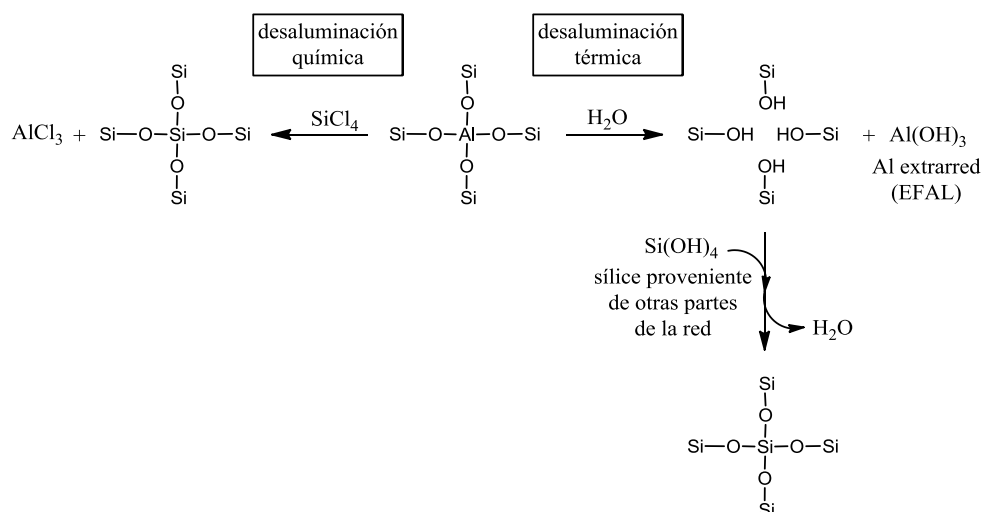
De este modo, la naturaleza iónica del enlace formado entre el catión de compensación y la red, permite el intercambio de este por otro catión orgánico o inorgánico sin que la estructura cristalina sea alterada. Un ejemplo relevante es el intercambio de iones alcalinos ( $\text{Na}^+$ ) por  $\text{NH}_4^+$ , que tras la calcinación de la zeolita da lugar a la eliminación de  $\text{NH}_3$  y la formación de  $\text{H}^+$  ligados a la estructura, obteniéndose de esta forma una zeolita con propiedades ácidas.

La relación Si/Al en una zeolita resulta ser otro parámetro importante, ya que en función de la misma se determina el contenido total de cargas negativas en la red y, por lo tanto también la de cationes. Además, la densidad de átomos de Al en el interior de los microporos define una mayor o menor polaridad de los espacios intracristalinos haciendo posible controlar la hidrofobicidad-hidrofilicidad del material. En general, la hidrofobicidad aumenta a medida que disminuye el contenido de Al en la red. Del mismo modo se ha establecido que la estabilidad térmica y química aumenta con la desaluminización de la zeolita.

La composición química próxima a un centro ácido asociado a los Al de la red es uno de los factores que más afectan a la fortaleza de los mismos. Los centros ácidos Brønsted están relacionados a los protones que pertenecen a las estructuras puente Al(OH)Si, y la fuerza ácida de cada uno de ellos depende de la composición de las sucesivas esferas de coordinación,<sup>[36]</sup> siendo la fortaleza de dicho centro ácido mayor a medida que disminuye el número de átomos de aluminio presentes en su segunda esfera de coordinación.<sup>[37]</sup> Debido a este hecho, existe una estrecha relación entre la relación Si/Al de la zeolita y la magnitud de su fuerza ácida. Así, una disminución de Al de red produce materiales con un menor número de centros ácidos totales pero de mayor fuerza ácida.

Además, de la acidez tipo Brønsted, las zeolitas también pueden presentar acidez tipo Lewis debida a la presencia de Al "extrarred" (EFAL) en forma de polialuminatos oligoméricos, los cuales se forman por desaluminización de la zeolita mediante un tratamiento térmico o químico. Existen dos métodos para llevar a cabo esta desaluminización: uno en el que se modifica la estructura inicial de la zeolita y otro en el que ésta permanece inalterada (ver Esquema 1). En el primero de ellos se elimina el aluminio que forma parte de la red con vapor de agua y a alta temperatura. Se genera así aluminio extrarred que no genera centros ácidos tipo Brønsted, si no centros con acidez Lewis. Además, se crean mesoporos secundarios debido a las altas temperaturas, que rompen la estructura inicial de la red. Estas especies EFAL también influyen en la fuerza ácida de los centros Brønsted aumentándola por efectos de polarización.<sup>[38-40]</sup> La otra forma de desaluminizar una zeolita es mediante un proceso químico. Sin embargo, en este último caso no se genera aluminio extrarred ni se genera mesoporosidad aunque sí que se mejora la estabilidad de la zeolita al aumentar la relación Si/Al.<sup>[41]</sup> La acidez de las zeolitas, tanto de tipo Lewis como

Brønsted, puede ser cuantificada mediante espectroscopía infrarroja de la adsorción de piridina sobre cada tipo de centro.<sup>[42]</sup>



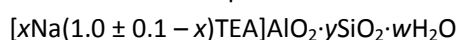
Esquema 1. Estrategias posibles para llevar a cabo la desaluminación zeolítica

Todas estas propiedades presentan a las zeolitas como materiales muy interesantes para usos como:

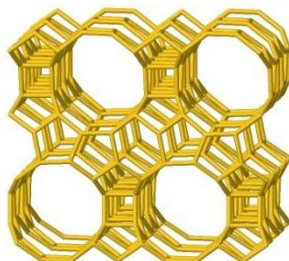
- Tamices moleculares, gracias a la variedad en el tamaño de sus canales y a sus propiedades hidrófobas/hidrófilas.
- Intercambiadores iónicos, gracias a la presencia de cationes de compensación.
- Catalizadores heterogéneos versátiles, ya que dependiendo de su estructura es posible ajustar la cantidad y fuerza de sus centros ácidos. Además, la estabilidad térmica de las estructuras cristalinas permite su aplicación en procesos que se llevan a cabo a altas temperaturas, como es el caso del craqueo catalítico<sup>[43]</sup> permitiendo, además, su regeneración bajo severas condiciones hidrotérmicas.

Tal y como se ha comentado existen muchos tipos de zeolitas en función de su tamaño de poro, de su sistema de canales o de su estructura. En este trabajo hemos utilizado:

*Zeolita Beta.* Presenta una estructura tipo BEA y presenta dos tipos de canales diferentes delimitados por anillos de 12 miembros que se cruzan entre sí<sup>[44]</sup> (Figura 4). Las dimensiones de los poros de una zeolita Beta son 6.5 x 7.6 Å, encontrándose los canales de mayor tamaño en una sola dimensión y los más pequeños en las otras dos dimensiones del espacio.<sup>[45]</sup> La fórmula empírica de una zeolita Beta sin calcinar es:



donde  $x$  es al menos 1,  $y$  es mayor de 5 pero menor de 100,  $w$  es aproximadamente 4 y TEA representa al catión tetraetilamonio, pues la zeolita Beta se forma por cristalización de una mezcla de reacción que contiene a este ion. El catión tetraetilamonio es un ion orgánico cuya función es la de actuar como agente director de estructura en la síntesis. Ésta puede realizarse en un medio que contenga iones fluoruro ( $\text{F}^-$ ) o en medios que contengan aniones hidroxilo ( $\text{OH}^-$ ) como mineralizadores. Ambas síntesis pueden llevarse a cabo en presencia o en ausencia de aluminio, por lo que es posible obtener cuatro tipos diferentes de zeolitas Beta: con y sin aluminio sintetizadas en medio básico,  $\text{OH}^-$ , o en medio fluoruro,  $\text{F}^-$ .



**Figura 4. Estructura de una zeolita Beta**

Con ambos métodos se obtienen zeolitas con diferente grado de polaridad. Esta diferencia viene dada por la relación Si/Al y por la concentración de enlaces Si-OH presentes en la superficie de la red tridimensional, de modo que, una zeolita Beta formada por pura sílice (únicamente formada por tetraedros  $\text{SiO}_4$ ) sintetizada en medio fluoruro es un material completamente hidrófobo debido a los pocos defectos que presenta y, por tanto, pocos grupos SiOH. En cambio, la incorporación de otro tipo de metales en su estructura puede aumentar su hidrofiliidad, como por ejemplo los metales con valencia tres, ya que entonces se generan cargas negativas en la red. Lo mismo ocurre cuando la síntesis se lleva a cabo en medio alcalino, pues en este caso el material contiene más grupos SiOH.

Existe la posibilidad de sintetizar las zeolitas Beta en ausencia prácticamente de aluminio. De esta forma se obtienen materiales con una relación Si/Al extremadamente alta que puede alcanzar valores superiores a 150.

Al finalizar la síntesis, las zeolitas Beta deben ser calcinadas a 580 °C. Tras este proceso, las muestras obtenidas en medio  $F^-$  mantienen su cristalinidad mejor que las sintetizadas en medio básico después de realizar este tratamiento. Esto se debe a que las muestras sintetizadas en medio  $F^-$  producen normalmente mayores tamaños de cristal, característica que ha sido atribuida al mayor poder mineralizador del anión  $F^-$  en comparación al  $OH^-$ , causando una menor saturación y menores velocidades de nucleación. El tamaño de cristal es también un parámetro importante en catálisis y, cuando existen problemas de difusión es conveniente usar un tamaño de cristal menor. El volumen de microporo también es menor para mayores contenidos de aluminio, característica que puede ser debida a la disminución en la cristalinidad tras la calcinación.<sup>[44]</sup>

*Zeolita Y.* Presenta una estructura tipo faujasita (FAU, ver Figura 5) con redes tridimensionales delimitadas por anillos de 12 átomos de silicio y tienen cavidades de poro grande, de tamaño 12 Å, que se enlaza con las unidades siguientes mediante un sistema tridimensional de canales de 7.4 Å, donde pueden llevarse a cabo reacciones donde estén involucradas moléculas orgánicas voluminosas. La zeolita Y presenta una relación Si/Al comprendida entre 2.5 y 3.5 y, al igual que la zeolita Beta, contiene mucho aluminio en la red. La cantidad de este aluminio en posiciones cristalográficas de la estructura depende del tipo de muestra.<sup>[46]</sup>

Generalmente la zeolita Y se sintetiza a partir de una disolución amónica, obteniéndose en un primer paso la zeolita con iones amonio de compensación en su estructura. Posteriormente mediante calentamiento a alta temperatura se obtiene la zeolita Y en su forma ácida liberando  $NH_3$  y permaneciendo un protón como ion de compensación de carga. Notar que la zeolita Y en su forma ácida se representa como HY.

Sin embargo, esta zeolita Y obtenida mediante este procedimiento es muy inestable y para aumentar su estabilidad debe eliminarse parcialmente el aluminio de la red. Esta zeolita Y se conoce como zeolita Y ultraestabilizada (USY) y contiene aluminio localizado en posiciones de red, pero también aluminio extrarred.



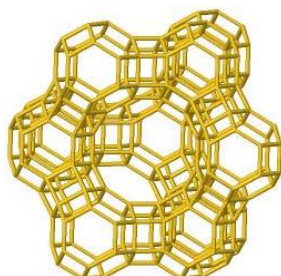


Figura 5. Estructura de una zeolita Y

*Zeolita Mordenita.* Presenta una estructura de simetría ortorrómbica formada por un sistema de canales de poro grande delimitados por 12 tetraedros, de sección elíptica y unidireccional, además de otro sistema de adicional más estrecho delimitado por 8 tetraedros perpendicular al anterior (MOR, ver Figura 6). No obstante, este segundo tipo de canales es demasiado estrecho y por ello no interviene en la reactividad del material.<sup>[47]</sup>

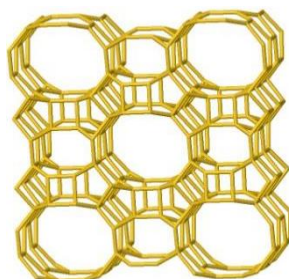
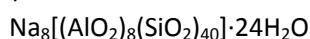


Figura 6. Estructura de una zeolita Mordenita

En cuanto a su composición, en su forma natural del mismo nombre, presenta la siguiente composición química por celda unidad:



Esta relación Si/Al de 5 constituye el límite inferior para las formas sintéticas de esta zeolita.

*Zeolita ZSM-5.* Presenta una estructura mordenita invertido (MFI, ver Figura 7) que a diferencia de las zeolitas con estructura tipo BEA, USY y MOR que están constituidas por anillos de 12 átomos de silicio, la zeolita ZSM-5 presenta redes formadas por canales de dos tipos de poro medio, ambos delimitados por anillos de

10 átomos de silicio, y que cruzan perpendicularmente entre sí formando la red tridimensional. Las dimensiones de sus poros son de 5.4 y 5.1 Å.<sup>[45]</sup>

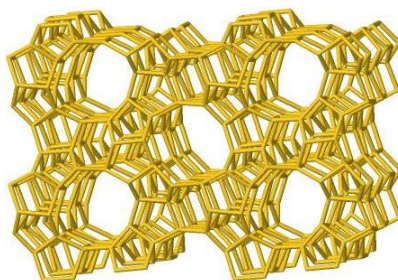
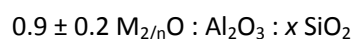


Figura 7. Estructura de una zeolita ZSM-5

En cuanto a su composición, la más simple que puede presentar una zeolita con una estructura tipo ZSM-5, expresada en relaciones molares de los óxidos por los que está formada, es la que sigue:



donde M puede ser una mezcla de cationes tetraalquilamonio con grupos alquilo de 2 a 5 átomos de carbono o cationes metálicos alcalinos, especialmente sodio, y x es al menos 2, siendo n la valencia de los cationes. El metal alcalino original puede ser sustituido por otro ion mediante un proceso de intercambio iónico para obtener zeolitas con propiedades catalíticas especiales. Además, como en cualquier zeolita, cada sustitución en la red de un átomo de silicio por un átomo de aluminio genera un centro ácido Brønsted cuando la carga negativa generada es compensada por un protón, siendo la densidad de centros ácidos del material inversamente proporcional a la relación Si/Al. En este caso, la zeolita ZSM-5 se expresa como HZSM-5.<sup>[48]</sup>

*Zeolita ITQ-2.* Se engloban dentro del grupo de zeolitas deslaminadas, es decir, se preparan a partir de un precursor por deslaminación. Tienen una gran superficie externa (mayor de  $800 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ ) y una reducida microporosidad ( $0.009 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ ) y se caracterizan por presentar canales abiertos hacia el exterior de la estructura formando dos capas abiertas de 7 Å de diámetro y 8 Å de profundidad por donde pueden difundir libremente las moléculas (Figura 8).<sup>[49]</sup>

El material ITQ-2 se prepara a partir del precursor de MCM-22, por deslaminación de dicho precursor, seguida de una calcinación. En concreto, la zeolita ITQ-2 se forma a partir de las capas desordenadas, de forma que no pueden

condensar para dar lugar a la estructura de la zeolita MCM-22. Además, de las capas abiertas hacia el exterior características de esta zeolita, tiene también anillos de 10 miembros no conectados entre sí y canales entre las capas. La alta área superficial de ITQ-2, predominantemente externa, y su reducida microporosidad es muy similar a las propiedades del material MCM-41. No obstante, las láminas de la primera son cristalinas y contienen pequeñas cavidades, mientras que en los materiales MCM-41 existen canales mesoporosos.

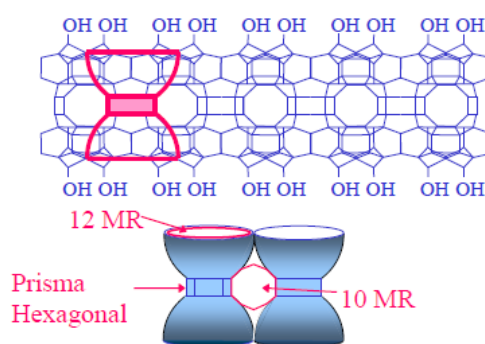


Figura 8. Estructura de una zeolita ITQ-2

#### 4.2. Heteropoliácidos

Los heteropoliácidos son oxoaniones poliméricos con la característica principal de provocar una gran deslocalización de la carga negativa, lo cual hace que los protones sean muy lábiles y por tanto sean cedidos con facilidad, es decir, poseen centros ácidos muy fuertes.<sup>[50]</sup> Los heteropoliácidos poseen una estructura primaria definida por la geometría de los oxoaniones y una estructura secundaria resultante de la interacción de varias unidades primarias entre sí, ligadas en general por puentes de hidrógeno entre moléculas de agua y los oxígenos de la estructura primaria del anión.

Entre los diferentes tipos de estructuras conocidas, la más estable, y por ello la más estudiada es la correspondiente a aniones tipo Keggin ( $\text{XM}_{12}\text{O}_{40}$ ). Su estructura primaria está formada por un átomo central coordinado tetraédricamente a 4 oxígenos ( $\text{XO}_4$ ), el cual está a su vez rodeado de 12 unidades octaédricas de un metal agregado ( $\text{MO}_6$ ), las cuales se encuentran compartiendo oxígenos entre sí. En este caso, la estructura secundaria está formada por 4 moléculas de heteropoliácido que

están unidas entre sí formando puentes de hidrógeno entre los oxígenos terminales del polianión con dímeros de agua protonados ( $(\text{H}_2\text{O})_2\text{H}^+$ ). Así dependiendo del grado de hidratación del material y de los cationes que neutralizan la carga del anión, podrán existir varios tipos cristalográficos distintos. Entre los diferentes heteropoliácidos tipo Keggin (HPA) que se pueden preparar, el ácido tungstenofosfórico (HPW) es el más ampliamente utilizado como catalizador ácido, ya que posee la acidez Brønsted más alta (Figura 9).

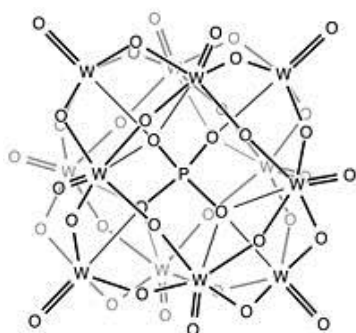


Figura 9. Estructura primaria del anión de Keggin ( $\text{PW}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$ )

Los heteropoliácidos en estado sólido son cristales iónicos formados por los polianiones, los cationes de compensación, el agua de cristalización y algunas moléculas adicionales que forman la estructura secundaria. No obstante, su estructura no permite la formación de canales ni porosidad alguna, por lo que el número de centros ácidos accesibles es bastante bajo al ser solo accesibles los centros ácidos superficiales ( $A_{\text{BET}} < 10 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ ). Para solucionar este problema se puede intercambiar algún protón por un catión monovalente voluminoso ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$  o  $\text{NH}_4^+$ ) y así cambiar la estructura secundaria y crear porosidad, o bien se puede soportar el heteropoliácido sobre algún sólido de alta superficie como  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{SiO}_2$  o  $\text{TiO}_2$ . En el presente trabajo se empleó el heteropoliácido intercambiado con cesio.

#### 4.3. Resinas de Intercambio Iónico

El intercambio iónico es una reacción química reversible, que tiene lugar cuando un ion de una disolución se intercambia por otro ion de igual signo que se encuentra unido a una partícula sólida inmóvil, en este caso, resinas orgánicas. Las resinas de intercambio iónico son materiales sintéticos, sólidos e insolubles en agua,

que se presentan en forma de esferas o perlas de 0.3 a 1.2 mm de tamaño efectivo, aunque también las hay en forma de polvo. Están formadas por una alta concentración de grupos polares, ácidos o básicos, incorporados a una matriz de un polímero sintético (resinas estirénicas, resinas acrílicas, etc.) y actúan tomando iones de las soluciones (generalmente agua) y cediendo cantidades equivalentes de otros iones. La principal ventaja de las resinas de intercambio iónico es que pueden recuperar su capacidad de intercambio original, mediante el tratamiento con una solución regenerante.

La mayoría de las resinas que se emplean actualmente tienen como matriz el copolímero estireno-divinilbenceno. En estos, las cadenas de estireno se enlazan mediante el divinilbenceno y el contenido de este último está directamente relacionado con la resistencia mecánica e inversamente proporcional con su porosidad. Un polímero poco entrecruzado permite una fácil entrada del agua para que la reacción de intercambio iónico sea rápida, pero la resina presenta una cierta solubilidad; en cambio una resina muy entrecruzada es más insoluble, pero las velocidades de intercambio iónico son menores, tanto en el proceso de intercambio como en la regeneración.

Las resinas de intercambio iónico poseen un radical fijo y un ion móvil o ion de sustitución. El ion móvil es el ion que es intercambiado por iones que desean eliminarse de la disolución y este intercambio sólo funciona entre iones de igual carga eléctrica: cationes por cationes y aniones por aniones. A medida que se produce el intercambio iónico, la capacidad de la resina comienza a decrecer, debido a que posee una capacidad limitada para la recogida de iones de las soluciones. Llegado este momento, se debe proceder a regenerar la resina, para poderla utilizar en un nuevo ciclo.

En función del número total de grupos funcionales por unidad de volumen de la resina, así como la naturaleza del mismo, es posible definir la fuerza ácida o básica, la selectividad del intercambio, etc.

Las aplicaciones más comunes de las resinas de intercambio iónico son:

- *Industria Farmacéutica*. Permiten el aislamiento y la concentración de antibióticos, aminoácidos, pesticidas, hormonas y proteínas. Asimismo, pueden servir para decoloración, desmineralización y purificación.

- *Refinado de Azúcar.* Permiten reducir la presencia de sales y componentes orgánicos (no azúcares) en las soluciones azucaradas.
- *Tratamiento de Aguas.* Permiten la purificación del agua mediante procesos de ablandamiento, desmineralización y descarbonatación.
- *Producción de Coloides.* Permiten la preparación de sales orgánicas con la ventaja de que la sal obtenida no contiene precipitación de electrolitos.
- *Analíticas.* Permiten llevar a cabo procedimientos de purificación o concentración necesarios que forman parte de varios procedimientos analíticos.
- *Catalíticas.* Dependiendo de la naturaleza de la resina, ésta se puede emplear como catalizador ácido o básico.

Entre las resinas más importantes y de interés en esta memoria destacan las resinas Amberlyst, las resinas tipo Dowex y las resinas Nafion.

La resina macrorreticular *Amberlyst-15* tiene una acidez de  $4.70 \text{ H}^+ \cdot \text{g}^{-1}$ , una superficie específica de  $45 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  y un diámetro de poro de 25 nm.

La resina *Dowex 50W X8*<sup>[51]</sup> es de tipo gel, tiene una acidez de  $1.70 \text{ H}^+ \cdot \text{g}^{-1}$  y una superficie específica menor de  $1 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ . La letra X indica el porcentaje de entrecruzamiento de divinilbenceno con el copolímero de la resina y cuanto menor es el grado de entrecruzamiento, mayor son los tamaños de los poros.

*Nafion*<sup>[52]</sup> es un copolímero compuesto por tetrafluoroetileno y perfluoro-2-(fluorosulfoniletoxi)propil vinil éter, el cual tras hidrólisis produce el grupo terminal superácido  $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{SO}_3\text{H}$ . La causa de su extraordinaria acidez es debida al efecto inductivo causado por los átomos de flúor y la consiguiente facilidad para desprenderse del protón (Figura 10). Ha sido descrito que estos grupos ácidos tienen una acidez en la escala de Hammett similar al ácido sulfúrico concentrado ( $-\text{H}_0 \sim 12$ )<sup>[53]</sup> siendo el contenido de ácido alrededor de  $0.95 \text{ H}^+ \cdot \text{g}^{-1}$ . Por su extraordinaria fuerza ácida, a la vez de su resistencia térmica y química y su capacidad de regeneración hacen al Nafion un valioso catalizador ácido. Este material está disponible comercialmente en estado sólido y se denomina Nafion NR50. Sin embargo, Nafion NR50 presenta una baja área superficial ( $\sim 0.02 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ ), lo cual supone una limitada accesibilidad de la mayoría de sus centros ácidos.

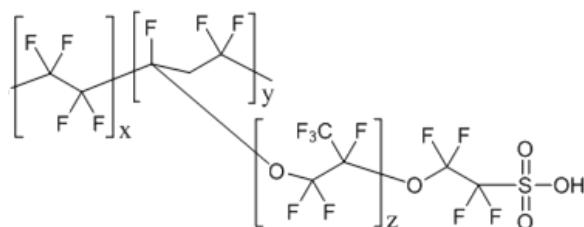


Figura 10. Estructura química del Nafion

#### 4.4. Compuestos Nafion-silica

Dado que en general las resinas presentan redes tridimensionales con poca superficie y presentan problemas de difusión para moléculas de gran tamaño, se han desarrollado también resinas de intercambio iónico macroporoso. Estas últimas consisten en aglomerados de pequeñas microesferas de la resina dispersas en el interior de una matriz macroporosa que permiten llevar a cabo reacciones donde estén implicadas moléculas orgánicas voluminosas.<sup>[54]</sup>

Con este objetivo, los investigadores de DuPont han atrapado pequeñas partículas del polímero Nafion (6-20 nm de diámetro) dentro de una red de sílice porosa.<sup>[55,56]</sup> Estos materiales se denominan Nafion SAC (catalizadores ácidos sólidos) seguido de la carga de Nafion. Por ejemplo, Nafion SAC-13 contiene un 13% de resina Nafion en la matriz silícica. El material resultante presenta un área BET en el rango de 150-500 m<sup>2</sup>·g<sup>-1</sup>, mientras que el área calculada de superficie efectiva de las partículas Nafion está en el intervalo de 50-153 m<sup>2</sup>·g<sup>-1</sup>, que es mucho mayor que las áreas superficiales del polímero en la forma de perlas. El tamaño de poro puede ser ajustado a valores de entre 100 y 200 nm de diámetro. De este modo, es posible sintetizar catalizadores superácidos con una mayor concentración de centros ácidos catalíticamente activos capaces de operar a temperaturas más altas (300 °C) y con una menor carga de Nafion, lo cual es favorable para aumentar la selectividad hacia el producto deseado.

#### 4.5. Carbones Sulfonados

Los carbones sulfonados han demostrado ser catalizadores sólidos de gran fuerza ácida. Se tratan de materiales que poseen un esqueleto de carbono amorfo

sobre el que se generan grupos  $-\text{SO}_3\text{H}$ , resultando ser un catalizador estable e insoluble tanto en condiciones ácidas como básicas, así como en disolventes orgánicos. Además de los centros ácidos  $-\text{SO}_3\text{H}$ , este tipo de materiales poseen centros ácidos Brønsted  $-\text{COOH}$ , además de una alta densidad de grupos  $-\text{OH}$  fenólicos casi neutros, lo cual les diferencia a otros materiales sulfónicos. Un posible modelo estructural de carbón sulfonado ha sido representado en la Figura 11.

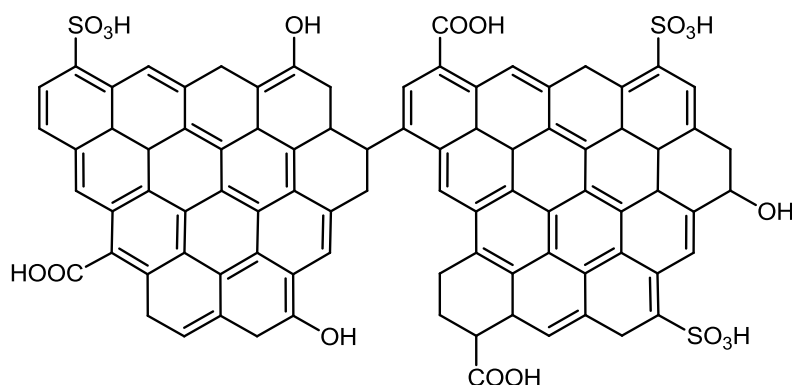


Figura 11. Ejemplo de una posible estructura del material carbón sulfonado

El contenido de los grupos  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{OH}$  y  $-\text{COOH}$  es generalmente entre 0.1 a 4.9, 0.0-0.9 y 0.0-7.8  $\text{mmol}\cdot\text{g}^{-1}$  respectivamente, y aunque es obvio que los grupos  $-\text{SO}_3\text{H}$  son los centros ácidos claves, la existencia de los grupos  $-\text{OH}$  y  $-\text{COOH}$  son fundamentales para facilitar a los reactivos hidrófilos el acceso hasta los grupos sulfónicos, aumentando la eficacia del catalizador.<sup>[57]</sup> Gracias a estas características, este tipo de materiales han demostrado presentar una notable actividad catalítica ácida en numerosas reacciones químicas.<sup>[57]</sup>

#### 4.6. Óxidos de Grafeno

A finales del siglo XIX y principios del XX se realizaron diferentes experimentos sometiendo al grafito al ataque de ácidos fuertes junto a distintos ciclos de calentamiento y oxidación resultando en la formación del material óxido de grafeno, el cual consiste en láminas de grafeno con numerosos grupos funcionales que contienen oxígeno.<sup>[58,59]</sup> Pese a que la estructura de este tipo de materiales sigue sin ser totalmente conocida, lo que sí está demostrado es que esta depende del método de obtención y el grado de oxidación. Normalmente se conserva la típica estructura



lamina del grafito de partida, pero estas pasan a estar separadas por una distancia superior cercana al doble ( $\sim 0.7$  nm), debido a la generación de grupos epóxido, carbonilo, hidroxilo, fenol, y organosulfurados enlazados por ambos lados (ver Figura 12).<sup>[60,61]</sup>

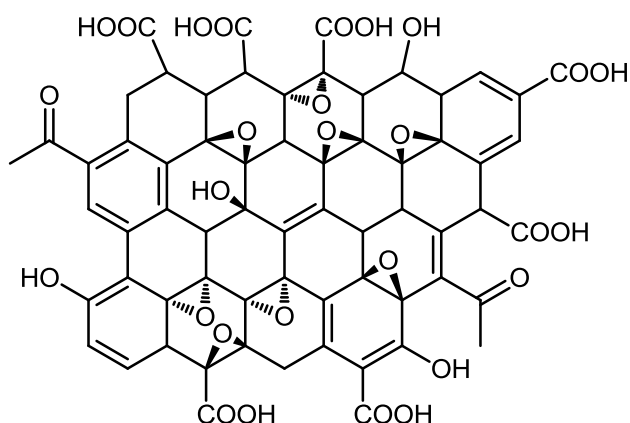


Figura 12. Ejemplo de una posible estructura del material óxido de grafeno

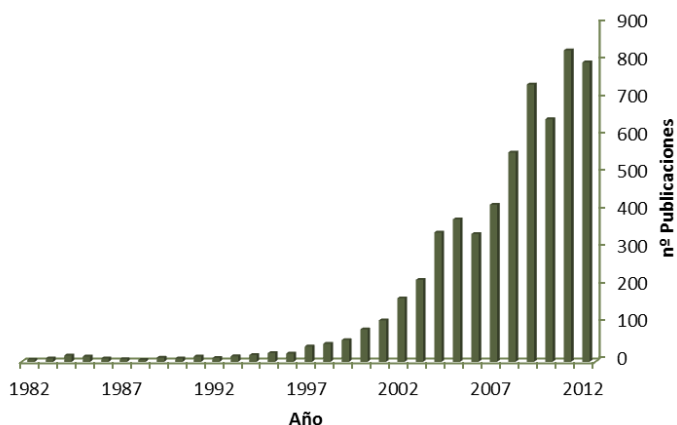
Las características únicas de este material le hacen ser muy interesante fundamentalmente para aplicaciones en nanoelectrónica<sup>[62,63]</sup> debido a su conductividad electrónica y a su resistencia mecánica, sin embargo, debido a la presencia de diferentes grupos funcionales, a su alta área superficial<sup>[64]</sup> y al hecho de que no existe impedimento estérico para la aproximación de los reactivos al centro activo, lo hacen también muy interesante para su uso en fotocatalisis,<sup>[65-67]</sup> como catalizador heterogéneo ácido o redox<sup>[68,69]</sup> y como biosensor.<sup>[70]</sup>

#### 4.7. Nanopartículas de oro soportadas

Los átomos tienen tamaños en el rango de los picómetros y los enlaces covalentes tienen longitudes de cientos de picómetros. Por tanto, las partículas de tamaño nanométrico están constituidas por agregados que contienen entre decenas y miles de átomos.

El oro, históricamente ha sido considerado como un metal inactivo para llevar a cabo procesos catalíticos. Sin embargo, durante los últimos años se ha descubierto la versatilidad y el potencial del oro cuando se encuentra en tamaño nanométrico. De

esta forma, Bond y Sermon,<sup>[71]</sup> mostraron que cuando el oro era convenientemente dispersado sobre sílice o alúmina, era capaz de activar el hidrógeno molecular para llevar a cabo la hidrogenación de olefinas y alquinos con buenos resultados.



**Figura 13. Evolución del número de publicaciones por año referidas a catálisis de oro durante los últimos 30 años. Extraído de Scopus**

A partir de este descubrimiento, la investigación en torno a la catálisis con oro ha aumentado de un modo exponencial tal y como se puede comprobar observando la Figura 13. En la actualidad está demostrada la potencial aplicación del oro catalítico para la generación de productos de interés en las industrias química y farmacéutica con mayor eficiencia que algunos de los procesos ya existentes, y en algunos casos incluso partiendo de precursores menos tóxicos. En este sentido, Hutchings<sup>[72]</sup> demostró que un catalizador de oro soportado sobre carbón activo, resultaba ser el más activo y estable para llevar a cabo la reacción de hidroclicación de acetileno a cloruro de vinilo. Por otra parte, Haruta<sup>[73]</sup> fue el primero en mostrar que el oro podía ser activo a temperatura ambiente llevando a cabo la reacción de oxidación de CO y puso a su vez de manifiesto la importancia del soporte y de la preparación del catalizador para su actividad. A continuación se describen los principales factores responsables de la actividad catalítica del oro en procesos redox:

*Tamaño de nanopartículas.* El grado de dispersión del oro sobre un soporte dado, así como el tamaño de partícula del metal es fundamental para que un catalizador de oro presente actividad catalítica. Esto se debe a que a medida que se reduce el tamaño de las partículas metálicas, la relación de átomos de la superficie

externa frente a los internos se aumenta. Estos átomos externos tienen unas propiedades físicas y químicas muy diferentes a los átomos internos ya que al no estar saturados, presentan vacantes libres (orbitales vacíos y semivacíos), y tienen la capacidad de enlazarse con adsorbatos. En este sentido se ha descubierto que el oro es un catalizador muy eficaz cuando está en nanoagrupaciones o racimos nanoscópicos de entre ocho y dos docenas de átomos.<sup>[74]</sup> Esos tamaños específicos permiten que los racimos de oro asuman una estructura tridimensional, lo cual repercute de manera importante en su reactividad.<sup>[75]</sup>

*Influencia del soporte.* En general las partículas pequeñas, especialmente metales nobles (Au, Pd, Pt...), experimentan fuerzas de Van der Waals provocando su aglomeración y generando partículas más grandes, en cuyo caso el número de átomos externos es despreciable en comparación con el número de átomos internos. Para evitar este fenómeno y que las partículas metálicas mantengan un tamaño nanométrico, éstas pueden ser estabilizadas sobre algún soporte sólido.<sup>[76]</sup> Mediante esta estabilización se produce una interacción entre el metal y el soporte por fisiorción reduciéndose así la movilidad de la nanopartícula y dificultando por tanto su aglomeración.

Tras multitud de trabajos de investigación, en la actualidad se conoce que aquellos soportes más óptimos para llevar reacciones de oxidación con nanopartículas de oro son los óxidos  $\text{CeO}_2$ ,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  y  $\text{TiO}_2$ <sup>[73,77-80]</sup> ya que estos presentan defectos de oxígeno en la red capaces de activar el oxígeno en forma de especies peroxo y superoxo. Además, dicha activación se ve favorecida cuando hay metales nobles en su superficie, y más todavía si el metal noble está nanoparticulado, ya que entonces se facilita la reducción del soporte.<sup>[81,82]</sup> Este último efecto colaborativo partícula-soporte es especialmente importante en el caso del Au/ $\text{CeO}_2$ , ya que el soporte óxido de cerio ( $\text{CeO}_2$ ) que se ha empleado en esta tesis doctoral ha sido preparado a un tamaño nanométrico y por consiguiente éste presenta un mayor número de defectos superficiales en forma de vacantes de oxígeno y cambios en el estado de oxidación del  $\text{Ce}^{\text{IV}}$  a  $\text{Ce}^{\text{III}}$  para compensar las vacantes de oxígeno y mantener la neutralidad del sólido.

*Estado de oxidación del oro.* Dado que en la preparación de las nanopartículas de oro se parte de sales trivalentes y de tratamientos de reducción diversos, suele asumirse que el estado de oxidación global del oro es cero. Sin embargo, en aquellos

átomos que se encuentran en puntos de alta energía de la estructura (los cuales son más abundantes a mayor número de defectos provocados por el tamaño de nanopartículas) existe un mayor carácter electropositivo debido a un menor índice de coordinación, y por tanto pueden ser fácilmente oxidables a  $\text{Au}^{+n}$ .<sup>[83]</sup> En el caso particular del  $\text{Au}/\text{CeO}_2$  se ha demostrado la existencia de estas especies por medio de espectroscopía XPS cuya cuantificación revela la presencia de al menos un 10% de  $\text{Au}^+$  a 84.7 eV y por otro lado el espectro IR de adsorción de CO muestra la existencia de una banda de  $2155\text{ cm}^{-1}$  que se atribuye a la interacción de la molécula sonda con  $\text{Au}^{+n}$ .<sup>[84]</sup>

En resumen, mediante el ajuste de estos factores se pueden diseñar catalizadores de oro eficientes, selectivos y específicos, y de este modo, contribuir al desarrollo sostenible, ahorrando energía y reduciendo significativamente los costes de producción para la industria.

## 5. Procesos multietapa

Tal y como hemos comentado, uno de los objetivos de la Química Verde es el desarrollo de transformaciones químicas con la mayor selectividad posible para contribuir de esta manera a producir menos residuos. En este sentido, la aparición de rutas sintéticas conocidas como procesos multietapa o en cascada en los cuales la síntesis de un producto se lleva a cabo a través de varias etapas consecutivas sin necesidad de aislar intermedios de reacción permitiendo reducir el número de pasos de separación y purificación, lo que conlleva un importante ahorro económico y medioambiental.<sup>[85]</sup> Es por ello que en los últimos años el desarrollo de estas reacciones en cascada se ha convertido en una importante área de investigación dentro de la química orgánica.<sup>[21]</sup>

Para llevar a cabo este tipo de procesos multietapa, la utilización de catalizadores heterogéneos es fundamental, ya que estos se pueden diseñar en ocasiones a la medida de un determinado proceso con centros activos de diferente naturaleza, e incluso incompatibles (ácido-base), pudiendo entonces llevar a cabo diferentes tipos de reacciones en un único recipiente.

## 6. Biomasa

Hasta hace poco, el origen de las materias primas no era una preocupación dentro de la industria química y tan sólo el coste y el rendimiento eran cruciales para llevar a cabo un proceso químico. Además, el descubrimiento del petróleo durante el siglo XIX supuso la disponibilidad de una materia prima de bajo coste que provocó un gran desarrollo industrial mundial y mejoró el nivel de vida. No obstante, debido a este uso masivo de materias primas fósiles para la producción de energía, combustibles y productos químicos (más del 98% de todos los productos químicos orgánicos derivan del petróleo<sup>[86]</sup>), no sólo está aumentando la concentración de CO<sub>2</sub> en la atmósfera, sino que también está aumentando el precio del petróleo dado que se trata de una materia prima finita. Si se continúa con el ritmo actual de emisiones de gases de efecto invernadero, para el año 2100 las previsiones reflejan que la temperatura media global aumentará entre 3.7 y 4.8 grados respecto a los niveles preindustriales. Además, habrá más fuertes y más cantidad de desastres naturales tales como ciclones, inundaciones, sequías...<sup>[87]</sup> Por todo esto, resulta evidente que el uso de materias primas renovables es fundamental para el desarrollo sostenible de la sociedad así como para evitar los problemas derivados por el calentamiento global. De hecho, uno de los 12 principios que establece la Química Sostenible es la sustitución de los recursos fósiles por el empleo de materias primas renovables para obtener productos químicos y combustibles. En consecuencia, durante los últimos años ha surgido un creciente interés en el uso de la biomasa como fuente renovable para la producción de productos químicos y combustibles. Dentro del sector energético, el uso de combustibles fósiles como materia prima puede ser sustituido por una gran variedad de fuentes renovables como la energía eólica, energía solar, energía hidráulica o biomasa. Sin embargo, la biomasa se presenta como la única alternativa renovable para la generación de combustibles líquidos para el sector del transporte, como la generación de productos químicos. Teniendo en cuenta que cerca del 85% de todo el petróleo consumido se utiliza para la producción de combustibles para el transporte y tan sólo un 10% se utiliza para la producción de productos químicos, deja claro el porqué la producción de biocombustibles a partir de alternativas renovables atraiga una mayor atención investigadora respecto a la generación de productos químicos.<sup>[87]</sup> Pese a ello, el interés en la conversión de la biomasa hacia productos químicos ha aumentado considerablemente durante los

últimos años tanto en el sector industrial como en el académico, con el apoyo de organismos nacionales y agencias internacionales. Además, fabricantes de productos químicos en todo el mundo se han interesado en materias primas renovables para la producción de productos químicos a escala industrial incluyendo aquellos que se engloban dentro de la química fina.<sup>[88]</sup>

Por biomasa se entiende a la fracción biodegradable de los productos, desechos y residuos tanto de origen animal como vegetal, la silvicultura y los residuos industriales y municipales (Figura 14).

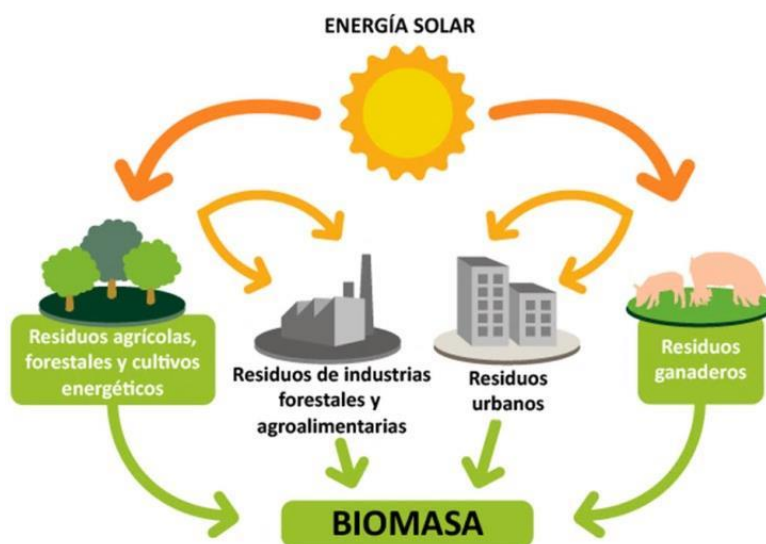


Figura 14. Conjunto de fracciones que forman la biomasa.

La biomasa vegetal es generada a partir de  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  empleando energía solar como fuente de energía y produciendo  $\text{O}_2$  como único subproducto. De este modo, la naturaleza produce la enorme cantidad de ~ 200 billones de toneladas métricas de biomasa por año, donde la fracción más interesante para ser empleada como materia prima renovable es la biomasa lignocelulósica (formada fundamentalmente por carbohidratos), de la cual tan sólo un 3-4% son usados por el ser humano,<sup>[89]</sup> y por ello se le considera la principal alternativa como materia prima para la química verde del futuro.<sup>[90]</sup> Ésta además de ser el tipo de biomasa terrestre más abundante, es barata y de crecimiento rápido. Químicamente, es un material fibroso muy complejo que

forma la estructura de las paredes celulares de las plantas y está constituido por tres compuestos principales: los polímeros de celulosa, hemicelulosa y lignina.<sup>[88,91]</sup>

La *celulosa*<sup>[92]</sup> es un polisacárido de estructura lineal o fibrosa, de fórmula molecular  $(C_6H_{10}O_5)_n$  (con un valor mínimo de  $n = 200$ ) y compuesto exclusivamente por unidades  $\beta$ -glucosa. Es el principal constituyente estructural en las plantas ya que forma parte de las fibras compactas que constituyen la pared celular de las células vegetales. Está formada por monómeros de glucosa unidos mediante enlaces  $\beta$ -1,4-glicosídicos además de múltiples puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo de distintas cadenas yuxtapuestas de glucosa lo cual hace que presente una estructura muy estable (Figura 15). Cuando la celulosa es hidrolizada se obtienen fragmentos más pequeños entre los que se encuentran celobiosa (dímero de glucosa), celotriosa (trímero de glucosa), celotetrosa (tetramero de glucosa) y por supuesto unidades de glucosa. Además, la celulosa es el principal componente de muchos productos industriales tales como el papel, materiales para embalar, materiales de construcción y materiales textiles fabricados a partir de algodón, lino y otras plantas fibrosas.

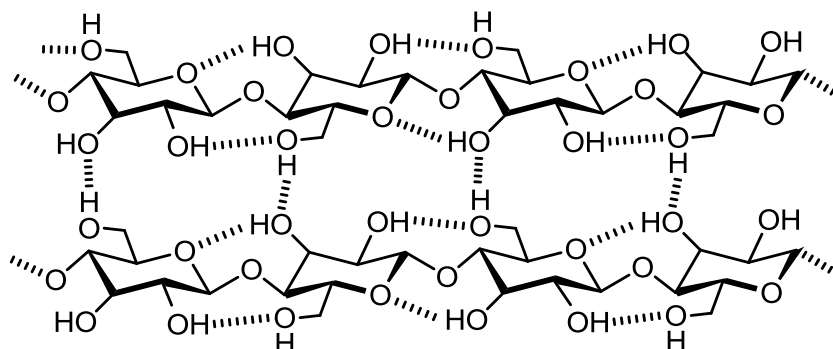


Figura 15. Estructura de un fragmento de celulosa

La *hemicelulosa*<sup>[93]</sup> es un heteropolisacárido formado por azúcares  $C_6$  y  $C_5$  de estructura lineal y ramificada que une a los polímeros de celulosa. Su fórmula molecular es  $(C_6H_{10}O_5)_n$  o  $(C_5H_8O_4)_n$  y debido a su estructura aleatoria y amorfa presenta una pequeña resistencia a la hidrólisis o al calor. Principalmente, los azúcares de cinco carbonos que la forman son la xilosa y la arabinosa, mientras que los azúcares de seis carbonos son la galactosa, la glucosa y la manosa. El xilano es el polímero mayoritario de la hemicelulosa y consiste en monómeros de xilosa unidos por enlaces 1,4-glucosídicos (Figura 16).<sup>[94]</sup>

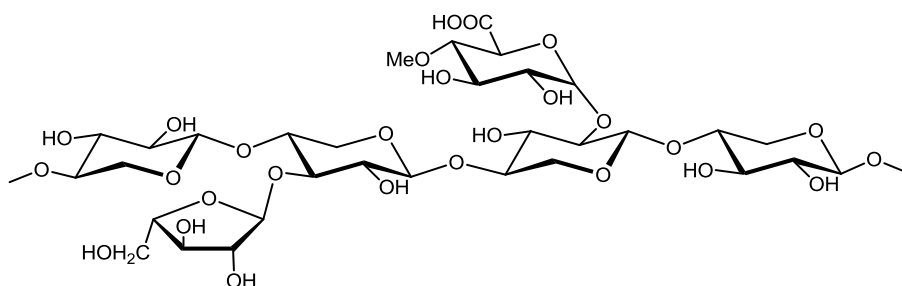


Figura 16. Posible estructura de un fragmento de hemicelulosa

La lignina<sup>[93]</sup> consiste en un polímero aromático tridimensional de fenoles sustituidos y cuya fórmula molecular es (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>n</sub>). Es un compuesto químico muy complejo (Figura 17) y está presente en las paredes secundarias de las células de las plantas.

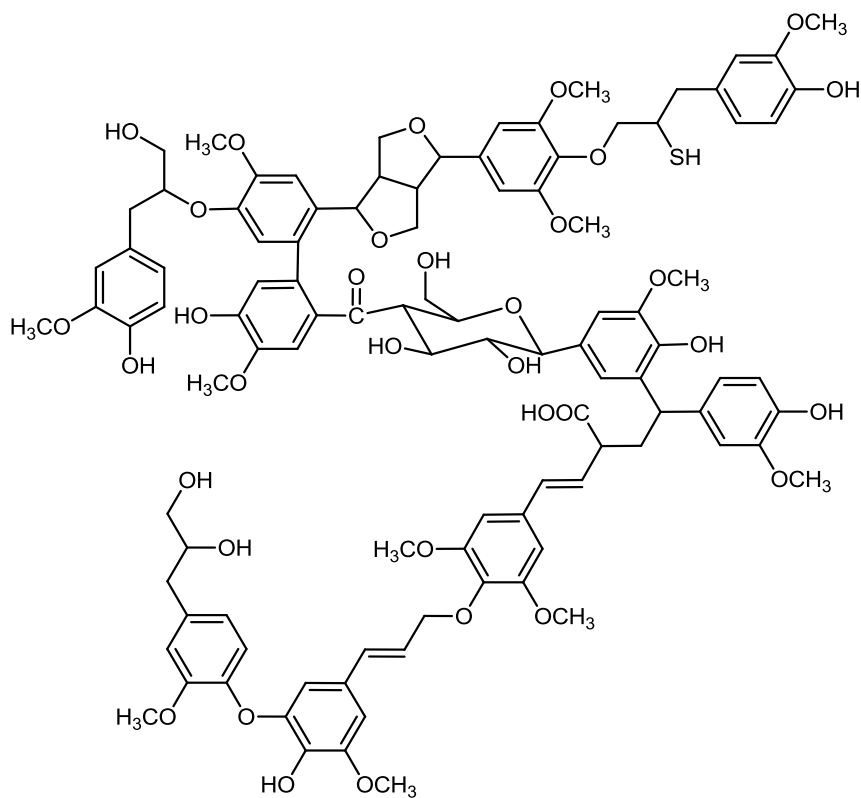


Figura 17. Estructura de la lignina



Se trata del polímero orgánico más abundante en el mundo vegetal después de los polisacáridos. Además, es la única fibra no polisacárido que se conoce. Puede ser extraída químicamente de la pasta de papel mediante precipitación ácida.

Otros componentes importantes derivados de la biomasa serían los aceites vegetales y grasas, los cuales están principalmente constituidos por triglicéridos (ésteres de ácidos grasos con glicerina) y constituyen también una importante fuente de biocombustibles y productos químicos.

Las moléculas más interesantes para la transformación de biomasa en productos químicos de mayor valor añadido reciben el nombre de “moléculas plataforma”. En la Figura 18 están representadas las moléculas plataforma identificadas por el Departamento de Energía de EE.UU como los principales compuestos de partida para producir productos químicos y materiales poliméricos.<sup>[95]</sup>

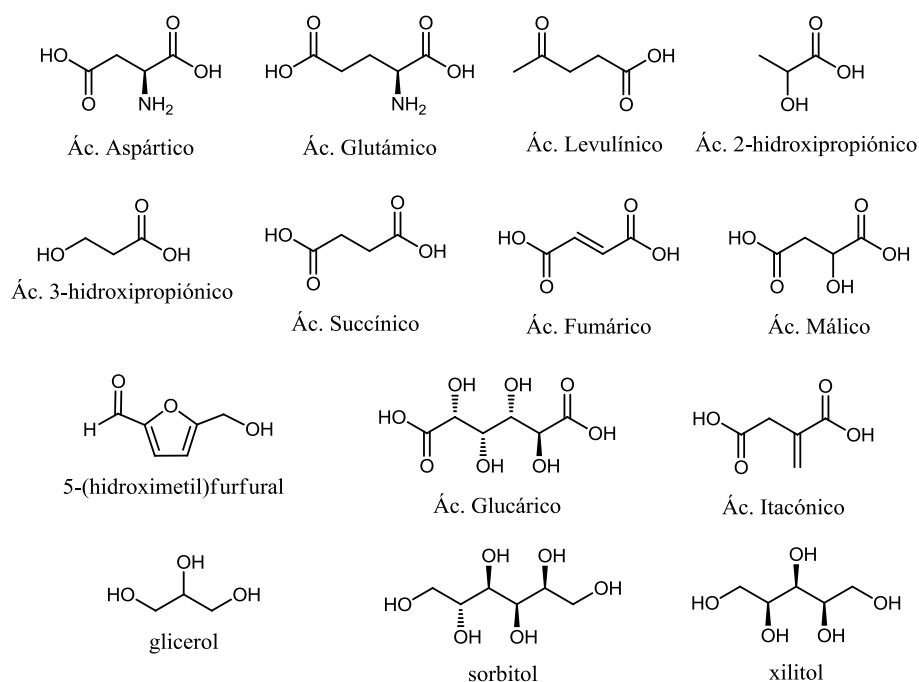


Figura 18. Moléculas plataforma identificadas por el Departamento de Energía de los Estados Unidos de América (US DOE).<sup>[95]</sup>

Tal y como se puede apreciar en la Figura 18, todos estos compuestos consisten en moléculas altamente funcionalizadas por lo que su conversión en productos de mayor valor requiere un número de pasos sintéticos menor que cuando se parte de hidrocarburos, por lo que este tipo de moléculas poseen un mayor potencial como materia prima renovable para la producción de productos químicos.<sup>[96]</sup>

De hecho, aunque en la actualidad casi todos los compuestos orgánicos comercializados se sintetizan a partir de unos pocos compuestos que se obtienen a partir de gas natural, petróleo y carbón (ver Figura 19), la biomasa vegetal puede ser transformada en estos y/u otros compuestos de similares características que permitan el reemplazo de los sintetizados a partir de fuentes no renovables tal y como está esquematizado en la Figura 20.

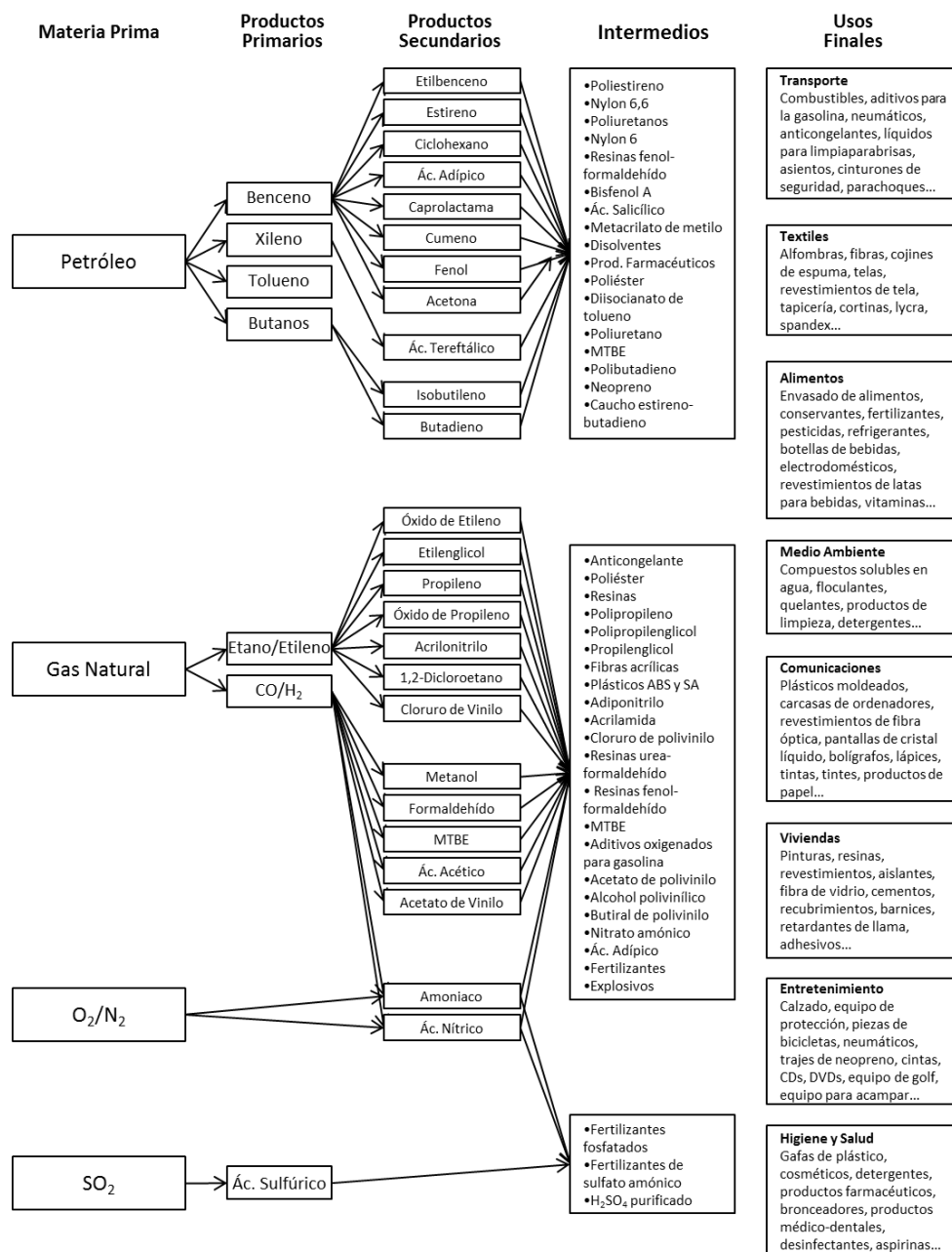


Figura 19. Diagrama de flujo de los principales productos derivados del petróleo

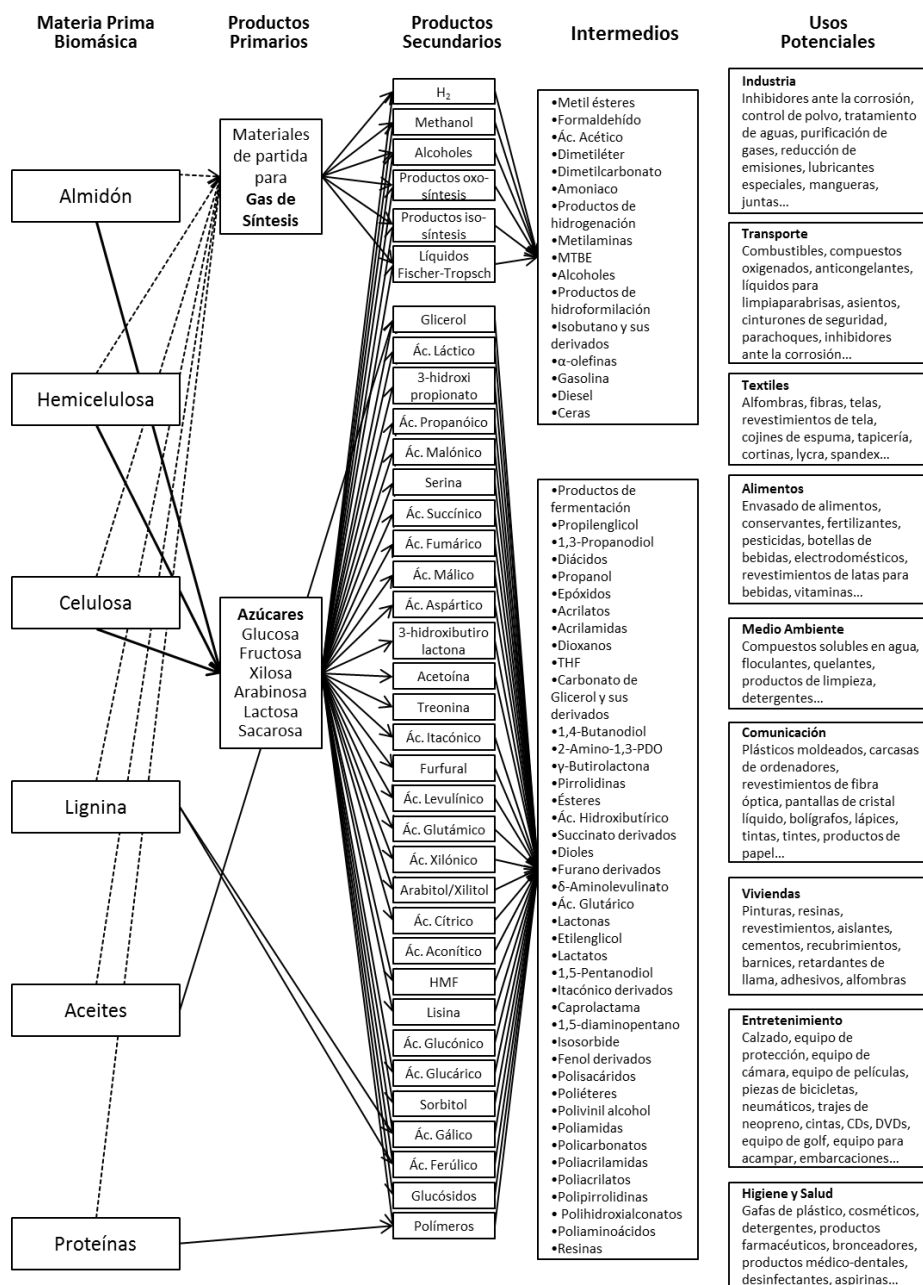


Figura 20. Diagrama de flujo de las principales productos derivados de la biomasa

# Objetivos

En líneas generales, el objetivo global de esta tesis consiste en el desarrollo de nuevas rutas sintéticas de productos de interés para la industria de la química fina bajo los principios de la química verde. Por ello, a partir de materias primas ordinarias de origen petroquímico y a partir de derivados de la biomasa (dioles, glicerol y celulosa) se sintetizarán diversos productos de alto valor añadido empleando la catálisis heterogénea.

Desde un punto de vista más detallado, el trabajo engloba como primer objetivo la síntesis de ésteres del carbonato de glicerol a partir del carbonato de glicerol, el cual es un compuesto fácilmente accesible a partir del glicerol, mediante reacción esterificación con ácidos orgánicos empleando catalizadores ácidos sólidos. Asimismo, se estudiará la naturaleza del catalizador, la relación sustrato-catalizador, la relación molar de reactivos, la influencia de la temperatura, la presencia de disolvente, la influencia de la longitud de la cadena alcánica del ácido carboxílico y la estabilidad del catalizador. Adicionalmente se mostrará un estudio cinético de la reacción para comprender mejor la diferente reactividad observada por los diferentes ácidos carboxílicos empleados.

## *Objetivos*

---

El segundo objetivo es la preparación de compuestos quinoxalina y bencimidazolquinoxalina mediante reacción de ciclocondensación oxidativa entre compuestos *o*-fenilendiamina y dioles/trioles derivados de la biomasa mediante el uso de nanopartículas de oro soportadas. Durante la síntesis de quinoxalinas se realizará un estudio acerca de la naturaleza del soporte, el tamaño de nanopartícula, la temperatura de la reacción, la cantidad de catalizador, la presión de O<sub>2</sub>, la influencia de los sustituyentes en los reactivos, y la estabilidad del catalizador. Adicionalmente la síntesis de quinoxalinas también será llevada a cabo a partir de compuestos dinitrobenzoceno para demostrar que catalizadores heterogéneos de oro son capaces de llevar a cabo tanto la etapa previa de reducción del grupo nitro a amino como la etapa posterior de ciclocondensación oxidativa entre la diamina obtenida y un glicol. En lo que concierne a la síntesis de bencimidazolquinoxalinas, se estudiarán diferentes estrategias para poder llevar a cabo su síntesis con diferentes sustituyentes en cada anillo aromático, además de la influencia de la naturaleza de dichos sustituyentes sobre el alcance de la reacción.

Por último, el tercer objetivo de esta tesis será la síntesis de alquilglucósidos con propiedades surfactantes a partir de celulosa mediante un proceso multietapa consistente en una reacción de metanólisis de la celulosa seguida de una reacción de transesterificación entre los metilglucósidos obtenidos con un alcohol graso mediante catálisis heterogénea ácida. Para ello se realizará el estudio de la optimización del catalizador ácido, así como las condiciones de reacción.

# Capítulo 1

## Síntesis de Ésteres del Carbonato de Glicerol a partir de Glicerol

### 1.1. Introducción

#### 1.1.1. Glicerol

El glicerol, 1,2,3-propanotriol o glicerina, fue descubierto en 1783 por el químico sueco Karl Wilhem Scheele cuando aisló un líquido viscoso de sabor dulce mientras trabajaba en reacciones entre aceites y compuestos alcalinos.<sup>[97]</sup> El nombre de glicerol procede del griego “glicos” (dulce) y fue propuesto por el químico Michel Eugene Chevreul. Se trata de una de las moléculas plataforma de la biomasa de mayor interés dentro de la industria química con una amplia variedad de usos como por ejemplo en la producción de resinas alcánicas, explosivos, polioles, poliéteres, surfactantes y como aditivo en medicamentos, cosméticos, tabaco...<sup>[98]</sup> En su estado puro y anhidro, posee una densidad específica de  $1.216 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , un punto de fusión de  $18.2 \text{ }^\circ\text{C}$  y un punto de ebullición de  $290 \text{ }^\circ\text{C}$  a presión atmosférica. Contiene tres grupos hidroxilo (ver Figura 1.1), responsables de su solubilidad en agua y de su naturaleza higroscópica, así como de su capacidad de formación de puentes de hidrógeno tanto intra como intermoleculares.

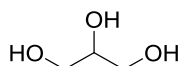
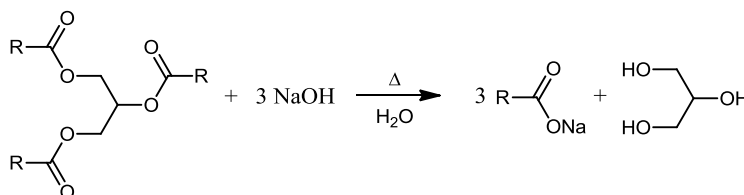


Figura 1.1. Estructura química del glicerol

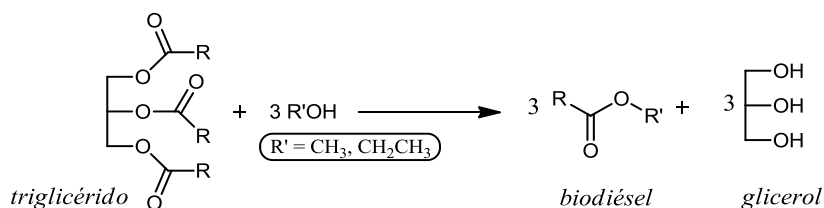
Su gran reactividad se debe también a los grupos -OH, que le permite participar en un gran número de reacciones químicas con la consiguiente obtención de multitud de derivados de interés industrial. Se puede encontrar de manera natural en forma de ésteres de ácidos grasos y también como producto intermedio en el metabolismo de diferentes organismos.<sup>[99]</sup>

En la industria, tradicionalmente el glicerol ha sido obtenido como subproducto de la fabricación de jabón mediante reacción de saponificación de ésteres de ácidos grasos (Esquema 1.1), pero desde finales de la década de 1940 y debido al desarrollo de surfactantes sintéticos, el glicerol empezó a ser sintetizado a partir de propileno.



Esquema 1.1. Reacción de saponificación llevada a cabo en la producción de jabón

No obstante, debido al continuo incremento en la producción de biodiesel (biocombustible que se obtiene por transesterificación de aceites vegetales con metanol o etanol), una sobreproducción de glicerol más que suficiente para satisfacer la demanda actual de la sociedad está siendo generada (ver Esquema 1.2), y en consecuencia el desarrollo de procesos capaces de valorizar el glicerol generado como subproducto cada vez resultan más interesantes.<sup>[100,101]</sup>



Esquema 1.2. Reacción de transesterificación en la producción de biodiesel



La utilización de glicerol en la industria química dista desde más de 200 años. Su primer uso conocido fue en 1866 para sintetizar nitroglicerina,<sup>[102]</sup> componente básico de la dinamita. Posteriormente a lo largo del siglo XIX la utilización de glicerol y sus derivados fue ampliándose y en la actualidad se conocen más de 2000 usos tanto como materia prima o como aditivo en sectores de industria alimentaria, del tabaco, como aditivo en productos cosméticos, para la síntesis de resinas alcánicas y poliuretanos, etc (Figura 1.2).<sup>[103]</sup>

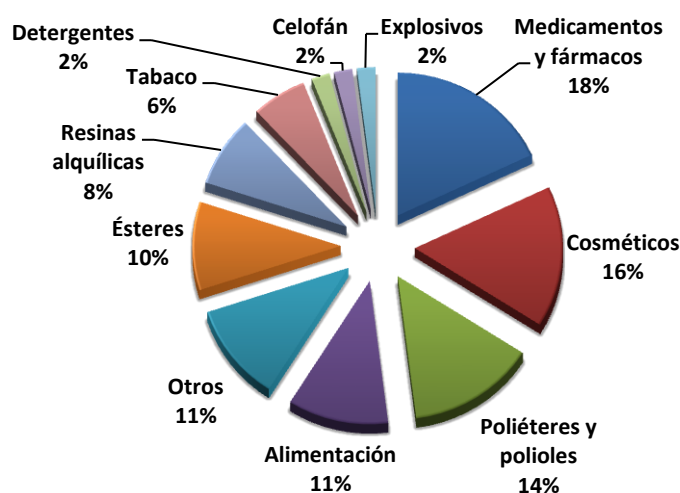
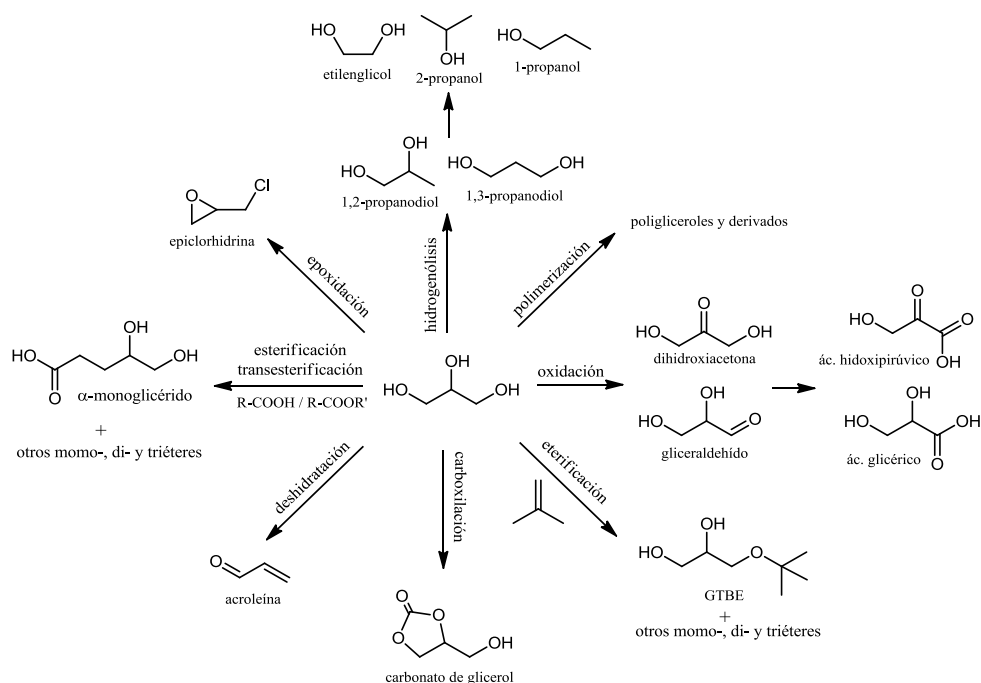


Figura 1.2. Aplicaciones finales del glicerol. Fuente: Novaol, mayo 2002

Además, tal y como hemos comentado anteriormente, la glicerina está incluida dentro de las moléculas plataforma más importantes provenientes de la biomasa debido a la gran variedad de productos en los cuales se puede transformar tal y como se muestra en el Esquema 1.3. La oxidación de glicerol conduce a gran número de productos pueden ser obtenidos valiosos para la síntesis de productos de química fina y polímeros;<sup>[104-106]</sup> la producción gliceril tert-butil éter (GTBE) mediante esterificación supone un aditivo con muy buenas prestaciones para la formulación del diésel;<sup>[107,108]</sup> mediante hidrogenólisis es posible obtener diversos dioles y alcoholes muy utilizados en la industria química;<sup>[109,110]</sup> a través de su deshidratación se obtiene acroleína (Esquema 1.3), el cual es un versátil intermedio en la industria química para la síntesis de polímeros superabsorbentes, herbicidas o ésteres acrílicos,<sup>[111,112]</sup> los monoglicéridos obtenidos por esterificación con ácidos carboxílicos o mediante

transesterificación con triésteres, son moléculas anfipáticas muy usadas como surfactantes no iónicos, lubricantes y emulsionantes en la industria textil, alimentaria, cosmética y farmacéutica;<sup>[113-115]</sup> la epoclorhidrina, obtenida a través de la epoxidación del glicerol, es precursor del bisfenol A y de resinas de tipo epoxi;<sup>[116,117]</sup> los poligliceroles y los ésteres de poliglicerol son compuestos muy interesantes para su uso como agentes tensioactivos biodegradables, lubricantes, cosméticos o aditivos alimentarios;<sup>[118,119]</sup> y por último, el carbonato de glicerol es un novedoso e interesante producto que en los últimos años ha suscitado un gran interés tanto científico como industrial tal y como describimos en el siguiente apartado.



Esquema 1.3. Transformaciones más importantes que puede llevar a cabo el glicerol

### 1.1.2. Carbonato de Glicerol

Tal y como hemos indicado, uno de los compuestos de alto valor añadido que puede ser obtenido a partir del glicerol es el carbonato de glicerol (4-hidroximetil-1,3-dioxolan-2-ona). Su síntesis puede ser llevada a cabo a través de carbonatación

directa con  $\text{CO/O}_2$  o  $\text{CO}_2$ , o mediante procedimientos indirectos en los que se hace reaccionar una molécula de glicerol con fuentes de carbonilo tales como fosgeno, carbonatos de dialquilo, urea o carbonatos de alquileo. En la Figura 1.3 se encuentra resumido los distintos procesos capaces de sintetizar carbonato de glicerol a partir de glicerol.

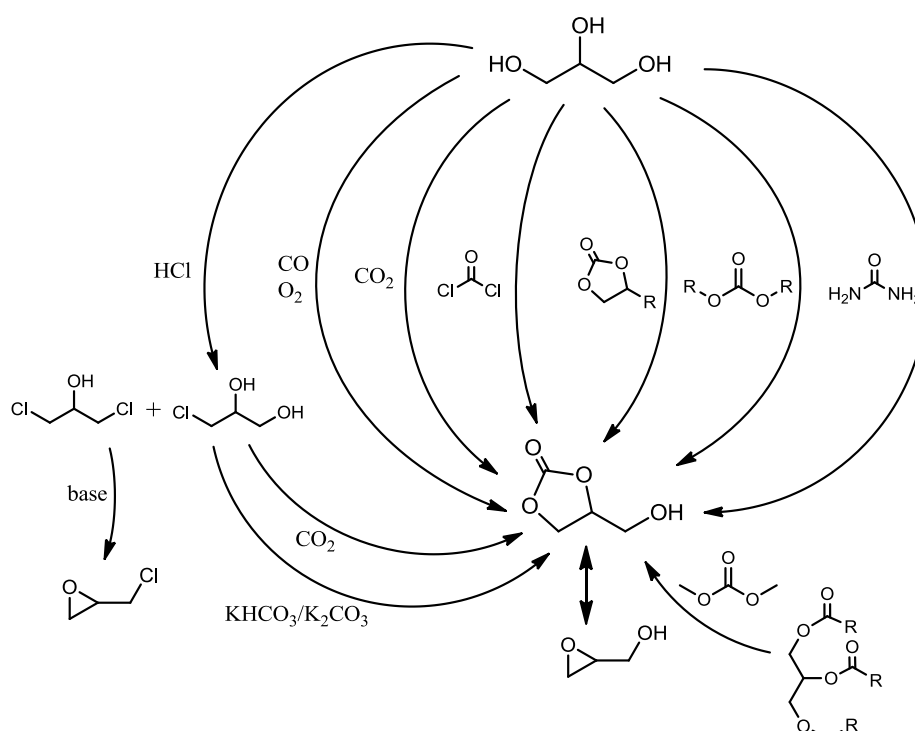
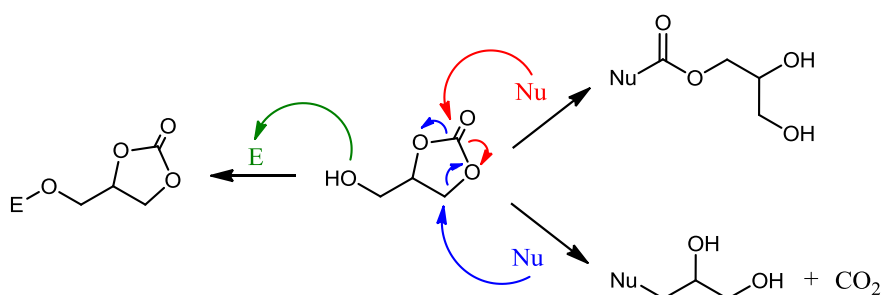


Figura 1.3. Principales rutas sintéticas para la producción del carbonato de glicerol a partir de glicerol

Se trata de un líquido polar incoloro de interés tanto científico como industrial debido a sus propiedades físico-químicas ya que se trata de una pequeña molécula ( $M_r = 118.09 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) biodegradable y no tóxica que puede ser potencialmente obtenida a partir de materias primas alternativas a los derivados del petróleo, y hoy en día baratas (glicerol y  $\text{CO}_2$ ). Además, el carbonato de glicerol posee un elevado punto de ebullición (temperatura de ebullición  $110\text{-}115 \text{ }^\circ\text{C}$  a  $0.1 \text{ mmHg}$ ), baja inflamabilidad (temperatura de inflamación  $> 204 \text{ }^\circ\text{C}$ ), es poco volátil (presión de

vapor 8 mbar a 177 °C), viscoso (85.4 mPa·s a 25 °C), soluble en agua, y posee una elevada capacidad de hidratación.<sup>[120]</sup>

Gracias a todas estas propiedades el carbonato de glicerol puede ser usado directamente como disolvente verde,<sup>[121,122]</sup> emulsionante,<sup>[123]</sup> para fabricar productos farmacéuticos y cosméticos,<sup>[124]</sup> como antiarrugas para textiles,<sup>[125]</sup> como agente antidecapante<sup>[126]</sup> o como disolvente de electrolitos en pilas de ion-litio.<sup>[127,128]</sup> Adicionalmente, su multifuncionalidad (un grupo hidroxilo exocíclico y otro grupo 2-oxo-1,3-dioxano endocíclico) permite al carbonato de glicerol poder experimentar tanto reacciones típicas de carbonatos cíclicos como de alcoholes, pudiendo actuar tanto como nucleófilo, a través del grupo hidroxilo, o como electrófilo a través de los átomos de carbono del anillo, lo cual le convierte en una molécula muy interesante como intermedio en síntesis química (ver Esquema 1.4).<sup>[129]</sup> Cuando actúa como electrófilo, el carbonato de glicerol puede reaccionar con diversos nucleófilos como por ejemplo alcoholes, aminas, ácidos carboxílicos, cetonas, aldehídos o isocianatos, mientras que cuando actúa como nucleófilo a través de su grupo hidroxilo el carbonato de glicerol también puede sufrir las reacciones típicas de un alcohol primario.<sup>[130,131]</sup>



**Esquema 1.4. Posible reactividad del carbonato de glicerol ante nucleófilos y electrófilos**

Además, se trata de un importante intermedio de reacción para la síntesis de polímeros como policarbonatos, poliuretanos y otros.<sup>[132]</sup> También se puede obtener glicidol, un compuesto químico muy interesante, que a su vez es intermedio de polímeros como poligliceroles y resinas epoxi. Dado que el precio del glicidol es elevado, la posibilidad de conseguir carbonato de glicerol a unos costes razonables (las materias primas son baratas), convertiría a este último en fuente potencial para síntesis de glicidol, multiplicando así su uso final.<sup>[133]</sup> Otro interesante producto

industrial que puede ser derivado a partir de carbonato de glicerol es epíclorhidrina, el cual es usado para la producción de plásticos, elastómeros o resinas epoxi.<sup>[134,135]</sup> Resulta interesante que con el objetivo de abaratar costes en la producción del biodiesel se ha propuesto la producción simultánea de biodiesel y carbonato de glicerol a partir del glicerol producido como subproducto.<sup>[136,137]</sup> Por último, la obtención de ésteres de carbonato de glicerol con cadena alcánica larga resulta también muy interesante tal y como describimos a continuación.

### 1.1.3. Ésteres del Carbonato de Glicerol

Los ésteres del carbonato de glicerol son unos compuestos polioxigenados que presentan un grupo diéster endocíclico y otro grupo éster exocíclico separados por un metilo. Son un tipo de moléculas con interesantes propiedades químicas y fisicoquímicas, tales como estabilidad térmica, estabilidad frente a la oxidación, biodegradabilidad... propiedades que hacen que sean muy interesantes para su uso como surfactantes, lubricantes, plastificantes, disolventes, etc.<sup>[138,139]</sup> Cuando la cadena alcánica esterificada al carbonato de glicerol es lo suficientemente larga, se adquieren propiedades surfactantes, y entonces, estas moléculas presentan una parte hidrófila y otra parte lipofílica (ver Figura 1.4).

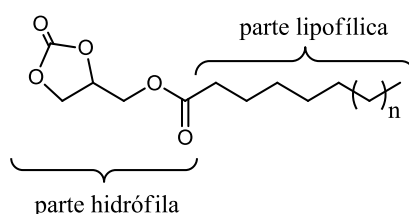
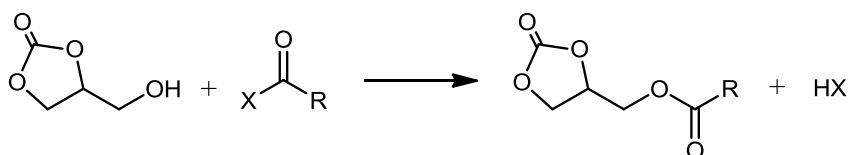


Figura 1.4. Estructura general de un éster de carbonato de glicerol con propiedades surfactantes

Debido al continuo aumento de la presión medioambiental, la industria química de los lubricantes está siendo modificada para producir compuestos biodegradables, de baja toxicidad y de mayor seguridad y por tanto, la preparación de ésteres de carbonato de glicerol podría ser una alternativa para el desarrollo de lubricantes y surfactantes respetuosos con el medio ambiente.

Su obtención a partir del carbonato de glicerol se lleva a cabo mediante reacción de esterificación del grupo hidroxilo del carbonato de glicerol con haluros de acilo, anhídridos carboxílicos, ésteres o ácidos carboxílicos.

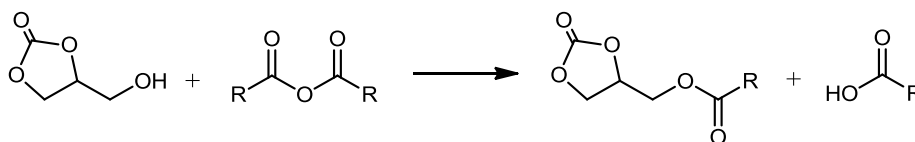
Quizás la síntesis de los ésteres del carbonato de glicerol menos acorde con los principios de la química verde sea a partir del carbonato de glicerol y *haluros de acilo* (Esquema 1.5), ya que tanto durante dicha reacción como en la producción del haluro de acilo se generan ácidos inorgánicos son sus consiguientes problemas de corrosión, neutralización, eliminación...



**Esquema 1.5. Síntesis de ésteres del carbonato de glicerol a partir del carbonato de glicerol y haluros de acilo**

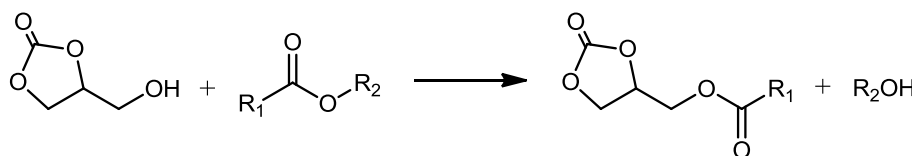
Esta vía sintética ha sido llevada a cabo en presencia de trietilamina o piridina como agente secuestrante del HCl formado durante la reacción, con temperaturas entre -10 y 25 °C, y en todos los casos con rendimientos superiores al 90%.<sup>[139-143]</sup>

Los *anhídridos carboxílicos* así como los *anhídridos cíclicos de ácidos dicarboxílicos* reaccionan con facilidad con el carbonato de glicerol para generar el correspondiente éster en presencia de una cantidad catalítica de p-toluenosulfónico, piridina, ácido fosfórico (85% en agua), cloruro de zinc, ácido sulfúrico concentrado o trietilamina, (Esquema 1.6) tal y como se describe en el trabajo de Grahe y col.,<sup>[144]</sup> donde por ejemplo una mezcla de anhídrido acético, carbonato de glicerol y ácido p-toluenosulfónico se calentó a ~100 °C durante 1 hora. Tras destilación a vacío, acetato de 4-metil(2-oxo-1,3-dioxolanilo) se obtuvo con un rendimiento del 97%. Por otra parte, D'Alelio y col.<sup>[145]</sup> realizaron la síntesis de diferentes monómeros de vinilo por reacción del carbonato de glicerol con el correspondiente anhídrido. Como ejemplo, se sintetizó itaconato de 4-metil(2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo) tras hacer reaccionar carbonato de glicerol con anhídrido itacónico a temperatura de 60 °C y benceno como disolvente, alcanzándose tras 48 horas una conversión prácticamente total, aunque también se obtienen distintos subproductos provenientes de la polimerización.



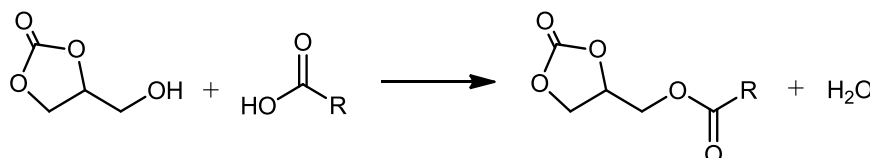
**Esquema 1.6. Síntesis de ésteres del carbonato de glicerol a partir del carbonato de glicerol y anhídridos ácidos**

Mediante reacción de *transesterificación* (Esquema 1.7) Fang y col.<sup>[146]</sup> llevaron a cabo la síntesis de metacrilato de metil(2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo) a partir de la reacción entre el carbonato de glicerol y metacrilato de metilo en presencia de hidroquinona y metóxido sódico a 100 °C. También puede utilizarse como catalizador para llevar a cabo esta reacción quelatos metálicos como por ejemplo el acetilacetato de zirconio.<sup>[147]</sup>



**Esquema 1.7. Síntesis de ésteres del carbonato de glicerol a partir del carbonato de glicerol y ésteres**

Por último, con el fin de obtener ésteres del carbonato de glicerol, se puede hacer reaccionar al carbonato de glicerol con un ácido carboxílico a una temperatura elevada y en presencia de un catalizador ácido (Esquema 1.8). Lachowicz y col. llevó a cabo la reacción con ácido acético, empleando con ácido p-toluenosulfónico como catalizador y en condiciones de reflujo de tolueno para alcanzar un rendimiento del 83% hacia el correspondiente éster.<sup>[148]</sup> Por su parte, Jana y col. llevaron a cabo la síntesis de metacrilato de carbonato cíclico utilizando un agente acomplejante (N,N'-diciclohexilcarbodiimida y 4-dimetilaminopiridina), con un rendimiento final del 67%.<sup>[149]</sup>



**Esquema 1.8. Síntesis de ésteres del carbonato de glicerol a partir del carbonato de glicerol y ácidos carboxílicos**

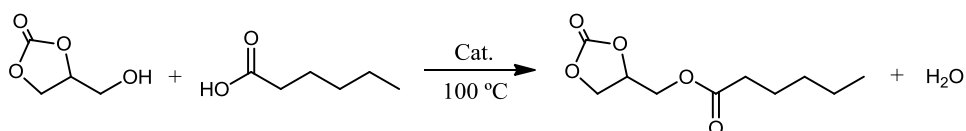
En resumen, existen diversos estudios realizados para la producción de ésteres del carbonato de glicerol. No obstante, todos ellos presentan como gran desventaja el emplear catalizadores homogéneos (ácidos o bases), los cuales deben ser neutralizados al final de la reacción con la consiguiente generación de sales y la imposibilidad del reciclado del catalizador. Por ello, y siguiendo los objetivos planteados en esta tesis doctoral, se llevó a cabo el estudio de la síntesis de ésteres del carbonato de glicerol con propiedades tensioactivas de un modo más amigable con el medio ambiente mediante reacción de esterificación entre carbonato de glicerol y ácidos carboxílicos utilizando catalizadores heterogéneos.

## 1.2. Resultados y Discusión

### 1.2.1. Síntesis de ésteres del carbonato de glicerol con propiedades surfactantes

#### 1.2.1.1. Estudio de la reacción de esterificación entre el carbonato de glicerol y el ácido hexanoico con diferentes catalizadores ácidos sólidos

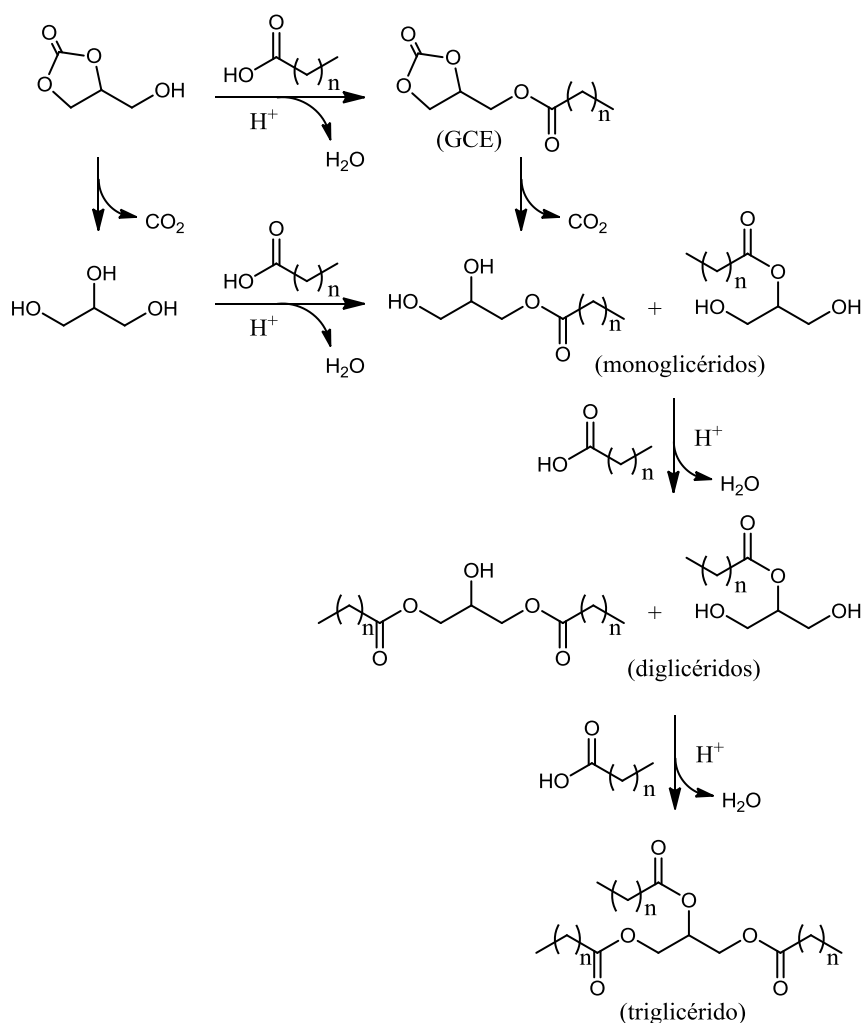
Con objeto de determinar que catalizador ácido era el más adecuado para llevar a cabo la reacción de esterificación de carbonato de glicerol con ácidos carboxílicos, se tomó como reacción modelo la síntesis de hexanoato de metil(2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo) (C6-ECG) mediante reacción de esterificación entre el carbonato de glicerol y el ácido hexanoico (relación molar 1:1.5), en ausencia de disolvente y a 100 °C de temperatura (ver Esquema 1.9).



Esquema 1.9. Esquema de la reacción llevada a cabo para el estudio de diferentes catalizadores sólidos

Durante el seguimiento de la reacción, pese a que el producto principal fue el correspondiente éster C6-ECG, también se detectaron diferentes subproductos. Estos compuestos, tras ser identificados mediante GC-MS, resultaron ser el glicerol y sus ésteres (mono, di y triglicéridos).





**Esquema 1.10. Mecanismo propuesto para la generación de subproductos en la reacción de esterificación entre carbonato de glicerol y un ácido carboxílico**

La formación de estos subproductos se puede explicar a través de dos rutas (Esquema 1.10). Una primera posibilidad consistente en la reacción de hidrólisis de la función carbonato del C6-ECG para dar a lugar a monoglicéridos en primer lugar, los cuales pueden seguir esterificando para formar los diglicéridos y triglicéridos. Mientras que otra posibilidad es la producción de estos subproductos mediante reacción de hidrólisis del carbonato de glicerol para dar a lugar a glicerol, el cual tras

encadenar una, dos o tres reacciones de esterificación con el correspondiente ácido carboxílico acabaría generando los mono, di y triglicéridos. El hecho de que glicerol libre, así como  $\beta$ -monoglicérido (el cual sólo puede ser producido por esterificación de glicerol) fueran detectados a tiempos cortos de reacción sugiere que ambas rutas contribuyen a la formación de estos subproductos.

Como primera opción se eligieron zeolitas ácidas como catalizadores sólidos, ya que estos materiales han mostrado ser muy activos en diversas reacciones de esterificación.<sup>[27,150]</sup> Además, son materiales muy estables frente a los reactivos ácidos (sobre todo las que presentan una alta relación Si/Al), y son muy versátiles, ya que tal y como hemos comentado anteriormente, pueden ser preparadas con diferentes dimensiones de poro, topología, hidrofobicidad y fuerza ácida. Así, se seleccionaron diferentes zeolitas de relativamente alta relación Si/Al (~10-15) con diferente estructura cristalina. Se eligió una zeolita de tamaño de poro grande y unidimensional (mordenita), otra de poro grande y tridimensional (Beta), una zeolita de poro medio y bidimensional (ZSM-5), y por último una zeolita deslaminada con una alta superficie externa (ITQ-2). La conversión y la selectividad para la síntesis de C6-ECG, junto con las velocidades iniciales de reacción y TOF (mmol convertidos de ácido carboxílico por mmol de centros ácidos Brønsted del catalizador, calculados a partir de contenido de Al, por minuto) se dan en la Tabla 1.1.

Tal y como se puede observar, los resultados obtenidos con zeolitas fueron decepcionantes ya que además de su baja conversión, la selectividad fue siempre inferior al 60%. Sin embargo, también se puede observar como el tamaño de poro y la accesibilidad de los reactivos a los centros ácidos parece jugar un papel importante para la reacción de esterificación. De hecho, las zeolitas de poro medio presentan una menor actividad respecto a aquellas con poro grande, y estas una menor actividad respecto a la zeolita deslaminada ITQ-2. Este hecho se hace aún más visible al comparar la actividad por centro ácido (TOF), siendo este claramente mayor para la zeolita ITQ-2.

Tabla 1.1: Características de los diferentes catalizadores aluminosilicatos y sus resultados obtenidos en la reacción de esterificación entre el ácido hexanoico y el carbonato de glicerol<sup>[a]</sup>

Zeolita	Relación Si/Al	A <sub>BET</sub> (m <sup>2</sup> ·g <sup>-1</sup> )	Acidez (meqH <sup>+</sup> ·g <sup>-1</sup> )	r <sub>0</sub> (mmol·min <sup>-1</sup> )	TOF (min <sup>-1</sup> )	Conv. <sup>[b]</sup> (%)	Sel. <sup>[b]</sup> (%)	Rend. <sup>[b]</sup> (%)
Mordenita	10	507	1.51	0.027	0.179	23	58	13
Beta	13	450	1.19	0.026	0.218	17	57	14
ZSM-5	10	368	1.51	0.024	0.159	25	50	9
ITQ-2	15	841	1.04	0.031	0.295	31	61	19

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: Ác.Hex. (10 mmol), CG (15 mmol) y catalizador (100 mg) a 100 °C, 8h.

<sup>[b]</sup>Conversión de Ác.Hex. y selectividad hacia C6-ECG.

Estos resultados nos permiten concluir que la acidez de las zeolitas no es adecuada para operar a temperaturas relativamente bajas (100 °C) y/o que la polaridad de la zeolita es demasiado alta provocando una rápida desactivación de la misma por adsorción de reactivos y/o productos. Con el fin de evaluar esta última hipótesis, se realizó un seguimiento de la conversión del ácido hexanoico con el tiempo de reacción para cada zeolita.

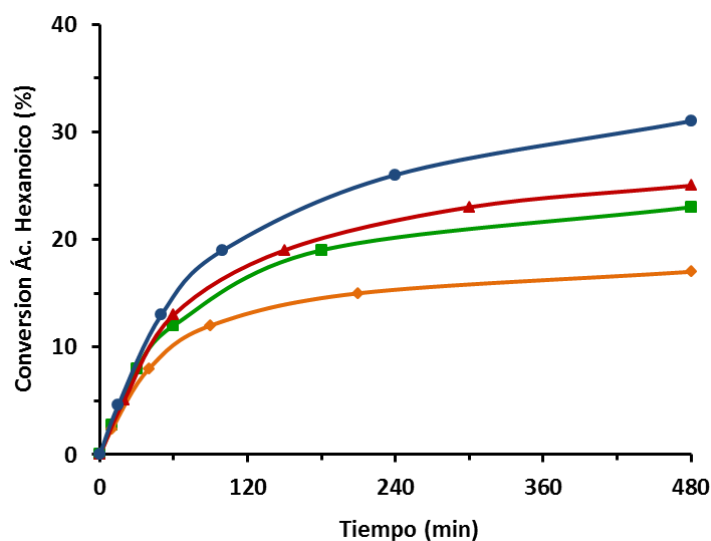


Figura 1.5. Evolución de la conversión del ácido hexanoico en la reacción de esterificación con carbonato de glicerol empleando diferentes zeolitas: ITQ-2 (●), Beta (▲), Mordenita (■) y ZSM-5 (◆). Condiciones de reacción: Ác.Hex. (10 mmol), CG (15 mmol), catalizador (100 mg) a 100 °C.

Los resultados presentados en la Figura 1.5 muestran claramente que, independientemente de la zeolita utilizada, la conversión se detiene drásticamente antes de las dos horas de reacción, lo que indica que ocurre una desactivación del catalizador. Adicionalmente, en el caso de la zeolita Beta, se analizó mediante espectroscopía infrarroja (IR) y mediante análisis termogravimétrico (TGA) y la naturaleza de los productos y la cantidad total de materia orgánica retenida después de la reacción sobre la superficie del catalizador. El análisis por TGA mostró que un 9% en peso de material orgánico permanece retenido sobre la superficie del catalizador después de haber sido utilizado y lavado, mientras que el análisis del catalizador por IR mostró la presencia de bandas a  $\sim 1730$ ,  $1780$  y  $1820\text{ cm}^{-1}$  asociadas a grupos carbonilo y bandas a  $\sim 2800-3000$  y  $\sim 1450-1500\text{ cm}^{-1}$  asociadas a enlaces CH, lo que indica la presencia de ácido adsorbido y también probablemente, carbonato de glicerol y ésteres del carbonato de glicerol (ver Figura 1.6).

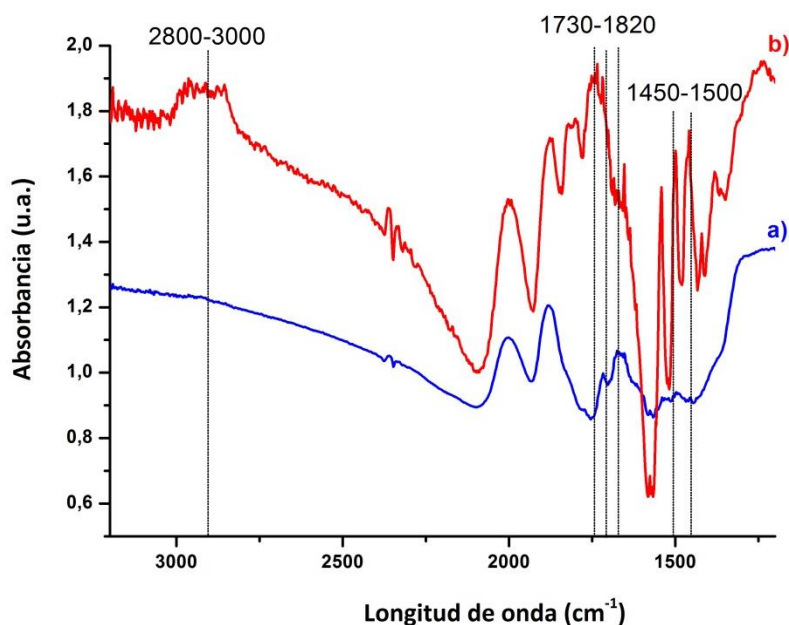


Figura 1.6. Espectros de infrarrojo de dos muestras distintas de zeolita Beta: a) antes de ser utilizado en reacción (■) y b) catalizador recogido tras la reacción de esterificación entre Ác.Hex. y CG (■). Dicho catalizador usado fue lavado mediante extracción líquido-líquido en un montaje Soxhlet antes de ser caracterizado

Para minimizar el problema de adsorción y por lo tanto la rápida desactivación del catalizador, se pensó en aumentar la hidrofobicidad de la zeolita. Para ello se sintetizaron varias muestras de zeolita Beta de distinta relación Si/Al en medio fluoruro<sup>[151,152]</sup> que permite a la vez reducir el número de defectos (silanoles internos) de la estructura de la zeolita. Los resultados mostrados en la Tabla 1.2, indican que un aumento en la relación Si/Al de la zeolita Beta, conlleva un aumento en su actividad (véase las velocidades iniciales de reacción) a pesar de que el número de centros ácidos disminuye (ver también la cantidad total de centros ácidos, así como los centros ácidos Brønsted medidos por adsorción de piridina y desorción a 250 °C). Esto parece indicar que el bloqueo de los centros activos debido a la fuerte adsorción de reactivos y/o productos disminuye al aumentar la relación Si/Al, tal y como fue corroborado mediante el análisis del catalizador por IR y TGA (véase la Tabla 1.2 y la Figura 1.7).

**Tabla 1.2: Influencia de la relación Si/Al de la zeolita Beta en la reacción de esterificación del carbonato de glicerol<sup>[a]</sup>**

Relación Si/Al	Centros ácidos Brønsted ( $\mu\text{mol}_{\text{piridina}}/\text{g}_{\text{catalizador}}$ ) <sup>[b]</sup>			$r_0$ ( $\text{mmol}\cdot\text{min}^{-1}$ )	Conv. (%) <sup>[c]</sup>	Select. (%) <sup>[d]</sup>	Rend. (%) <sup>[c]</sup>	Mat. orgánico retenido (%) <sup>[e]</sup>
	250 °C	350 °C	400 °C					
13	45	22	14	0.026	25	57	14	9
47	19	9	4	0.028	29	65	19	4
100	11	10	2	0.033	30	63	19	2

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: Ác.Hex. (10 mmol), CG (15 mmol) y zeolita Beta (100 mg) a 100 °C.

<sup>[b]</sup>Determinado por adsorción-desorción de piridina mediante espectroscopía infrarroja a 250, 350, y 400 °C basado en el trabajo llevado a cabo por C. A. Emeis.<sup>[153]</sup> <sup>[c]</sup>Resultados tras 8h de reacción.

<sup>[d]</sup>Selectividad hacia ECG-6 al 25% de conversión del Ác.Hex. <sup>[e]</sup>Medido por análisis termogravimétrico. Previamente el catalizador fue lavado con etanol mediante un montaje de extracción Soxhlet.

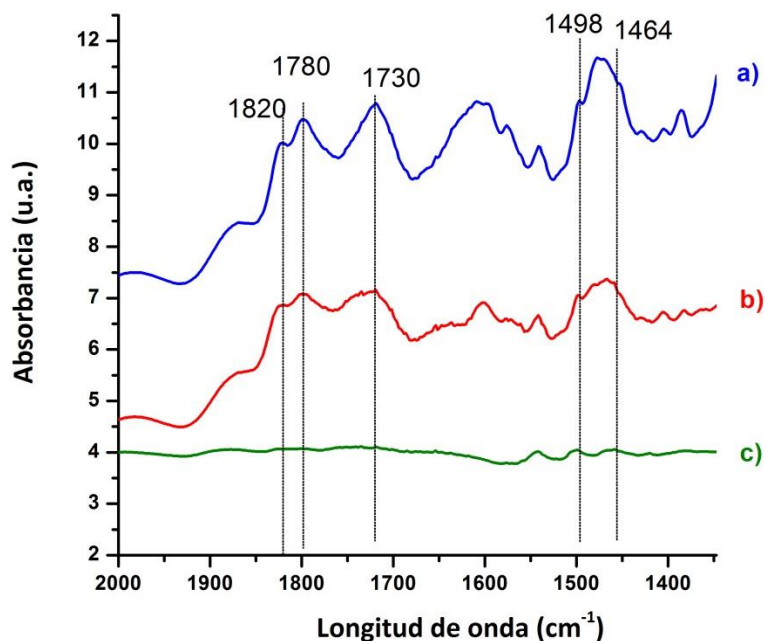


Figura 1.7. Espectro infrarrojo de zeolitas Beta con diferente relación Si/Al tras la reacción de esterificación de CG con Ác.Hex. a) Si/Al = 13 (■), b) Si/Al = 47 (■) y c) Si/Al = 100 (■). En todos los casos los catalizadores fueron lavados con etanol utilizando un sistema Soxhlet

Pese a todo, en el mejor de los casos, la conversión y selectividad se encuentran todavía en el orden del 30 y el 65% respectivamente, los cuales son valores demasiado bajos. Por ello se pensó en utilizar otros catalizadores heterogéneos con centros ácidos Brønsted más fuertes tales como resinas sulfónicas y fluorosulfónicas, incluyendo el catalizador híbrido Nafion-sílica (Nafion SAC-13). Tal y como se puede observar en la Tabla 1.3 los catalizadores más activos (ver velocidades iniciales) son las resinas sulfónicas perfluoradas Nafion NR-50 y Nafion SAC-13 (entradas 2 y 3). A estas les siguen las resinas ácidas sulfónicas (entradas 4-6), mientras que los aluminosilicatos son claramente menos activos (entradas 7-10).

**Tabla 1.3:** Características de diferentes catalizadores y sus resultados obtenidos en la esterificación entre Ác.Hex y CG<sup>[a]</sup>

N	Catalizador	A <sub>BET</sub> (m <sup>2</sup> ·g <sup>-1</sup> )	Acidez (meqH <sup>+</sup> ·g <sup>-1</sup> )	r <sub>0</sub> (mmol·min <sup>-1</sup> )	TOF (min <sup>-1</sup> )	Conv. (%) <sup>[b]</sup>	Sel. (%)	Rend. (%) <sup>[b]</sup>
1	-	-	-	0.001	-	5	80 <sup>[b]</sup>	4
2	Nafion NR-50	0.02	1.08	0.102	0.944	65	73 <sup>[b]</sup>	47
3	Nafion SAC-13	218	0.13	0.067	5.608	67	85 <sup>[c]</sup>	57
4	Dowex Marat.	-	3.10	0.073	0.235	79	64 <sup>[c]</sup>	42
5	Amberlyst-15	0.35	5.43	0.088	0.162	76	66 <sup>[c]</sup>	47
6	Dowex-50	-	4.80	0.089	0.185	81	69 <sup>[c]</sup>	53
7	Mordenita	507	1.51	0.027	0.179	23	58 <sup>[b]</sup>	13
8	Beta	450	1.19	0.026	0.218	25	57 <sup>[b]</sup>	14
9	ZSM-5	368	1.51	0.024	0.159	17	50 <sup>[b]</sup>	9
10	ITQ-2	841	1.04	0.031	0.295	31	61 <sup>[b]</sup>	19
11	Ác.pTS <sup>[d]</sup>	-	5.81	0.137	10.438	72	81 <sup>[c]</sup>	58

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: Ác.Hex. (10 mmol), CG (15 mmol) y catalizador (100 mg) a 100 °C.

<sup>[b]</sup>Resultados tras 8h de reacción. <sup>[c]</sup>Selectividad hacia ECG-6 al 65% de conversión del Ác.Hex.

<sup>[d]</sup>Mismos equivalentes H<sup>+</sup> respecto a los contenidos en 100 mg del catalizador Nafion SAC-13.

Cabe destacar que el Nafion SAC-13 y el Nafion NR-50, cuyas velocidades iniciales de reacción son similares a las de las resinas sulfónicas, tienen una menor concentración de centros ácidos de Brønsted, y por tanto su actividad por centro activo (TOF) es sensiblemente mayor (ver Tabla 1.3). Este hecho podría ser atribuido a la mayor fuerza ácida de los grupos sulfónicos de las resinas perfluorados cuyo valor de acidez de Hammett (H<sub>0</sub>) es del orden de -12, mientras que las tradicionales resinas sulfónicas presentan un H<sub>0</sub> en torno a -3.<sup>[54]</sup> Además, cuando se comparan los valores de TOF de los dos catalizadores perfluorados, se puede apreciar como el composite Nafion SAC-13 es doce veces más activo que Nafion NR-50, lo cual evidencia el hecho de que una mayor área superficial mejora considerablemente la accesibilidad de los

reactivos a los centros ácidos del catalizador (ver valores área BET). A su vez, la selectividad al éster del carbonato de glicerol (ECG-6) es mayor cuando se utiliza como catalizador al Nafion SAC-13 en comparación al resto de resinas ácidas (Tabla 1.3).

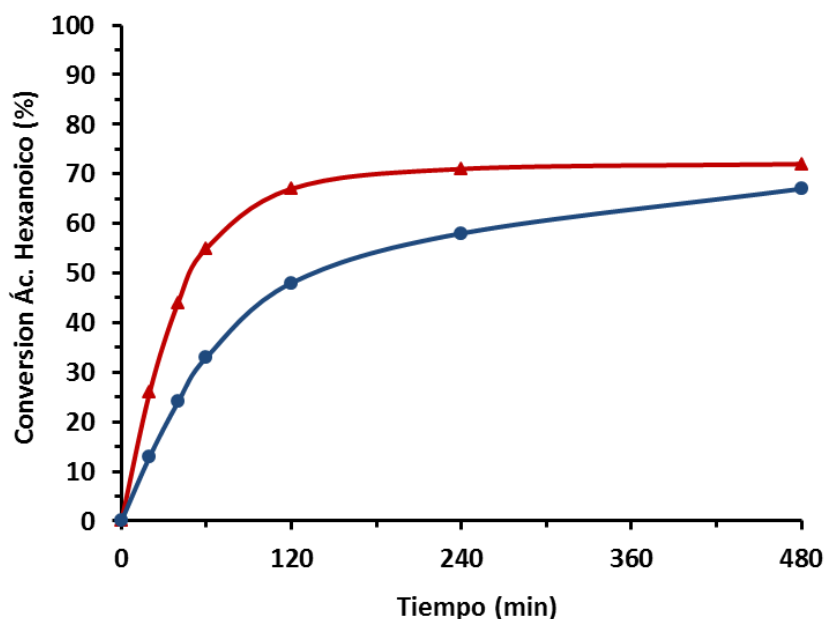


Figura 1.8. Evolución con el tiempo de la conversión del ácido hexanoico utilizando como catalizador Nafion SAC-13 (●) y ácido p-toluenosulfónico (▲). Condiciones de reacción: Ác. Hex. (10 mmol), CG (15 mmol), 100 mg de Nafion SAC-13 (mismos equivalentes  $H^+$  cuando es empleado el ácido p-toluenosulfónico) a 100 °C

A efectos de comparación, la reacción se llevó a cabo utilizando el ácido p-toluenosulfónico, un catalizador orgánico homogéneo, y con los mismos equivalentes protónicos que los existentes en los empleados en el caso del Nafion SAC-13. Los resultados mostraron que aunque el catalizador homogéneo presenta una mayor actividad, la selectividad hacia el éster EGC-6 es similar (ver Figura 1.8 y la Figura 1.9). Esto parece indicar que, en el caso del catalizador Nafion SAC-13, o no todos los centros ácidos son accesibles (pese a su alta área BET), o que la fuerza ácida de sus grupos sulfónicos es menor debido a la interacción producida entre los grupos sulfónicos y los grupos silanoles de la estructura mesoporosa.<sup>[154]</sup>



También cabe destacar como cuando se trabaja con el ácido p-toluenosulfónico, a altas conversiones empieza a descender la selectividad hacia el éster deseado (ver curva de la Figura 1.9), lo cual nos indica como a altas conversiones y largos tiempos de reacción la reacción de hidrólisis de la función carbonato se ve más favorecida.

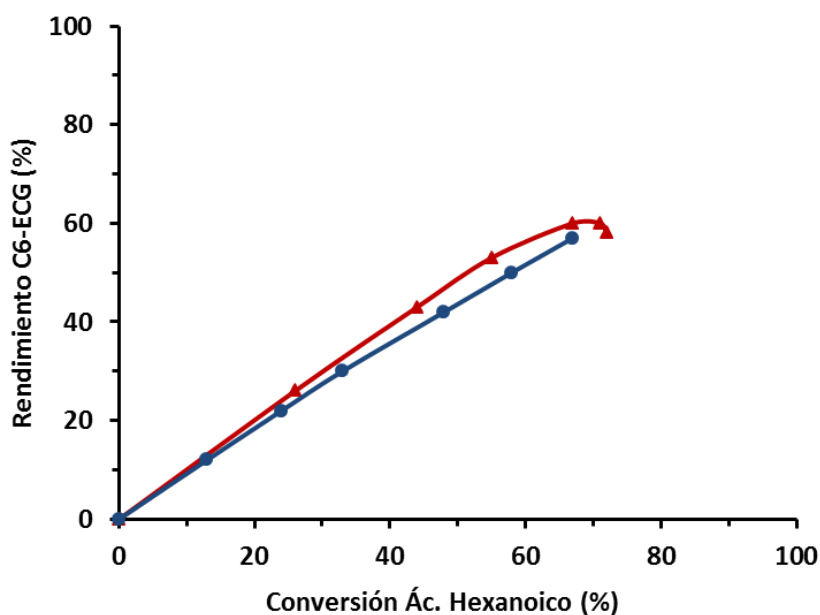


Figura 1.9. Evolución de la selectividad hacia el éster C6-ECG cuando se emplea como catalizador Nafion SAC-13 (●) y ácido p-toluenosulfónico (▲). Condiciones de reacción: Ác. Hex. (10 mmol), CG (15 mmol), 100 mg de Nafion SAC-13 (mismos equivalentes  $H^+$  cuando es empleado el ácido p-toluenosulfónico) a 100 °C

En la Figura 1.10 se representan los rendimientos de los diferentes subproductos, es decir, mono, di y triglicéridos en función del tiempo de reacción utilizando Nafion NR-50 como catalizador. En dicho gráfico se observa como los monoglicéridos aparecen como subproductos primarios e inestables, mientras que los diglicéridos aparecen como subproductos secundarios e inestables también, tal y como cabría esperar al ser formados por esterificación de los monoglicéridos y ser intermedios en la formación de los triglicéridos. La evolución de estos subproductos

refuerza la teoría de que su formación siguiendo el esquema de reacción indicado anteriormente (ver Esquema 1.10).

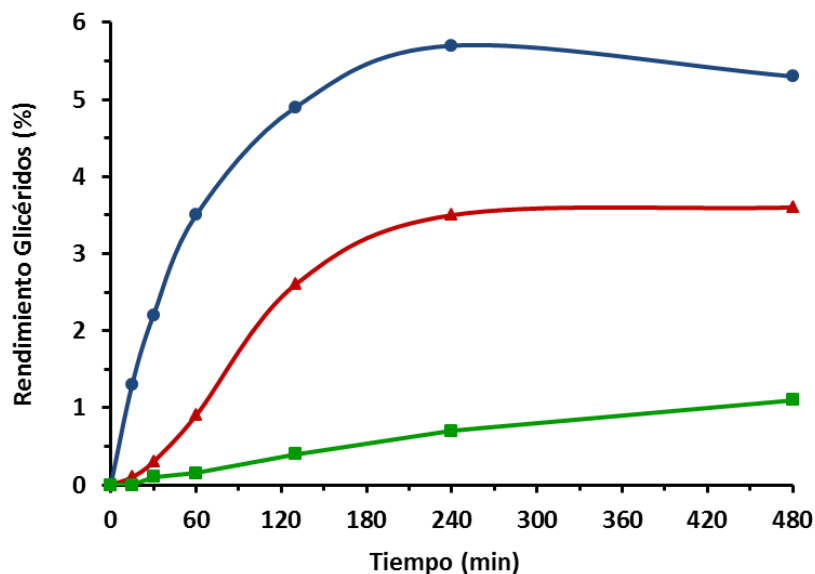


Figura 1.10. Evolución del rendimiento diferentes subproductos, monoglicéridos (●), diglicéridos (▲) y triglicéridos (■), en función del tiempo en la reacción de esterificación entre CG y Ác.Hex. Condiciones de reacción: Ác.Hex. (10 mmol), CG (15 mmol), Nafion NR-50 (100 mg) y 100 °C

#### 1.2.1.2. Optimización de las condiciones de reacción

Llegados a este punto, utilizando Nafion SAC-13 como catalizador, se ha comprobado que es posible llevar a cabo la reacción de esterificación entre el carbonato de glicerol y el ácido hexanoico con una conversión de este último cercana al 70% y con una selectividad hacia el éster de en torno al 85%. Continuando nuestro estudio, se intentó mejorar estos valores utilizando Nafion SAC-13 como catalizador y optimizando condiciones de reacción tales como cantidad de catalizador, relación molar de los reactivos, temperatura y presencia de disolvente. En primer lugar analizamos la influencia de la carga del catalizador. Para ello se realizó la reacción de

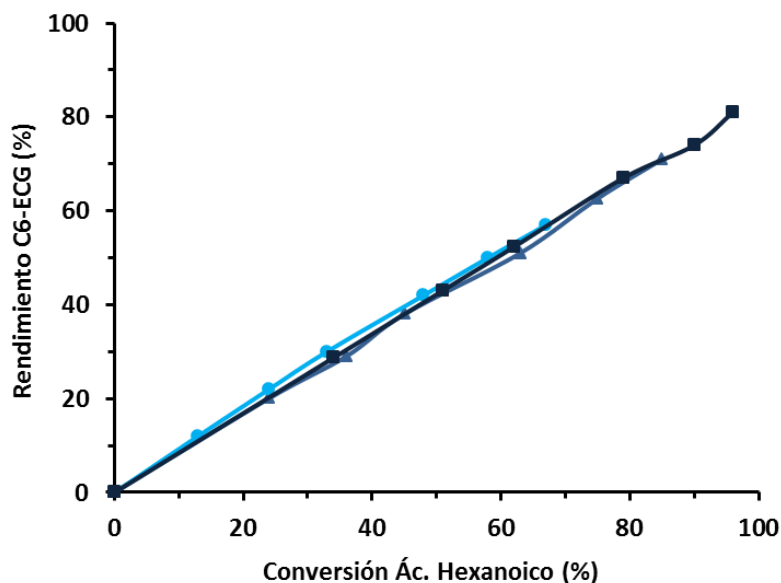
esterificación con diferentes porcentajes en masa del Nafion SAC-13 respecto a la masa total de reactivos (3, 5, 8 y 15%) cuyos resultados están descritos en la Tabla 1.4.

**Tabla 1.4:** Estudio de la influencia de la cantidad de Nafion SAC-13 sobre el alcance de la reacción de esterificación entre el carbonato de glicerol y el ácido hexanoico<sup>(a)</sup>

Cantidad Nafion SAC-13 (% en masa)	Tiempo (h)	Conversión (%)	Selectividad (%)	Rendimiento (%)
15	6	96	84	81
8	8	85	84	71
3.5	8	67	85	57

<sup>(a)</sup> Condiciones de reacción: Ác.Hex. (10 mmol), CG (15 mmol), 100 °C.

Como se puede observar, tal y como cabía esperar, se logra un aumento de la conversión al aumentar la cantidad del catalizador. Sin embargo, la selectividad hacia el éster se mantiene, siendo esta siempre alrededor del 85% y prácticamente independiente del nivel de conversión (Figura 1.11).



**Figura 1.11.** Rendimiento hacia el éster C6-ECG frente a la conversión del Ác.Hex. en la reacción de esterificación entre el CG y el Ác.Hex. empleando 3.5 % (●), 8 % (▲) y 15 % (■) en masa de Nafion SAC-13. Condiciones de reacción: Ác.Hex. (10 mmol), CG (15 mmol) a 100 °C

Lo siguiente a analizar fue la influencia de la temperatura de reacción. Para ello, se llevó a cabo la reacción de esterificación a 80, 100, 120 y 140 °C. Como cabía esperar, la conversión aumenta con la temperatura. No obstante, también se observa una sensible pérdida de selectividad hacia el éster a conversiones superiores al 70% al trabajar con temperaturas superiores a los 100 °C (Figura 1.12). Estos resultados indican que un incremento en la temperatura favorece la generación de subproductos por apertura del carbonato cíclico. Por ello podemos concluir que para maximizar la selectividad es necesario llevar a cabo la reacción mediante catalizadores sólidos ácidos fuertes que permitan realizar la reacción a temperaturas bajas.

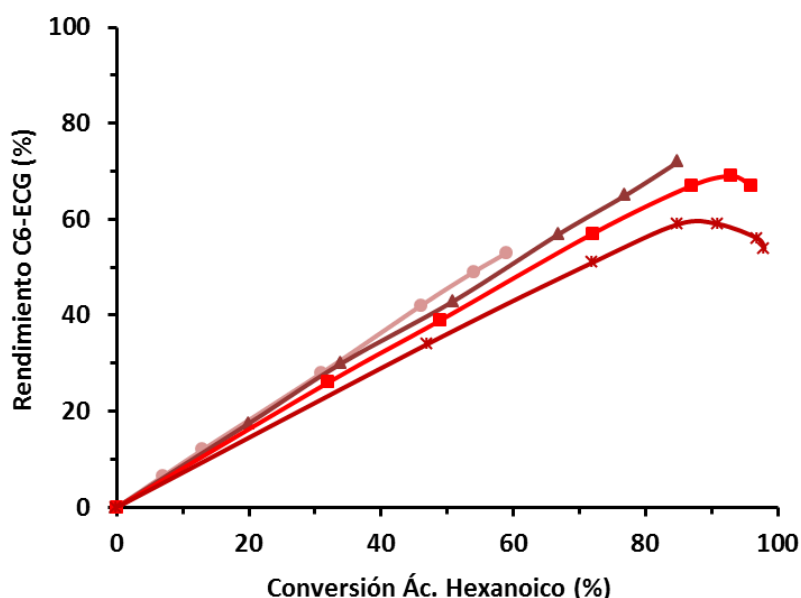


Figura 1.12. Rendimiento hacia el éster C6-ECG frente a la conversión de Ác.Hex. en la reacción de esterificación entre el CG y el Ác.Hex. llevada a 80 °C (●), 100 °C (▲), 120 °C (■) y 140 °C (\*) de temperatura. Condiciones de reacción: Ác.Hex. (10 mmol), CG (15 mmol) y un 8% en masa de Nafion SAC-13

Finalmente se estudió la influencia de la relación molar entre el CG y el Ác.Hex. sobre la conversión y selectividad al éster. Con este fin se llevó a cabo la reacción empleando diferentes proporciones molares entre el CG y el Ác.Hex (8, 4, 1.5, 0.25 y 0.125). Los resultados mostrados en la Figura 1.13 indican que un aumento tanto de la concentración de CG como de Ác.Hex. no tiene influencia alguna sobre la selectividad

hacia C6-ECG. De hecho, en todas las experiencias, la conversión, el rendimiento y la selectividad fueron del orden del 95, 81 y 85%, respectivamente, e independientemente de si uno de los reactivos estaba en exceso.

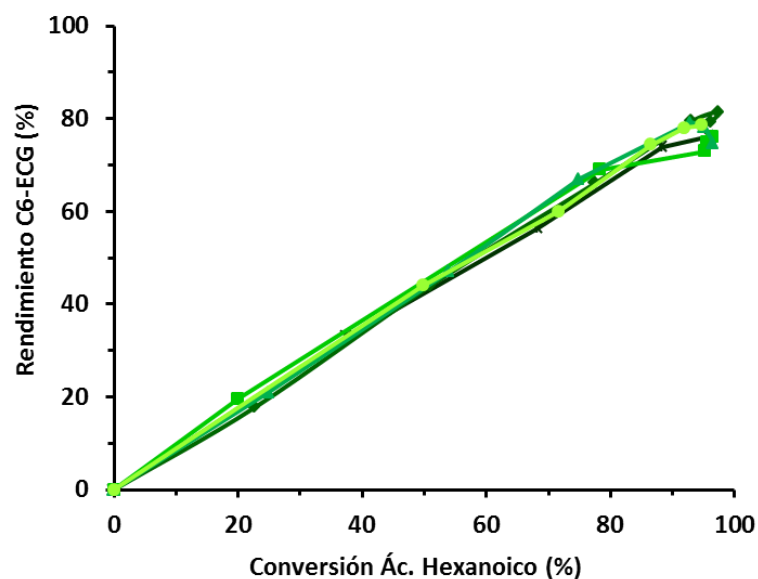


Figura 1.13. Rendimiento hacia el éster C6-ECG frente a la conversión del Ác.Hex. en la reacción de esterificación entre el CG y el Ác.Hex. llevada a cabo con diferentes relaciones molares de los reactivos. CG/Ác.Hex.: 8 (\*), 4 (♦), 1.5 (■) 0.25 (▲) y 0.125 (●). Condiciones de reacción: 15 % de Nafion SAC-13 a 100 °C

### 1.2.1.3. Optimización de la selectividad del éster

Los resultados alcanzados hasta el momento muestran que trabajando en ausencia de disolvente y bajo condiciones de reacción optimizadas, la selectividad máxima alcanzada hacia el C6-ECG es de alrededor del 85% a conversiones prácticamente cuantitativas. La causa de no superar esta pérdida de selectividad se debe a la presencia en el medio de reacción del agua generada como producto de la esterificación, la cual interviene en la reacción no deseada de hidrólisis de la función carbonato con la consiguiente generación de los glicéridos como subproductos. Por ello, la eliminación rápida del agua del medio de la reacción es un punto crucial a tener en cuenta para aumentar la selectividad. Con este objetivo, en primer lugar se

contempló la posibilidad de eliminar el agua mediante una trampa Dean Stark y la aplicación de un flujo de nitrógeno sobre el crudo de la reacción. No obstante, no se logró ninguna mejora significativa. También se intentó eliminar el agua llevando a cabo la reacción bajo condiciones de vacío (10 torr), pero tampoco se logró una mejora en la selectividad. Así que finalmente, se pensó en eliminar el agua formada llevando a cabo la reacción de esterificación bajo condiciones de destilación azeotrópica utilizando tolueno como disolvente. En los resultados mostrados en la Figura 1.14 se puede observar como la selectividad a C6-ECG se incrementó hasta el 95% a una conversión completa del Ác.Hex. Además, también se puede observar que cuando la reacción es realizada bajo las mismas condiciones utilizando un catalizador ácido homogéneo convencional, tal y como lo es el ácido p-toluenosulfónico, se consigue un rendimiento similar del C6-ECG al obtenido cuando se emplea el Nafion SAC-13, lo que demuestra que este catalizador sólido posee un gran potencial para esta reacción.

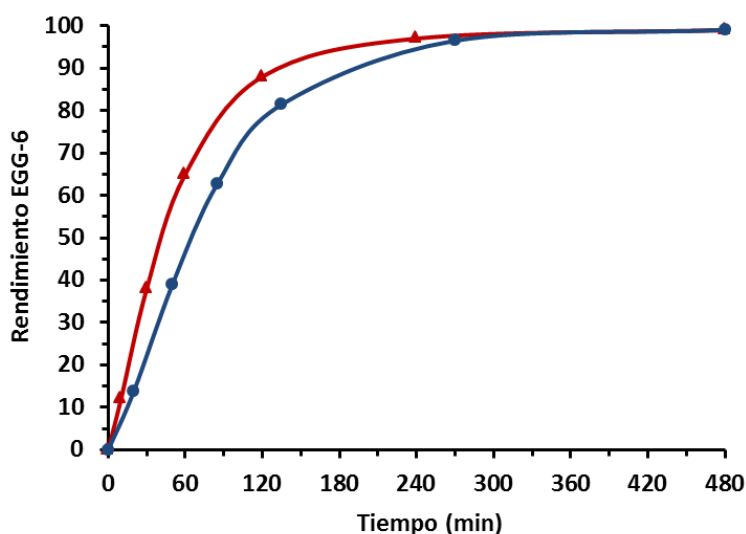


Figura 1.14. Evolución del rendimiento del ECG-6 en función del tiempo cuando la reacción es llevada a cabo bajo condiciones azeotrópicas utilizando Nafion SAC-13 (●) o Ác.pTS (▲) como catalizador. Condiciones de reacción: Ác.Hex. (10 mmol), CG (15 mmol), Nafion SAC-13 (450 mg), y condiciones azeotrópicas de destilación de agua con tolueno. Mismos equivalentes  $H^+$  cuando es empleado el ácido p-toluenosulfónico

1.2.1.4. Influencia de la longitud de la cadena alcánica del ácido carboxílico

Para obtener moléculas con diferentes propiedades tensioactivas,<sup>[139]</sup> la esterificación del carbonato de glicerol se llevó a cabo con ácidos carboxílicos de mayor longitud de cadena alcánica bajo las condiciones de destilación azeotrópica anteriormente descritas. Con este objetivo, se hizo reaccionar el carbonato de glicerol con los ácidos heptanoico, octanoico, nonanoico, láurico y palmítico de 7, 8, 9, 12 y 16 carbonos respectivamente. Los resultados obtenidos y representados en la Figura 1.15 muestran como al aumentar la longitud de la cadena alcánica del ácido graso el rendimiento al éster disminuye considerablemente, particularmente en el caso de los ácidos de mayor longitud de cadena pasando de un 98% de conversión del ácido hexanoico al 71% y 31% de los ácidos láurico y palmítico respectivamente tras 8 horas de reacción.

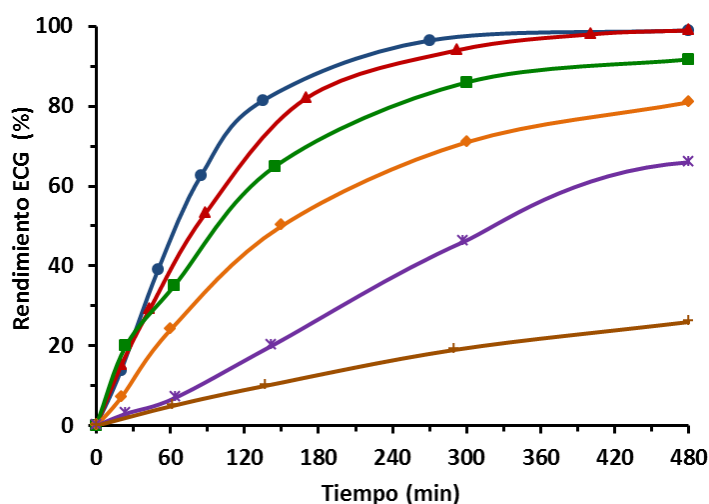


Figura 1.15. Evolución del rendimiento hacia Cn-ECG con el tiempo cuando la reacción de esterificación es llevada a cabo mediante Nafion SAC-13 y diferentes ácidos carboxílicos: hexanoico (●), heptanoico (▲), octanoico (■), nonanoico (◆), láurico (✱) y palmítico (+). Condiciones de reacción: Ác.Carboxílico (10 mmol), CG (15 mmol), Nafion SAC-13 (450 mg) y condiciones de destilación azeotrópica del agua con tolueno

La tendencia observada en cuanto a la reactividad de los ácidos carboxílicos puede ser conceptualizada sobre las bases del mecanismo de reacción establecido

para la esterificación de ácidos carboxílicos utilizando catalizadores homogéneos.<sup>[155]</sup> Así, los dos factores que pueden contribuir a la disminución de la reactividad de los ácidos carboxílicos cuando se aumenta la longitud de la cadena alcánica son los efectos inductivos y estéricos.<sup>[156]</sup> El efecto inductivo dador de electrones, que aumenta con la longitud de la cadena alcánica, disminuye el carácter electrofílico del carbono carbonílico del ácido, limitando así el ataque nucleofílico del alcohol. En cuanto al impedimento estérico, obviamente aumenta con la cadena alcánica del ácido y se origina como consecuencia de la repulsión electrónica entre los átomos de los reactivos lo que disminuye la densidad electrónica en la región intermolecular distorsionando así las interacciones de enlace.<sup>[157]</sup> El efecto estérico que afecta a la reactividad del ácido carboxílico puede ser aún más importante en reacciones llevadas a cabo con catalizadores ácidos heterogéneos donde los reactivos y productos pueden interactuar tanto con el soporte como con los centros activos.<sup>[156,158]</sup>

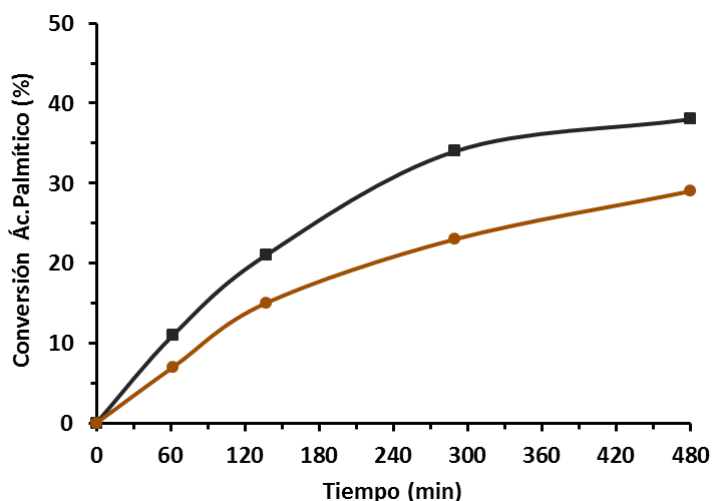


Figura 1.16. Evolución de la conversión de ácido palmítico con el tiempo cuando la reacción de esterificación es llevada a cabo con Nafion SAC-13 (●) y ácido p-toluenosulfónico (■). Condiciones de reacción: Ác. Palmítico (10 mmol), CG (15 mmol), Nafion SAC-13 (450 mg), y condiciones azeotrópicas de destilación del agua con tolueno. Mismos equivalentes  $H^+$  cuando es empleado el ácido p-toluenosulfónico

Durante nuestro estudio se comprobó que la conversión de los ácidos carboxílicos disminuía al aumentar la longitud de la cadena alcánica tanto cuando se utiliza el catalizador heterogéneo Nafion SAC-13, como cuando se emplea el



catalizador orgánico homogéneo (Ác.pTS) tal y como se observa en la Figura 1.16. No obstante, el catalizador homogéneo resultó ser algo más activo (ver Figura 1.16). Estos resultados están en concordancia con los publicados por Liu y col.<sup>[159]</sup> donde se observó la misma tendencia al llevar a cabo la reacción de esterificación entre metanol y ácidos carboxílicos de diferente longitud de cadena en presencia de catalizadores ácidos tanto homogéneos como heterogéneos. Así, la mayor actividad observada con catalizadores homogéneos respecto a los heterogéneos podría ser atribuida al hecho de que bajo catálisis homogénea, los ácidos con cadenas alcánicas largas pueden asumir conformaciones de equilibrio más favorables que disminuyan la contribución del factor estérico, mientras que con la catálisis heterogénea la libertad conformacional de las cadenas alcánicas adsorbidas está obviamente limitada.<sup>[160,161]</sup> Además, tal y como sugiere Liu y col.<sup>[159]</sup> mediante el uso del catalizador Nafion SAC-13, se podrían producir interacciones adicionales entre el ácido carboxílico adsorbido sobre el centro ácido con las zonas poliméricas del Nafion y/o con los grupos silanoles adyacentes del soporte, las cuales también podrían tener influencia sobre la reactividad del ácido carboxílico.

Con el fin de profundizar en la influencia de ambos efectos, se llevó a cabo un estudio cinético de la reacción de esterificación entre el carbonato de glicerol con tres ácidos carboxílicos de distinta longitud de cadena para poder así obtener los diferentes valores de constantes cinéticas, energías de activación y calores de adsorción.

#### *1.2.1.5. Estudio cinético de la reacción*

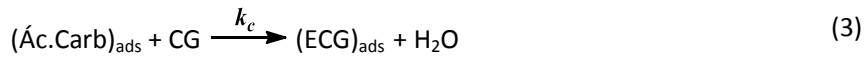
El estudio cinético se realizó midiendo las velocidades iniciales de las reacciones de esterificación entre el carbonato de glicerol y el ácido carboxílico a diferentes concentraciones, con tolueno como disolvente (5 mL) y empleando en todos los casos una concentración de Nafion SAC-13 (5.5 mg·mL<sup>-1</sup>). Dichos experimentos se realizaron con los ácidos hexanoico, nonanoico y láurico, y a las temperaturas de 80, 100 y 111 °C (ver Tabla 1.5).

Tabla 1.5: Velocidades iniciales de reacción,  $r_0$ , calculadas a partir de la conversión del ácido carboxílico en la reacción de esterificación entre el carbonato de glicerol (CG) y los ácidos hexanoico, nonanoico y láurico (AC), a diferentes concentraciones y temperaturas<sup>(a)</sup>

Ácido Carboxílico	T = 80 °C			T = 100 °C			T = 111 °C		
	[AC] (mM)	[CG] (mM)	$r_0$ (mmol·h <sup>-1</sup> )	[AC] (mM)	[CG] (mM)	$r_0$ (mmol·h <sup>-1</sup> )	[AC] (mM)	[CG] (mM)	$r_0$ (mmol·h <sup>-1</sup> )
Ácido Hexanoico	197.25	95.93	0.09824	197.85	81.99	0.11535	200.49	80.00	0.13174
	197.26	164.98	0.16127	198.19	164.32	0.24247	196.48	179.59	0.29141
	197.93	320.00	0.33024	198.61	337.59	0.45262	203.47	320.00	0.53040
	201.17	658.26	0.66958	200.06	666.56	0.91005	195.21	653.94	1.05186
	92.36	198.76	0.09537	89.98	194.94	0.12651	88.61	198.59	0.14331
	169.39	200.33	0.18620	172.46	195.35	0.23583	163.93	193.20	0.25838
	335.37	193.78	0.32582	340.48	195.68	0.47450	336.73	192.78	0.53797
	690.16	200.91	0.64188	684.71	197.26	0.90794	681.64	195.85	1.05786
Ácido Nonanoico	197.02	84.32	0.00956	195.47	87.63	0.01787	196.46	82.70	0.02093
	195.22	161.66	0.01909	196.95	176.60	0.03506	199.74	164.98	0.04683
	200.30	330.62	0.03606	201.41	326.31	0.06694	195.28	344.56	0.08541
	196.27	672.20	0.07320	199.37	661.58	0.13298	197.08	664.23	0.14471
	61.69	195.16	0.00696	62.68	200.17	0.01283	56.73	200.25	0.01449
	126.60	187.47	0.01452	129.32	197.43	0.02559	124.37	198.42	0.03582
	250.47	197.76	0.02665	248.24	198.67	0.05092	256.16	194.61	0.06433
	497.71	196.60	0.05471	499.45	192.95	0.09910	498.21	196.18	0.10263
Ácido Láurico	193.30	82.12	0.00171	195.40	83.36	0.00351	193.4	89.96	0.00521
	201.57	165.31	0.00324	196.04	176.27	0.00732	196.77	165.98	0.00908
	194.77	338.92	0.00741	195.31	334.94	0.01396	194.62	331.29	0.01983
	199.46	674.19	0.01368	197.70	656.93	0.02751	192.52	665.23	0.03766
	49.90	191.37	0.00103	51.08	196.93	0.00219	49.51	192.86	0.00288
	99.61	188.30	0.00209	101.76	196.10	0.00473	98.44	196.02	0.00621
	196.48	202.16	0.00392	196.28	202.90	0.00772	198.44	193.11	0.01066
	392.18	190.87	0.00781	394.13	194.44	0.01635	392.37	194.61	0.02225

<sup>(a)</sup> Condiciones de reacción: 5 mL de tolueno y [Nafion SAC-13] = 5.5 mg·mL<sup>-1</sup>

Con estos datos, si se considera que nuestra reacción sigue un modelo cinético Eley-Rideal, con una adsorción competitiva del carbonato de glicerol, el proceso de esterificación implicaría las siguientes etapas:



si se asume que la etapa limitante de la reacción corresponde a la ecuación 3, y que el resto de ecuaciones corresponden a reacciones en equilibrio, entonces  $K_A$ ,  $K_B$  y  $K_D$  son constantes de equilibrio que se definen como:

$$K_A = \frac{[\text{AC}]_{\text{ads}}}{[\text{AC}] \cdot [\text{C}]} \quad (5)$$

$$K_B = \frac{[\text{CG}]_{\text{ads}}}{[\text{CG}] \cdot [\text{C}]} \quad (6)$$

$$K_D = \frac{[\text{ECG}] \cdot [\text{C}]}{[\text{ECG}]_{\text{ads}}} \quad (7)$$

y la ecuación de la velocidad de reacción de esterificación quedaría definida como sigue:

$$r_0 = \frac{d[\text{AC}]_0}{dt} = k_c \cdot [\text{C}] \cdot [\text{AC}]_{\text{ads}} \cdot [\text{CG}]_0 \quad (8)$$

donde  $k_c$  es la constante cinética y las siglas CG significan carbonato de glicerol; AC, ácido carboxílico; C, catalizador; y ECG, éster de carbonato de glicerol.

Tomando las ecuaciones 5, 6, 7 y 8 y asumiendo que el éster del carbonato de glicerol y el agua adsorbida en el catalizador es insignificante en condiciones de velocidad inicial, la ecuación de velocidad quedaría definida del siguiente modo:

$$r_0 = \frac{k_c \cdot [C]_0 \cdot K_A \cdot [AC]_0 \cdot [CG]_0}{1 + K_A \cdot [AC]_0 + K_B \cdot [CG]_0} \quad (9)$$

ecuación que tras linealización quedaría de la siguiente forma:

$$\frac{1}{r_0} = m \cdot \left( \frac{1}{[R]_0} \right) + n \quad (10)$$

donde si  $[R]_0$  es  $[AC]_0$ ,

$$m = \frac{1 + K_B \cdot [CG]_0}{k \cdot K_A \cdot [CG]_0} \quad (11)$$

$$n = \frac{1}{k \cdot [CG]_0} \quad (12)$$

mientras que si  $[R]_0$  es  $[CG]_0$ ,

$$m' = \frac{1 + K_A \cdot [AC]_0}{k \cdot K_A \cdot [AC]_0} \quad (13)$$

$$n' = \frac{K_B}{k \cdot K_A \cdot [AC]_0} \quad (14)$$

y siendo en ambos casos  $k$  la constante cinética de velocidad definida como:

$$k = k_c \cdot [C]_0 \quad (15)$$

De este modo y mediante la representación gráfica de la inversa de la velocidad inicial de la reacción frente a la inversa de la concentración inicial del ácido carboxílico y el carbonato de glicerol, es posible obtener a partir de las pendientes y de las ordenadas en el origen de las rectas obtenidas los valores de  $k_c$ ,  $K_A$  y  $K_B$  que corresponden a la constante cinética y a las constantes de adsorción del ácido carboxílico y el carbonato de glicerol respectivamente (ver Figura 1.17).

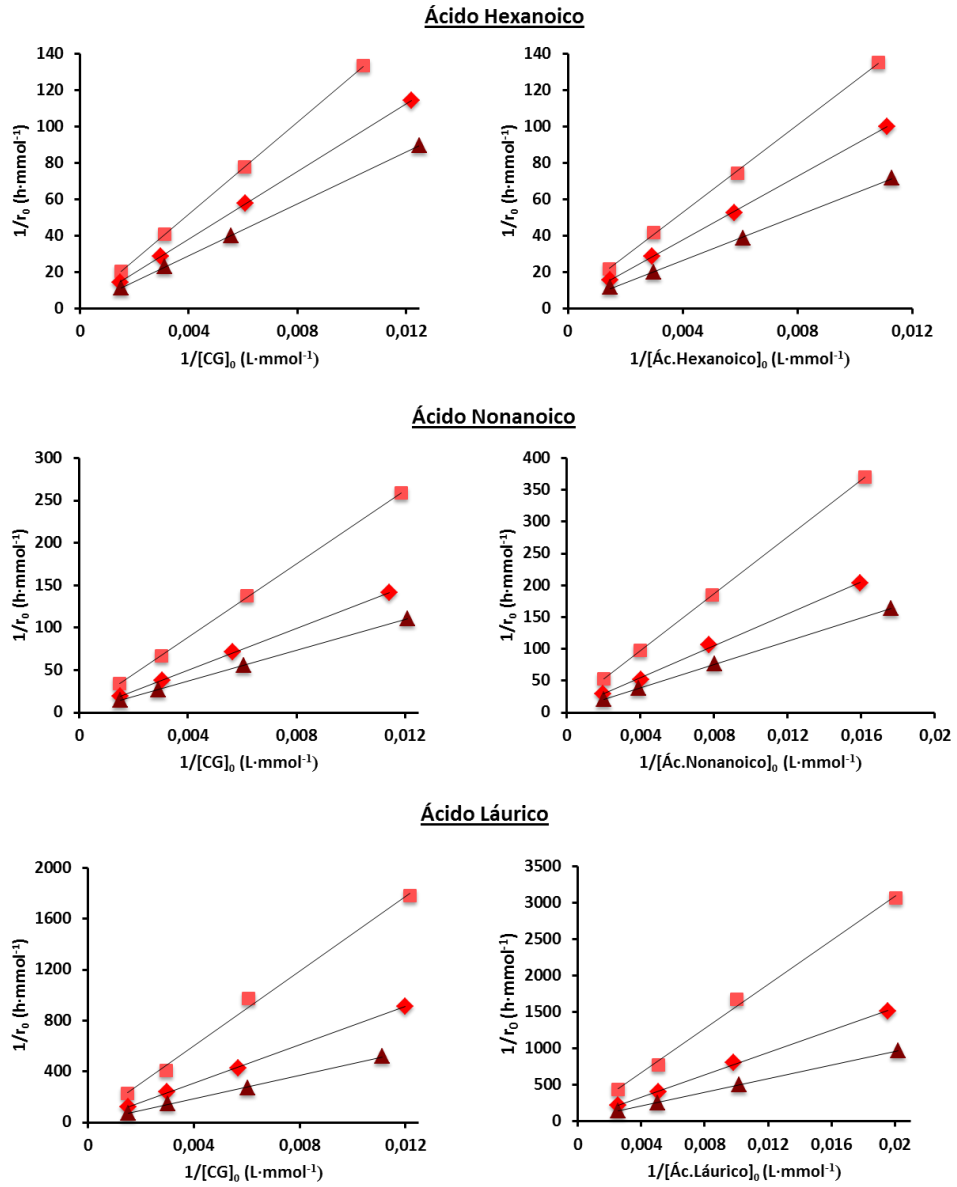


Figura 1.17. Representación gráfica de la inversa de la velocidad inicial de la reacción frente a la inversa de las concentraciones iniciales del carbonato de glicerol y el ácido carboxílico empleando Nafion SAC-13 como catalizador a diferentes temperaturas: 80 °C (■), 100 °C (◆) y 111 °C (▲)

Adicionalmente, las energías de activación  $E_{act}$  fueron calculadas utilizando la ecuación de Arrhenius, a partir de las constantes cinéticas de velocidad a diferentes temperaturas calculadas anteriormente tal y como se describe a continuación:

$$k_c = A \cdot e^{-E_{act}/RT} \quad (16)$$

$$\ln(k_c) = \ln(A) - \frac{E_{act}}{R} \cdot \left(\frac{1}{T}\right) \quad (17)$$

donde A es el factor de frecuencia, R es la constante universal de los gases y T es la temperatura de reacción.

Asimismo, las entalpías de adsorción y las entropías de adsorción de los diferentes ácidos carboxílicos y del carbonato de glicerol sobre el catalizador Nafion SAC-13 fueron calculadas utilizando la ecuación de van't Hoff:

$$K_{ads} = A \cdot e^{-\Delta H/RT} \quad (18)$$

$$\ln(K_{ads}) = -\frac{\Delta H}{R} \cdot \left(\frac{1}{T}\right) + \frac{\Delta S}{R} \quad (19)$$

En la Figura 1.18 se representa el logaritmo neperiano de la  $k_c$  cinética, y las constantes de adsorción  $K_{AC}$  y  $K_{CG}$  con la inversa de la temperatura de reacción.

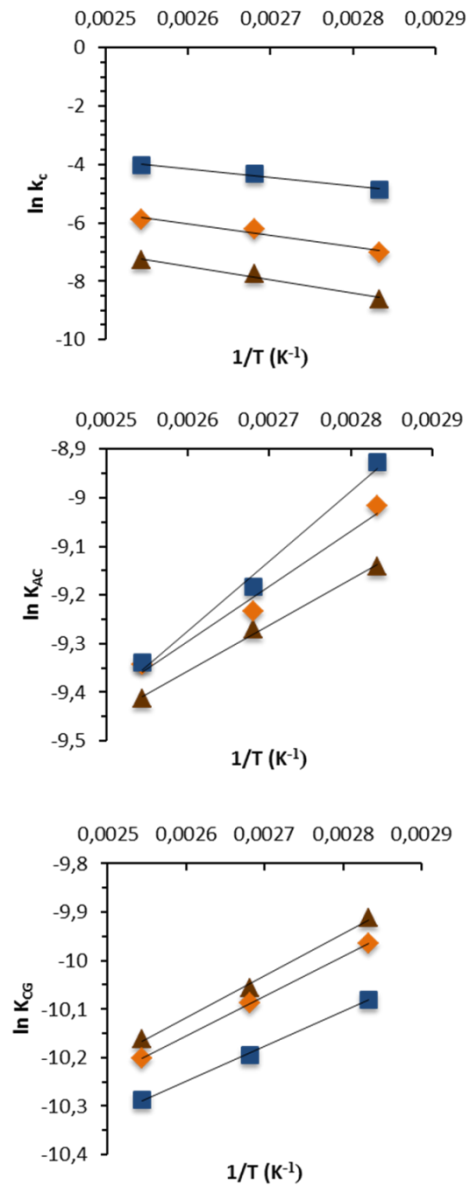


Figura 1.18. Variación de los logaritmos neperianos de la constante cinética  $k_c$  y de las constantes de adsorción  $K_A$  y  $K_B$  en función de la inversa de la temperatura en la reacción de esterificación catalizada por Nafion SAC-13 entre el carbonato de glicerol y diferentes ácidos carboxílicos: ác.hexanoico (■), ác.nonanoico (◆), y ác.láurico (▲)

Analizando los parámetros cinéticos calculados (ver Tabla 1.6), se puede observar como la energía de activación aumenta a medida que aumenta la cadena de ácido carboxílico, lo cual indica que la reacción de esterificación se ve menos favorecida en términos cinéticos tal y como cabía esperar debido al efecto inductivo de la cadena alcánica que hace que disminuya la electrofilia del grupo carbonilo del ácido carboxílico adsorbido. Por otra parte, y de acuerdo con los resultados obtenidos por Liu y col.,<sup>[159]</sup> la constante de adsorción del ácido carboxílico aumenta a medida que disminuye la longitud de cadena indicando que la ocupación de centros activos aumenta al disminuir la longitud de la cadena lo que se traduce en una mayor reactividad. También cabe destacar cómo, en todos los casos, los valores de la constante de adsorción del ácido carboxílico son alrededor de 2-3 veces superiores a la constante de adsorción del carbonato de glicerol, lo cual indica una adsorción preferencial del ácido carboxílico sobre los centros ácidos Brønsted. A su vez se observa como la constante de adsorción del carbonato de glicerol apenas se ve afectada al aumentar la longitud de cadena del ácido, indicando que el aumento del tamaño del ácido no tiene influencia sobre la adsorción del alcohol. Estos últimos resultados son diferentes a los publicados por Liu en la esterificación de ácidos carboxílicos con metanol,<sup>[159]</sup> donde se observó que la constante de adsorción del alcohol disminuía a medida que la cadena alcánica del ácido aumentaba. Este comportamiento se atribuyó a la capacidad de ácidos carboxílicos de cadena larga para modificar la naturaleza superficial del catalizador, es decir, los ácidos carboxílicos de cadena larga adsorbidos sobre la superficie del catalizador incrementarían la hidrofobicidad de la superficie afectando a la adsorción del metanol. El hecho de que este efecto no fuese observado en nuestro caso puede ser debido al hecho de que el carbonato de glicerol es bastante menos polar que el metanol.

Por otra parte, como el proceso de adsorción es un proceso exotérmico, se puede observar que un aumento de la temperatura provoca una disminución de las constantes de adsorción para ambos reactivos.



**Tabla 1.6:** Valores cinéticos hallados experimentalmente tras el estudio cinético a tres diferentes temperaturas (contantes cinéticas  $k_c$ , constantes de adsorción  $K_{AC}$  y  $K_{CG}$ , energías de activación  $E_{act}$ , entalpías de adsorción  $\Delta H_{AC}$  y  $\Delta H_{CG}$ , y entropías de adsorción  $\Delta S_{AC}$  y  $\Delta S_{CG}$ )

Ácido Carboxílico	T °C	$k_c$ $L \cdot h^{-1} \cdot g^{-1} \cdot 10^2$	$K_{AC}$ $L \cdot mol^{-1}$	$K_{CG}$ $L \cdot mol^{-1}$
Ácido Hexanoico	80	0.770	0.130	0.042
	100	1.344	0.103	0.037
	111	1.805	0.089	0.034
Ácido Nonanoico	80	0.091	0.122	0.047
	100	0.198	0.098	0.042
	111	0.279	0.088	0.037
Ácido Láurico	80	0.018	0.106	0.050
	100	0.043	0.093	0.043
	111	0.068	0.080	0.039

Ácido Carboxílico	$E_{act}$ $KJ \cdot mol^{-1}$	$\Delta H_{AC}$ $KJ \cdot mol^{-1}$	$\Delta H_{CG}$ $KJ \cdot mol^{-1}$	$\Delta S_{AC}$ $J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$	$\Delta S_{CG}$ $J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$
Ácido Hexanoico	30.9	-13.8	-7.3	-55.9	-47.1
Ácido Nonanoico	41.1	-12.0	-8.4	-51.4	-49.1
Ácido Láurico	47.8	-9.8	-8.9	-46.3	-50.2

Examinando la entalpia de adsorción del ácido carboxílico  $\Delta H_{AC}$  se aprecia cómo esta disminuye al aumentar la cadena del mismo. Sin embargo, teniendo en cuenta que la adsorción del ácido carboxílico puede tener lugar mediante la interacción del grupo carbonilo con los centros ácidos Brønsted, así como a través de interacciones de Van der Waals entre la cadena alcánica y la superficie del catalizador cabría esperar que el calor de adsorción de los ácidos aumentase linealmente con el número

de carbonos de la cadena.<sup>[162]</sup> Esto ocurría siempre y cuando todos los átomos de la cadena alcánica interactuasen por igual con la superficie, lo que implicaría la adsorción del ácido de forma plana sobre la superficie del catalizador. Sin embargo, la tendencia mostrada en los valores de las entalpías de adsorción sugiere que los ácidos carboxílicos de cadena larga no se adsorben de forma plana sino que lo hacen plegándose sobre sí mismos. Este efecto de plegamiento sería probablemente el responsable del impedimento estérico atribuido a los ácidos carboxílicos de cadena larga, lo cual también contribuiría a la disminución de su reactividad en la reacción de esterificación.

En resumen, los resultados obtenidos en el estudio cinético nos permiten concluir que la menor reactividad intrínseca mostrada cuando la longitud de ácido carboxílico aumenta es causada tanto por un efecto electrónico (inductivo) como por un efecto estérico, siendo este último causado principalmente por el plegamiento de la cadena alcánica del ácido carboxílico adsorbido.

#### *1.2.1.6. Estabilidad y reusabilidad del catalizador Nafion SAC-13*

La posibilidad de poder reutilizar los catalizadores sólidos es una de las principales ventajas en comparación sobre los catalizadores homogéneos. Para evaluar la reutilización del Nafion SAC-13, se realizaron varios ciclos consecutivos de la reacción entre el ácido hexanoico y carbonato de glicerol en condiciones de destilación azeotrópica del agua y con la misma muestra catalítica. Después de cada ciclo, el catalizador se separó mediante filtración a vacío, se realizó una extracción con Soxhlet utilizando etanol como disolvente, y se secó a 100 °C durante toda la noche. Posteriormente, el catalizador fue sometido a un nuevo ciclo de reacción bajo las mismas condiciones.

Los resultados presentados en la Figura 1.19 muestran una continua pérdida de actividad tras cada ciclo de reacción. Analizando las diferentes causas que pudiesen provocar la pérdida de actividad del catalizador, la posibilidad de que el agua producida durante la reacción de esterificación pudiese estar siendo adsorbida química y físicamente sobre la superficie fue directamente descartada ya que la reacción se lleva a cabo bajo destilación azeotrópica y además, el catalizador es secado antes de cada ciclo. Otra posibilidad sería que estuviese ocurriendo una

pérdida de los grupos sulfónicos y por tanto una pérdida de actividad al disminuir el número de centros activos tal y como ocurre en distintos tipos de catalizadores sulfonados.<sup>[163]</sup> No obstante, ésta tampoco es la causa de la desactivación del Nafion SAC-13 ya que el análisis elemental del mismo mostró que tras el cuarto uso el contenido de azufre se mantenía al 92% respecto al contenido inicial.

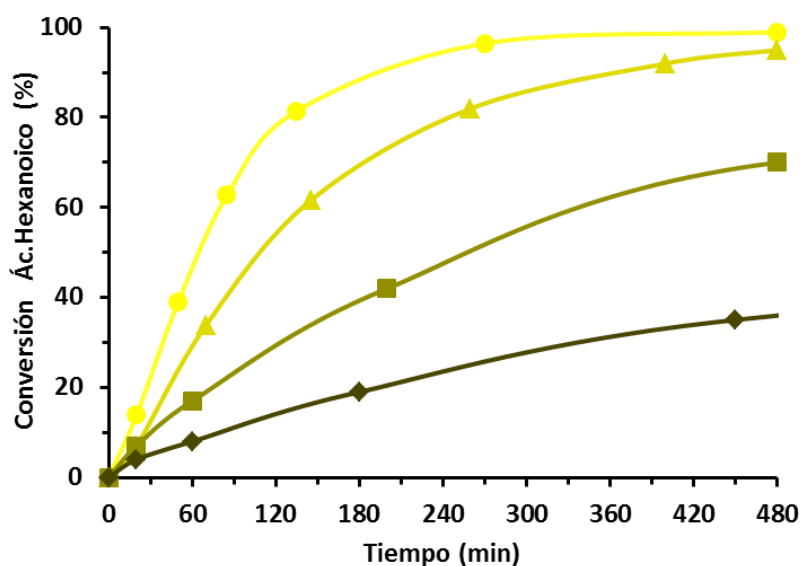


Figura 1.19. Evolución de la conversión del ácido hexanoico en función del tiempo cuando la reacción es llevada a cabo con la misma muestra catalítica de Nafion SAC-13 en repetidas ocasiones y bajo las mismas condiciones. 1<sup>er</sup> uso (●), 2<sup>o</sup> uso (▲), 3<sup>er</sup> uso (■) y 4<sup>o</sup> uso (◆). Condiciones de reacción: Ác.Hex. (10 mmol), CG (15 mmol), Nafion SAC-13 (450 mg), y condiciones de destilación azeotrópica del agua empleando tolueno como disolvente

En el trabajo ya citado anteriormente llevado por Liu y col. en el cual se estudió la esterificación entre metanol y distintos ácidos carboxílicos, también observaron una pérdida de actividad del catalizador Nafion SAC-13, que fue atribuida al atrapamiento de los compuestos más voluminosos entre las cadenas poliméricas del nafion.<sup>[159]</sup> En nuestro caso, estos compuestos resistentes a la extracción con Soxhlet con etanol realizada sobre el catalizador tras cada uso, podrían ser la causa de la pérdida de actividad del Nafion SAC-13. Para confirmar esta hipótesis se realizaron medidas del área superficial BET del Nafion SAC-13 antes y después de la reacción observándose una disminución de 216 a 188 m<sup>2</sup>·g<sup>-1</sup> lo que parece indicar que se está produciendo un

bloqueo de los poros. Además, el catalizador se analizó antes y después de la reacción mediante espectroscopía infrarroja con el fin de poder caracterizar la naturaleza de los compuestos retenidos sobre el catalizador. La Figura 1.20 muestra los espectros de infrarrojo de una muestra de Nafion SAC-13 antes y después de la reacción. En dichos espectros se puede apreciar como a diferencia del catalizador fresco, el catalizador usado presenta las señales localizadas a 2900 y 1700  $\text{cm}^{-1}$  que podrían corresponder a frecuencias de estiramiento de grupos  $-\text{CH}_2/-\text{CH}_3$  y  $\text{C}=\text{O}$  respectivamente. Además, a 1460  $\text{cm}^{-1}$  también se puede apreciar una pequeña banda que podría ser atribuida a la flexión y/o estiramiento de enlaces  $\text{C}-\text{H}$ . La presencia de estas bandas evidencia la fuerte adsorción del ácido carboxílico sobre la superficie del catalizador. Además, el análisis termogravimétrico mostró que un 9% en masa de material orgánico permanece retenido sobre la superficie del catalizador. Por lo tanto, podemos concluir que la desactivación del Nafion SAC-13 se debe principalmente a la fuerte adsorción de compuestos orgánicos.

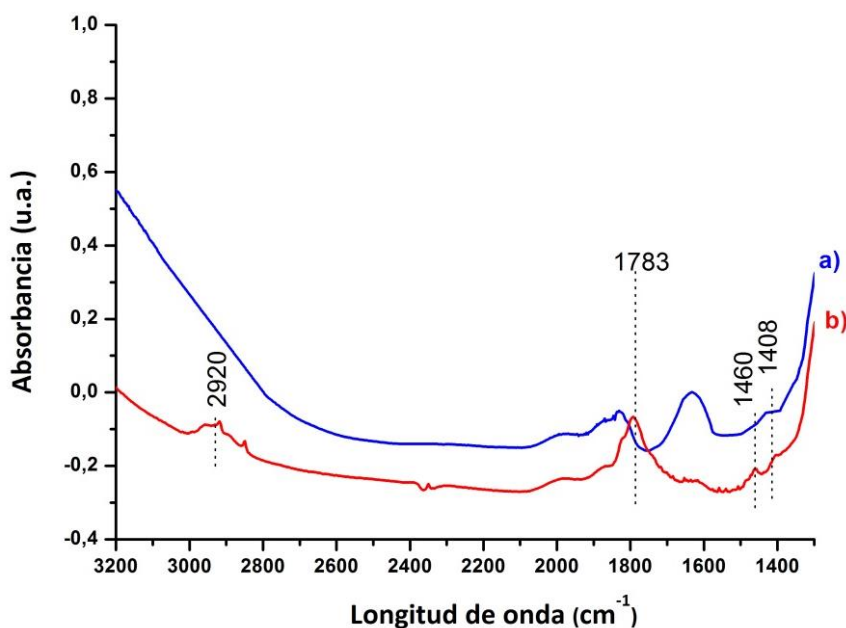


Figura 1.20. Espectros de infrarrojo de dos diferentes muestras del catalizador Nafion SAC-13: a) muestra del catalizador fresco (■) y b) catalizador usado en la reacción de esterificación entre el ácido hexanoico y el carbonato de glicerol (■). Dicho catalizador usado fue lavado antes de analizar mediante extracción Soxhlet con etanol

Esta fuerte adsorción de compuestos orgánicos puede producirse de dos formas, mediante adsorción sobre los centros ácidos Brønsted (ver los valores de las entalpías de adsorción halladas en el estudio cinético en la Tabla 1.6) o mediante la interacción entre las cadenas alcánicas con las cadenas poliméricas del Nafion. Ambas vías podrían contribuir a la obstrucción de los centros activos con la consiguiente inhibición de la actividad del catalizador. Por lo tanto, cabría esperar que la desactivación del catalizador debería ser mayor a medida aumentase la longitud de la cadena del ácido carboxílico ya que entonces la obstrucción debería ser mayor. En la Figura 1.21 se presenta la desactivación del material utilizando tres ácidos de diferente longitud de cadena. Como se puede observar, tras tres ciclos consecutivos la desactivación del catalizador es mayor cuando se utiliza ácido láurico, seguido por los ácidos nonanoico y hexanoico.

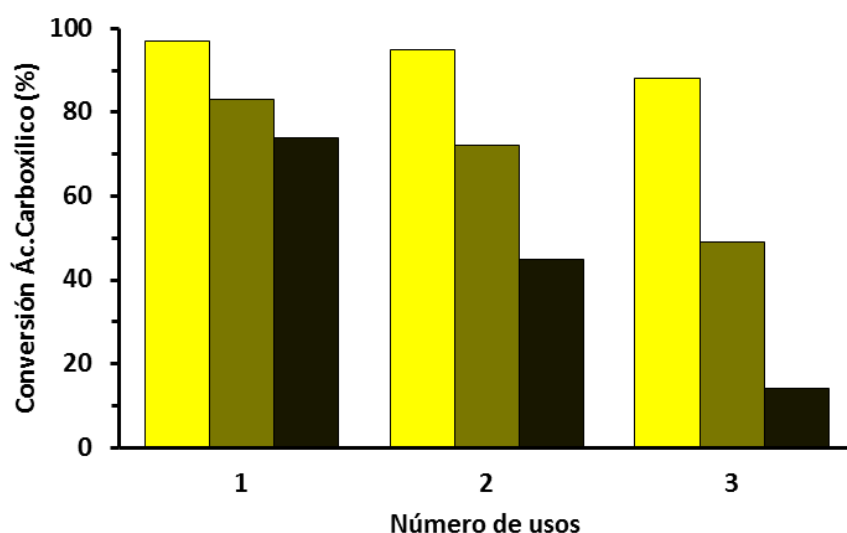


Figura 1.21. Conversión de diferentes ácidos carboxílicos cuando la reacción es llevada a cabo con diferentes ácidos en 3 repeticiones con la misma muestra de catalizador. Ác. Hexanoico (■), ác. nonanoico (■) y ác. láurico (■). Condiciones de reacción: ác. carboxílico (10 mmol), CG (15 mmol), Nafion SAC-13 (450 mg), y condiciones de destilación azeotrópica del agua con tolueno

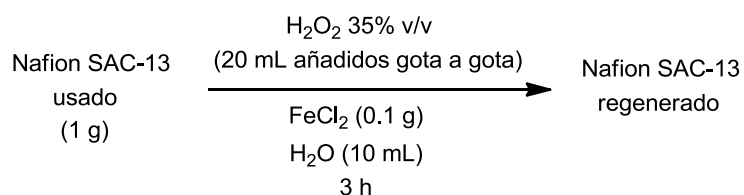
Adicionalmente se realizaron medidas calorimétricas de adsorción sobre el catalizador Nafion SAC-13 de los diferentes ácidos carboxílicos y ésteres del carbonato de glicerol. Los resultados presentados en la Tabla 1.7 muestran como la

desactivación del catalizador debe ser principalmente motivado por la adsorción de los ácidos carboxílicos, ya que estos presentan valores más altos de calores de adsorción en comparación a los correspondientes ésteres.

**Tabla 1.7: Valores experimentales de los calores de adsorción de diferentes ácidos carboxílicos y sus correspondientes ésteres del carbonato de glicerol**

Ácido Carboxílico	$\Delta H_{exp}$ ( $J \cdot g^{-1}$ )	Éster Carbonato de Glicerol	$\Delta H_{exp}$ ( $J \cdot g^{-1}$ )
Hexanoico	-55.75	ECG-6	-30.12
Heptanoico	-48.96	ECG-7	-31.38
Octanoico	-44.89	ECG-8	-27.94
Nonanoico	-41.76	ECG-9	-26.89

Resulta evidente que para lograr la regeneración del catalizador es necesario eliminar los compuestos orgánicos adsorbidos sobre la superficie del catalizador. Una posibilidad sería la combustión de esta materia orgánica, sin embargo, esta técnica no es válida ya que el Nafion anclado al catalizador también sería destruido o dañado. Como alternativa a la calcinación, se pensó en eliminar el material orgánico adsorbido mediante reacción de Fenton a baja temperatura.<sup>[164-166]</sup> Este procedimiento se basa en una reacción oxidativa usando  $H_2O_2$  y  $FeCl_2$  en el cual se producen radicales hidroxilo ( $OH\cdot$ ) altamente reactivos. Las condiciones de reacción empleadas quedan resumidas en el Esquema 1.11:



**Esquema 1.11. Regeneración del Nafion SAC-13 mediante reacción Fenton**

La regeneración del catalizador Nafion SAC-13 mediante este procedimiento funcionó mucho mejor que en el caso de la extracción con Soxhlet y la actividad del catalizador regenerado mejoró considerablemente (ver Figura 1.22).

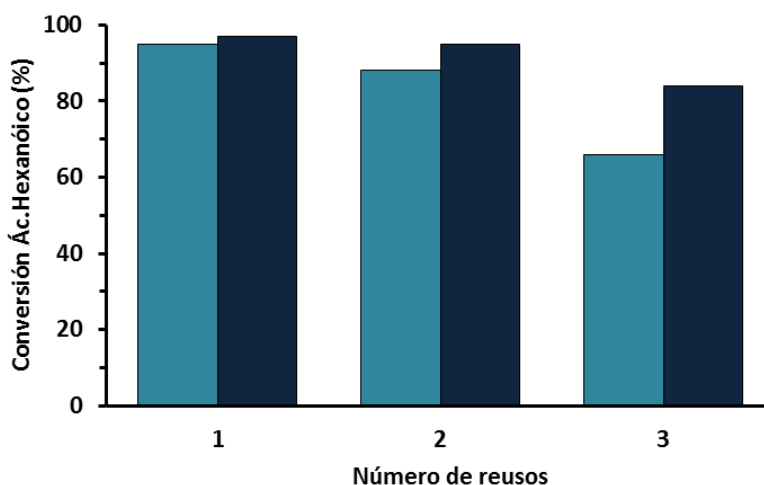


Figura 1.22. Valores de conversión del ácido hexanoico en la reacción de esterificación con el carbonato de glicerol cuando la reacción es llevada a cabo reusando el catalizador regenerándolo mediante extracción Soxhlet (■) o mediante tratamiento Fenton (■). Condiciones de reacción: Ác.Hex. (10 mmol), CG (15 mmol), Nafion SAC-13 (450 mg), y condiciones de destilación azeotrópica de agua con tolueno

### 1.3. Conclusiones

- En este capítulo se ha demostrado que es posible obtener ésteres de carbonato de glicerol mediante la reacción de esterificación entre el carbonato de glicerol y ácidos carboxílicos de distinta longitud de cadena alcánica utilizando catalizadores heterogéneos.
- Nafion SAC-13 ha demostrado ser un excelente catalizador para la esterificación de ácidos carboxílicos con CG, mientras que otros catalizadores sólidos ácidos como resinas de intercambio iónico y zeolitas mostraron una menor actividad y selectividad.

- La mayor actividad exhibida por el nanocomposite Nafion SAC-13, a pesar de su menor concentración de centros ácidos, podría ser atribuido a la mayor fuerza de sus centros ácidos, así como a la mejor accesibilidad de los reactivos en comparación con las resinas sulfónicas, zeolitas, y resinas perfluoradas.
- La presencia de agua disminuye en gran medida la selectividad al éster debido a que favorece la apertura del carbonato cíclico dando lugar a mono, di y triésteres derivados de la glicerina.
- La optimización de las condiciones de reacción, incluyendo la eliminación del agua producida en el transcurso de la reacción mediante destilación azeotrópica con tolueno permitió alcanzar un 95% de selectividad hacia el ECG-6 a una conversión del 98%.
- La reacción de esterificación de CG con ácidos de diferentes longitudes de cadena alcánica mostró que la reactividad disminuye a medida que la longitud de la cadena aumenta. El estudio cinético del proceso mostró que este comportamiento puede atribuirse tanto a efectos inductivos como a efectos estéricos causados por el plegamiento de la cadena alcánica del ácido carboxílico adsorbido.
- La pérdida de actividad del catalizador Nafion SAC-13 tras cada reuso se atribuyó a la acumulación de material orgánico sobre el catalizador. Tal acumulación puede ser debida tanto por la adsorción de los ácidos carboxílicos con las cadenas poliméricas del Nafion o por la adsorción de los reactivos sobre los centros ácidos del catalizador.
- La mayor parte de la actividad del Nafion SAC-13 puede ser recuperada mediante la eliminación del material orgánico retenido a través de la oxidación con el reactivo de Fenton a baja temperatura.
- En comparación con los procesos homogéneos descritos en la literatura, con agentes de acoplamiento tales como la N,N'-díciclohexilcarbodiimida y 4-dimetilaminopiridina,<sup>[149]</sup> o catalizadores tales como ácido *p*TS,<sup>[148]</sup> el proceso de esterificación heterogéneo descrito en el presente capítulo demostró ser un proceso más activo y sostenible para la síntesis de ésteres del carbonato de glicerol.



## 1.4. Procedimientos experimentales

### 1.4.1. Reactivos de partida y catalizadores empleados

Los ácidos hexanoico, heptanoico, octanoico, nonanoico, láurico, y palmítico así como el carbonato de glicerol, nitrobenzono, piridina, sulfato de hierro y peróxido de hidrógeno (30% v/v) fueron suministrados por Sigma Aldrich, mientras que disolventes como por ejemplo tolueno, acetona o acetato de etilo fueron obtenidos mediante Scharlab, y por último el agente sililante N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida fue comprado a Acros Organics.

En cuanto a los catalizadores, Dowex 50-Wx2, Dowex Marathon C, Amberlyst-15, Nafion NR50, Nafion SAC-13, y el ácido p-toluensulfónico fueron obtenidos por Aldrich. Las zeolitas Beta (Si/Al=13) y Mordenita fueron suministradas por PQ Corporation en la forma ácida y en la forma amónica respectivamente. Para transformar la zeolita Mordenita en su forma ácida, esta fue calcinada y posteriormente sometida a un tratamiento ácido tras el cual se alcanzó una relación molar Si/Al de 10. Las zeolitas Beta con mayores relaciones molares de Si/Al (47 y 100) fueron preparadas siguiendo el procedimiento sintético descrito en bibliografía.<sup>[167]</sup> La zeolita MCM-22 (Si/Al=15) fue preparada y modificada a su forma ácida siguiendo el procedimiento descrito en la literatura.<sup>[168,169]</sup> La zeolita deslaminada ITQ-2 fue preparada mediante un proceso de expansión-exfoliación de su correspondiente estructura MWW inicial.<sup>[49]</sup> La zeolita ZSM-5 (Si/Al=10) fue suministrada por Tricat Zeolites GmbH, siendo esta obtenida en su forma amónica y por consiguiente tuvo que ser calcinada a 773 K durante 3 h para obtener el catalizador en su forma protónica.

### 1.4.2. Caracterización de los catalizadores

Para obtener información de las propiedades texturales de los materiales, la superficie específica de cada catalizador se calculó mediante la técnica de adsorción/desorción de nitrógeno a 77 K sobre muestras desgasificadas durante 18 horas a vacío ( $5 \cdot 10^{-2}$  mmHg) y a la temperatura adecuada en función de la naturaleza del catalizador, para que así a partir de las isotermas registradas y haciendo uso de la del modelo matemático de Brunauer-Emmet-Teller [BET]<sup>[153]</sup> poder calcular la superficie específica de cada catalizador. La cantidad de muestra utilizada para llevar

a cabo estos análisis fue de aproximadamente 200 mg de muestra con un tamaño de *pellet* comprendido entre 0.25-0.8 mm, tratadas a vacío durante 12 horas antes de cada medida de adsorción en un equipo Micrometrics ASAP 2000.

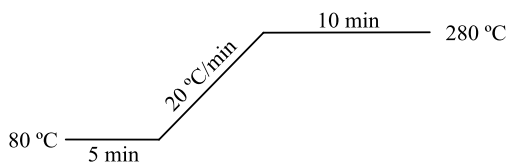
La acidez se calculó de dos formas distintas en función del catalizador analizado. En el caso de las resinas de intercambio iónico, se tomó una masa de muestra conocida y se mantuvo durante 24 horas agitando en 50 mL de disolución NaCl 2M con el objetivo de que todos los iones  $\text{Na}^+$  se intercambiasen con los  $\text{H}^+$  del catalizador y así quedasen estos en disolución para poder ser valorados mediante valoración. Para ello, la disolución resultante se valoró con una disolución NaOH 0.01M adicionando 2 gotas de fenolftaleína como indicador, y empleando además un pHmetro Crison GLP 21. En cambio, para el caso de los distintos aluminosilicatos, más estables a condiciones de alta temperatura, su acidez se determinó mediante adsorción-desorción de piridina a diferentes temperaturas mediante espectroscopía de infrarrojo.<sup>[170]</sup> La piridina puede presentar una interacción con los centros ácidos del catalizador tanto de naturaleza Lewis (Py:L) o Brönsted (HPy<sup>+</sup>) mostrando bandas fácilmente diferenciables que permiten identificar y cuantificar la naturaleza de dichos centros. Además, dado que la temperatura de desorción es directamente proporcional a la fuerza de los centros ácidos, mediante esta técnica es posible discernir la cantidad de centros ácidos en función de su fuerza ácida. Para conseguir estos espectros de IR, cada muestra de catalizador fue pastillada y a continuación analizada en un espectrofotómetro Nicolet 750 utilizando pellets de KBr calcinado y deshidratado en la región de 3800 a 400  $\text{cm}^{-1}$  con una resolución de 4  $\text{cm}^{-1}$  por acumulación de 40 scans, a 150, 250 y 350 °C utilizando piridina como molécula sonda.

Con el objetivo de determinar la cantidad de materia orgánica presente en el catalizador después de cada reacción, así como para estudiar el porcentaje de centros ácidos perdidos tras cada uso, mediante la técnica de análisis elemental se midió el % en peso de los elementos de C, H, N, y S. Para ello se utilizó un equipo EA-1.108 CHNS Fisons empleando sulfanilamida como patrón. Adicionalmente, mediante análisis termogravimétrico (TGA) se estudiaron los cambios másicos sufridos por la muestra durante el calentamiento a temperatura y velocidad programada. Para ello, los análisis se efectuaron entre 20 y 800 °C en un equipo Metler Toledo TGA/SDTA851e utilizando entre 5 y 10 mg de muestra a 10 °C·min<sup>-1</sup> y un flujo de aire de 20 mL·min<sup>-1</sup>.

Las medidas de los calores de adsorción se realizaron con un calorímetro Calvet C80 (SETARAM). Antes de cada medida, se realizó un procedimiento de pretratamiento de cada muestra consistente en calentar la muestra durante 2 horas a una temperatura de 250 °C a vacío ( $\sim 1 \cdot 10^{-3}$  atm). Después de este tiempo, la muestra es cerrada herméticamente y es sometida a medición.

#### 1.4.3. Seguimiento e identificación de los compuestos obtenidos

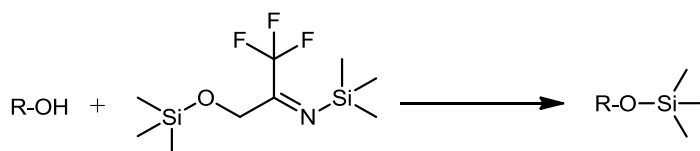
El seguimiento de la cinética de todas las reacciones y el análisis de los productos obtenidos en las reacciones de esterificación para la síntesis de ésteres del carbonato de glicerol se llevaron a cabo tomando muestras a diferentes tiempos de reacción y analizándolas mediante cromatografía de gases en un equipo Varian 3000 provisto de una columna capilar HP5 de 30 m de longitud, 0.25 mm de diámetro interno y 0.25  $\mu\text{m}$  de espesor de fase (5% de fenilmetilsilicona) y un detector de ionización de llama (FID). El gas portador utilizado fue el nitrógeno y el programa de temperatura del método de análisis del cromatógrafo de gases se detalla en el Esquema 1.12.



**Esquema 1.12. Programa de calentamiento para el análisis del transcurso de la reacción de síntesis de ésteres de carbonato de glicerol**

Para determinar el tiempo cero de la reacción, cuando aún no existe actividad catalítica, se extrajo una alícuota inicial después de homogeneizar la mezcla de reacción y antes de añadir el catalizador. A destacar que, con el objetivo de que los picos de los compuestos muy polares (alcoholes y ácidos carboxílicos) aparecieran bien definidos, todas las alícuotas extraídas se diluyeron en piridina y se le adicionaron N,O-Bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida, para que así mediante reacción de sililación, los compuestos con grupos hidróxido sean derivatizados a compuestos trimetilsilil (ver Esquema 1.13). Además, se empleó nitrobenzoceno como patrón externo en cada análisis para poder estimar de modo cuantitativo el alcance de la reacción. Para ello fue necesaria una previa estimación de los factores de respuesta

de cada reactivo y de producto respecto al nitrobenzono analizando distintas alícuotas de distinta concentración con masas de compuesto y patrón conocidas.



**Esquema 1.13. Reacción general de derivatización de grupos hidróxidos mediante sililación con N,O-Bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida**

Adicionalmente, todas las sustancias obtenidas en cada uno de los experimentos se identificaron por cromatografía de gases acoplada con un detector de espectroscopia de masas (GC-MS) y resonancia magnética nuclear (RMN). Los análisis de GC-MS se llevaron a cabo en un cromatógrafo de Agilent Technologies 6890N acoplado con un Detector Selectivo de Masas Agilent 5973 Network. Los espectros RMN fueron obtenidos con un espectrómetro Bruker Avance-300 empleando una frecuencia de 300 MHz para los de  $^1\text{H}$  y 75 MHz para los de  $^{13}\text{C}$ . Para cada una de las medidas el compuesto puro se disolvió en  $\text{CDCl}_3$ . A continuación se muestran los datos más característicos obtenidos para cada producto, mientras que los espectros RMN se encuentran representados en el anexo al final de la tesis.

*Hexanoato de metil(2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo) (C6-ECG)*

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.79-0.87 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 1.17-1.34 (m, 4H;  $\text{CH}_2$ ), 1.49-1.63 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 2.26-2.34 (t;  $J = 7.5$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 4.14-4.35 (m; 4H;  $\text{CH}_2$ ), 4.46-4.55 (t;  $J = 8.6$  Hz, 1H;  $\text{CH}_2$ ), 4.82-4.92 (m, 1H; CH).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 13.85, 22.23, 24.42, 31.17, 33.84, 62.82, 66.01, 73.84, 154.46, 173.27 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 216 (2) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5^+$ ], 187 (18) [ $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_5^+$ ], 173 (43) [ $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_5^+$ ], 160 (77) [ $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_5^+$ ], 99 (100) [ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}^+$ ].

*Heptanoato de metil(2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo) (C7-ECG)*

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.84-0.92 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 1.21-1.38 (m, 6H;  $\text{CH}_2$ ), 1.54-1.69 (q;  $J = 7.1$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 2.32-2.41 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 4.21-4.40 (m, 3H;  $\text{CH}_2$ ), 4.53-4.60 (t;  $J = 8.6$  Hz, 1H;  $\text{CH}_2$ ), 4.89-4.98 (m, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 13.97, 22.41, 24.69, 28.69, 31.34, 33.87, 62.81, 66.00, 73.83, 154.44, 173.26 ppm. 230 (1) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_5^+$ ], 201 (14) [ $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_5^+$ ], 187 (45) [ $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_5^+$ ], 173 (87) [ $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_5^+$ ], 160 (100) [ $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_5^+$ ], 113 (97) [ $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}^+$ ].

*Octanoato de metil(2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo) (C8-ECG).*

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.84-0.91 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 1.21-1.37 (m, 8H;  $\text{CH}_2$ ), 1.54-1.69 (q;  $J = 7.1$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 2.32-2.40 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 4.21-4.40 (m, 3H;  $\text{CH}_2$ ), 4.52-4.60 (t;  $J = 8.6$  Hz, 1H;  $\text{CH}_2$ ), 4.89-4.98 (m, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 14.03, 22.55, 24.73, 28.83, 28.99, 31.58, 33.86, 62.82, 66.01, 73.85, 154.46, 173.27 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 244 (1) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5^+$ ], 229 (1) [ $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_5^+$ ], 215 (17) [ $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_5^+$ ], 201 (34) [ $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_5^+$ ], 187 (17) [ $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_5^+$ ], 173 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_5^+$ ], 160 (97) [ $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_5^+$ ], 145 (3) [ $\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_5^+$ ], 127 (91) [ $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}^+$ ].

*Nonanoato de metil(2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo) (C9-ECG)*

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.77-0.85 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 1.13-1.30 (m, 10H;  $\text{CH}_2$ ), 1.48-1.63 (q;  $J = 7.3$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 2.25-2.34 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 4.15-4.33 (m, 3H;  $\text{CH}_2$ ), 4.45-4.54 (t;  $J = 8.6$  Hz, 1H;  $\text{CH}_2$ ), 4.81-4.91 (m, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 14.11, 22.68, 24.76, 29.19, 29.42, 29.58, 31.90, 33.89, 62.81, 65.98, 73.77, 154.37, 173.28 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 258 (1) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_5^+$ ], 229 (5) [ $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_5^+$ ], 215 (14) [ $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_5^+$ ], 201 (28) [ $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_5^+$ ], 187 (19) [ $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_5^+$ ], 173 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_5^+$ ], 160 (94) [ $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_5^+$ ], 141 (84) [ $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}^+$ ].

*Dodecanoato de metil(2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo) (C12-ECG)*

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.77-0.85 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 1.12-1.32 (m, 16H;  $\text{CH}_2$ ), 1.48-1.63 (q;  $J = 7.2$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 2.24-2.35 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 4.14-4.34 (m, 3H;  $\text{CH}_2$ ), 4.45-4.54 (t;  $J = 8.6$  Hz, 1H;  $\text{CH}_2$ ), 4.81-4.91 (m, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 14.50, 23.07, 25.15, 29.46, 29.59, 29.63, 29.71, 29.81, 29.97, 32.29, 34.29, 63.21, 66.38, 74.17, 154.77, 173.69 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 300 (3) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_5^+$ ], 285 (1) [ $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_5^+$ ], 271 (9) [ $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_5^+$ ], 257 (23) [ $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_5^+$ ], 243 (5) [ $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_5^+$ ], 229 (30) [ $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_5^+$ ], 215 (16) [ $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_5^+$ ], 201 (7) [ $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_5^+$ ], 187 (10) [ $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_5^+$ ], 183 (31) [ $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}^+$ ], 173 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_5^+$ ], 160 (53) [ $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_5^+$ ].

*Hexadecanoato de metil(2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo) (C16-ECG)*

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.85-0.93 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 1.22-1.36 (br s, 24H;  $\text{CH}_2$ ), 1.56-1.71 (q;  $J = 7.3$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 2.34-2.42 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 4.23-4.42 (m, 3H;  $\text{CH}_2$ ), 4.53-4.61 (t;  $J = 8.6$  Hz, 1H;  $\text{CH}_2$ ), 4.89-4.98 (m, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 14.12, 22.69, 24.76, 29.07, 29.20, 29.36, 29.43, 29.58, 29.64, 29.65, 29.67, 29.68, 29.77, 31.92, 33.89, 62.81, 65.99, 73.78, 154.37, 173.28 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 356 (7) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_5^+$ ], 327 (1) [ $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_5^+$ ], 313 (18) [ $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_5^+$ ], 299 (3) [ $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_5^+$ ], 285 (6) [ $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_5^+$ ], 271 (10) [ $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_5^+$ ], 257 (8) [ $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_5^+$ ], 239 (20)

[C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>O<sup>+</sup>], 229 (31) [C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>], 215 (11) [C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>], 201 (3) [C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>], 183 (9) [C<sub>13</sub>H<sub>27</sub><sup>+</sup>], 173 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>], 160 (34) [C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>].

#### **1.4.4. Descripción de un experimento general: síntesis de ésteres de carbonato de glicerol**

En un matraz de vidrio de dos bocas de fondo redondo de 10 mL, se añaden 10 mmol (1.16 g) de ácido carboxílico (AC), 15 mmol (1.78 g) de carbonato de glicerol (CG) y 0,10 g del catalizador previamente activado a 200 °C durante 1 hora a vacío. A continuación la mezcla de reacción se calienta a 100 °C de temperatura en un baño de silicona provisto de un agitador magnético y un controlador de temperatura. El matraz de reacción es acoplado a un Dean Stark y este a su vez a un refrigerante con el objetivo de eliminar del crudo de reacción el agua que se genera y así poder desplazar el equilibrio de la reacción al igual que evitar la formación de subproductos. También se aplica una corriente de nitrógeno para favorecer la migración del agua desde el crudo de reacción hasta el Dean Stark. El montaje experimental está mostrado en la Imagen 1.1.



Imagen 1.1. Montaje de reacción provisto de un sistema Dean Stark

En otra serie de experimentos se sigue la misma metodología, pero algunas condiciones de reacción son cambiadas con el fin de estudiar el efecto, sobre la velocidad de reacción y selectividad hacia el producto deseado, de la temperatura, relación molar de los reactivos, cantidad de catalizador, la presencia y naturaleza del disolvente.

Al final de la reacción, la purificación de los diferentes ésteres de carbonato de glicerol obtenidos fue llevada a cabo en primer lugar mediante destilación a vacío logrando la separación de los reactivos no reaccionados (carbonato de glicerol y el correspondiente ácido carboxílico), así como los subproductos glicerol y monoglicéridos. No obstante, para poder eliminar subproductos más pesados tales como di- y triglicéridos, el residuo obtenido de la destilación anterior fue sometido a las necesarias extracciones líquido-líquido empleando n-heptano y etanol como disolventes.





# Capítulo 2

## Síntesis de Quinoxalinas y Bencimidazoilquinoxalinas a partir de polioles procedentes de la biomasa

### 2.1. Introducción

De acuerdo con los objetivos de la presente Tesis Doctoral, en este capítulo se presenta el estudio de la obtención de quinoxalinas y bencimidazoilquinoxalinas a partir de glicoles y trioles procedentes de la biomasa utilizando catalizadores heterogéneos basados en nanopartículas de Au soportadas.

#### 2.1.1. Quinoxalinas

Las quinoxalinas, también denominadas benzopirazinas, son compuestos heterocíclicos formados por un anillo de benceno junto a un anillo pirazina (ver Figura 2.1). En general, las propiedades físicas de las quinoxalinas son bastante similares a los de las pirazinas.

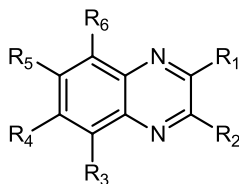
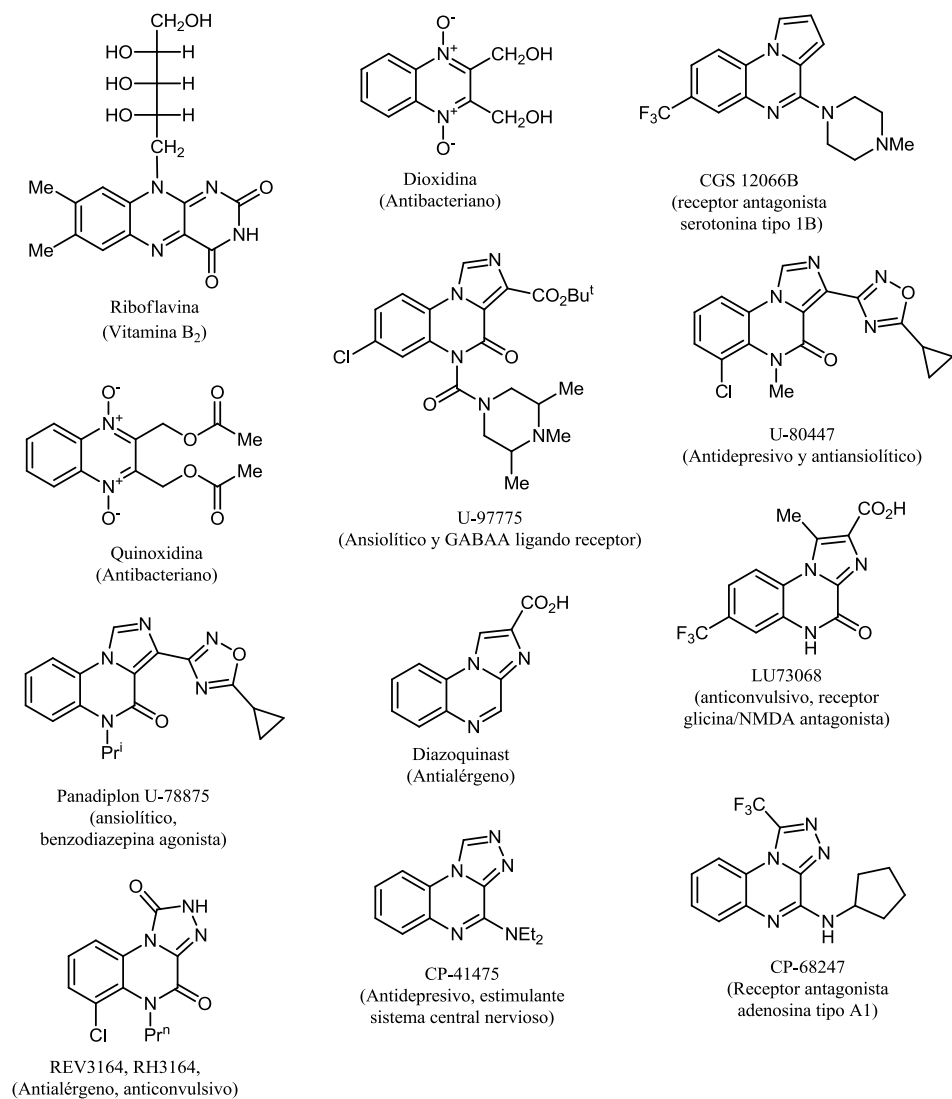


Figura 2.1. Estructura general de un compuesto quinoxalina



**Figura 2.2. Ejemplos de compuestos quinoxalina con actividad biológica**

El interés en este tipo de compuestos y sus derivados radica en su amplia variedad de actividades biológicas entre las que se encuentran por ejemplo su actividad frente a enfermedades causadas por protozoos (microbacterias,<sup>[171,172]</sup> enfermedad de chagas,<sup>[173-175]</sup> malaria<sup>[176,177]</sup> y leishmaniosis<sup>[178]</sup>). También poseen

actividades antifúngicas,<sup>[172]</sup> antibacterianas<sup>[179]</sup> y antivirales,<sup>[180,181]</sup> antitumorales<sup>[182-184]</sup> y anticancerosas<sup>[185,186]</sup>, estas últimas relacionadas con la inhibición selectiva de células hipóxicas. Además, también se ha descrito que poseen actividades analgésicas,<sup>[187]</sup> anti-inflamatorias,<sup>[188]</sup> antioxidantes,<sup>[189]</sup> antihipertensiva,<sup>[190,191]</sup> y antitrombóticas<sup>[192,193]</sup> En la Figura 2.2 se muestran algunos ejemplos de compuestos quinoxalina biológicamente activos.

Además, algunos derivados tienen aplicaciones como colorantes,<sup>[194]</sup> agentes quelantes,<sup>[195]</sup> materiales electroluminiscentes,<sup>[196]</sup> intermedios en la síntesis de semiconductores orgánicos,<sup>[197]</sup> interruptores químicamente controlables<sup>[198]</sup> y dehidroanulenos.<sup>[199]</sup> Esta gran diversidad de potencial aplicación ha atraído la atención de muchos investigadores al estudio de las aplicaciones y síntesis de compuestos que presenten la estructura quinoxalina.

La síntesis convencional de quinoxalinas se lleva a cabo mediante la doble condensación entre derivados *o*-fenilendiamina y compuestos 1,2-dicarbonílicos. En la mayoría de los casos, esta vía de síntesis se realiza mediante reacción entre *o*-fenilendiamina con  $\alpha$ -dicetonas bajo temperatura de ebullición en ácido acético o etanol durante 2-12 horas, obteniendo las correspondientes quinoxalinas con rendimientos variables (34-85%) (ver Esquema 2.1).<sup>[200]</sup>

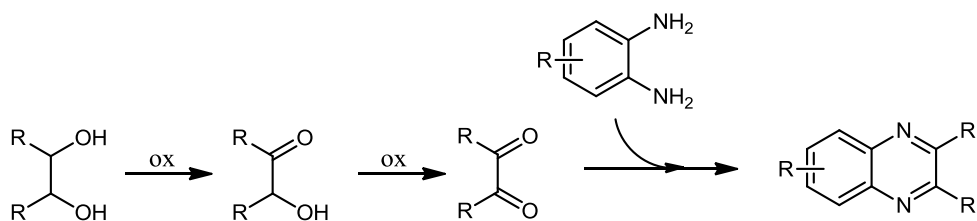


Esquema 2.1. Síntesis de quinoxalinas mediante condensación de *o*-fenilendiaminas y compuestos  $\alpha$ -dicarbonílicos

Durante los últimos años dicho proceso ha sido mejorado mediante el empleo de catalizadores tales como  $I_2$ ,<sup>[201,202]</sup>  $SbCl_3$  soportado sobre sílica,<sup>[203]</sup> Montmorillonita K-10,<sup>[204]</sup> Amberlyst-15,<sup>[205]</sup> SSA,<sup>[206]</sup>  $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$ ,<sup>[207]</sup>  $InCl_3$ ,<sup>[208]</sup>  $MnCl_2$ ,<sup>[209]</sup>  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ ,<sup>[210]</sup> líquidos iónicos,<sup>[211]</sup> CAN,<sup>[212]</sup>  $Ga(OTf)_3$ <sup>[213]</sup> y  $TiO_2$ . Sin embargo, el complicado manejo de compuestos dicarbonílicos, los cuales son altamente reactivos, unido a los problemas asociados al uso de ácidos inorgánicos, y sus perjuicios medioambientales hacen insostenible esta ruta sintética desde el punto de vista de la Química Verde. En consecuencia, resulta evidente la necesidad de desarrollar nuevos

procesos catalíticos altamente selectivos, que minimicen el número de etapas de reacción y que sean respetuosos con el medio ambiente para la síntesis de este tipo de compuestos.

Con este objetivo, una alternativa interesante a los métodos sintéticos publicados en la literatura sería el llevar a cabo la síntesis de quinoxalinas a partir de glicoles en lugar de compuestos dicarbonílicos mediante un proceso multiseccional en el que en una primera el diol vecinal es oxidado al compuesto 1,2-dicarbonílico que seguidamente condensa con un derivado 1,2-fenilendiamina empleando un catalizador heterogéneo (ver Esquema 2.2). Una ventaja adicional de esta ruta sintética es el hecho de que una gran variedad de los glicoles utilizados como reactivos (como por ejemplo 1,2-etanodiol, 1,2-propanodiol, 1,2-butanodiol o 2,3-butanodiol) pueden provenir de la biomasa a través de la transformación de carbohidratos<sup>[87,96,214-217]</sup> o de la glicerina<sup>[98,103,218]</sup> mediante rutas enzimáticas o químicas.



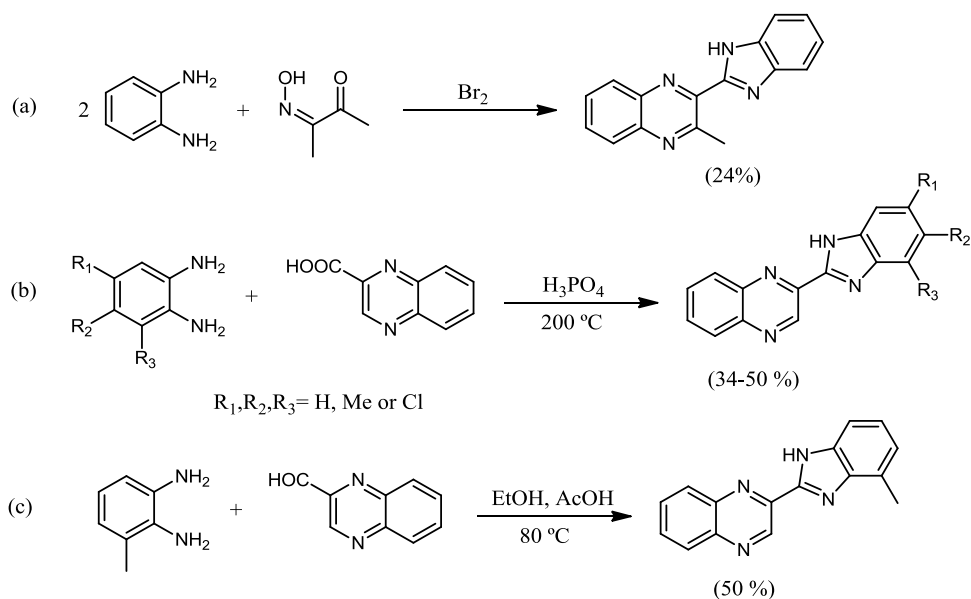
**Esquema 2.2. Alternativa sintética para la síntesis de compuestos quinoxalina partiendo de dioles vecinales**

Esta ruta sintética ha sido utilizada por Cho y col.<sup>[219]</sup> para sintetizar quinoxalinas utilizando  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  como catalizador homogéneo (relación molar *o*-fenilendiamina/catalizador = 50) junto a KOH como cocatalizador ( $\text{KOH}/\text{PhN}_2 = 4$ ), bajo reflujo de dietilenglicol dimetil éter (5 mL) lográndose alcanzar rendimientos del orden del 70-80%. A su vez, Gopal y col.<sup>[220]</sup> han llevado a cabo la síntesis de 2-metilquinoxalina con catalizadores sólidos basados en metales de transición (Pb, Cu, Mn y Cr) y La soportados sobre zeolita HY a 350 °C, y obteniéndose un rendimiento de hasta un 82%. Por otra parte, Rao y col.<sup>[221]</sup> han realizado la síntesis de 2-metilquinoxalina catalizada por  $\text{TiO}_2$ /zeolita (HY, HBeta o HZSM-5) a temperatura ambiente pero con un rendimiento máximo del 22% empleando más de un 5% total en masa de catalizador  $\text{TiO}_2$ /HBeta. No obstante, aunque estos resultados previos

ofrecen perspectivas interesantes, estos métodos o requieren temperaturas muy elevadas, o la selectividad es baja o el proceso implica grandes cantidades de base que posteriormente debe ser neutralizada.

### 2.1.2. Bencimidazoilquinoxalinas

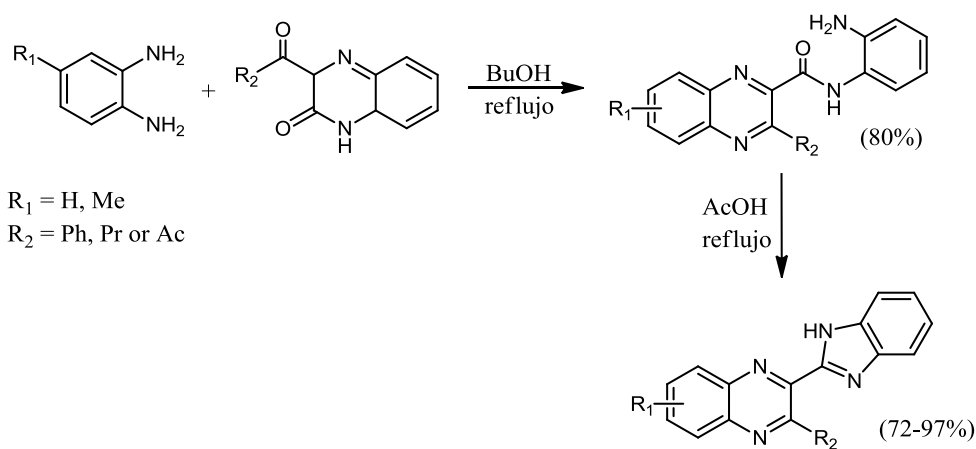
Muchos de los compuestos que poseen el anillo bencimidazol en su estructura muestran actividad significativa hacia una gran variedad de virus tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), del herpes simple (HSV-1), citomegalovirus humano (HCMV) o la gripe.<sup>[222-225]</sup> Además, algunos compuestos bis-bencimidazol han demostrado poseer actividad antitumoral.<sup>[226]</sup> Por otra parte, en el trabajo llevado a cabo por Novellino y col.,<sup>[227]</sup> se ha mostrado que compuestos con estructura bencimidazoilquinoxalina presentan actividad como antagonistas de los receptores de adenosina humanos A1 y A3.



Esquema 2.3. Rutas sintéticas y sus rendimientos para la producción de bencimidazoilquinoxalinas halladas en la bibliografía.<sup>[228-230]</sup>

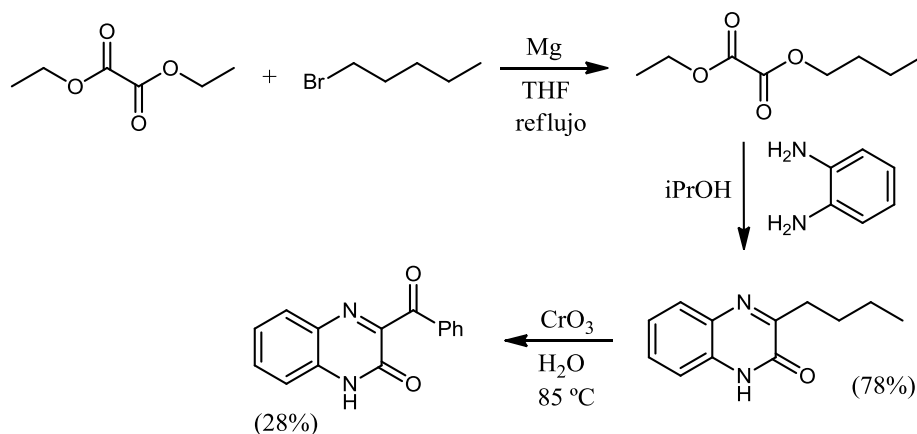
Los métodos para la síntesis de estos heteroarilquinoxalinas son limitados y complejos. Tras analizar a fondo la bibliografía, los métodos descritos para sintetizar compuestos bencimidazolquinoxalina son la reacción del correspondiente derivado o-fenilendiamina con 3-hidroxiimino-2-butanona y bromo (ruta a, Esquema 2.3),<sup>[228]</sup> con el ácido quinoxalina-2-carboxílico en medio ácido polifosfórico y 200 °C de temperatura (ruta b, Esquema 2.3),<sup>[229]</sup> o con quinoxalina-2-carbaldehído empleando ácido acético como catalizador en etanol a temperatura de reflujo (ruta c, Esquema 2.3).<sup>[230]</sup> No obstante, en las tres experiencias citadas se alcanzaron rendimientos bajos (ver valores en el Esquema 2.3).

Una ruta sintética reciente alternativa a estos métodos para llevar a cabo la síntesis de bencimidazolquinoxalinas con mayores rendimientos (72-97%) consiste en la reacción entre 3-alcanoilquinoxalin-2-onas con derivados 1,2-fenilendiaminas a través de reordenamiento atómico en el cual el anillo quinoxalina se forma con la participación del átomo de carbono de la imina del anillo pirazina y el átomo de carbono del sustituyente en posición 3 del compuesto 3-alcanoilquinoxalin-2-ona (ver Esquema 2.4).<sup>[231-235]</sup>



**Esquema 2.4. Síntesis de bencimidazolquinoxalinas a través de la reacción entre compuestos 3-alcanoilquinoxalin-2-onas y 1,2-fenilendiamina derivados**

Sin embargo, el principal inconveniente de este método sintético es la más que complicada síntesis del precursor alcanoilquinoxalin-2-ona,<sup>[231]</sup> el cual se obtiene con rendimientos máximos del 30%.



Esquema 2.5. Ruta sintética de compuestos alcanoilquinoxalin-2-ona encontrada en la literatura

### 2.1.3. Nanopartículas de Oro

Para llevar a cabo la formación de estos compuestos heterocíclicos a partir de polioles es fundamental poder lograr la oxidación selectiva de estos últimos. Es bien sabido que la oxidación de alcoholes a aldehídos, cetonas, o derivados carboxílicos es una de las transformaciones más importantes en química orgánica. No obstante, y a pesar de su importancia, los procedimientos habituales de oxidación de alcoholes no suelen ser óptimos desde el punto de vista de la química verde ya que normalmente se emplean cantidades estequiométricas de iones de metales de transición u óxidos, oxoácidos, o compuestos halogenados.<sup>[236]</sup> Es por ello que desde un punto de vista más sostenible, se requiere el desarrollo de catalizadores activos y selectivos capaces de llevar a cabo la reacción de oxidación aeróbica de alcoholes empleando únicamente oxígeno molecular como oxidante.<sup>[237]</sup> Con este fin es necesario emplear un catalizador que sea general para cualquier tipo de alcohol (primario, secundario, alifáticos, alicíclicos, bencílico, alílico, etc.) además de ser selectivo hacia la oxidación de alcoholes, respetando otros grupos funcionales tales como enlaces múltiples, tioéteres, heterociclos, etc.

En los últimos años se han publicado numerosos trabajos acerca de la oxidación de alcoholes mediante catalizadores heterogéneos tales como paladio o platino soportados junto a promotores metálicos de bismuto o plomo.<sup>[238]</sup> Del mismo modo,

especies de rutenio de valencia baja también han demostrado ser excelentes catalizadores para la deshidrogenación de alcoholes. Pero sin duda, el metal que más interés está despertando recientemente es el oro en forma de nanopartículas, ya que está demostrando ser un metal prometedor para la oxidación aeróbica de alcoholes en ausencia de bases y bajo condiciones de reacción suaves.<sup>[84,239]</sup>

El reciente interés en el uso de nanopartículas de oro como catalizadores proviene del estudio innovador de Haruta en el que descubrió como las nanopartículas de oro son capaces de promover de manera efectiva la oxidación de CO a baja temperatura y que la actividad catalítica de oro disminuye a medida que el tamaño de partícula aumenta hasta que, finalmente, esta actividad se pierde cuando las nanopartículas alcanzan tamaños superiores a 20 nm.<sup>[73,240-242]</sup> Este estudio supuso un avance importante en la actividad del Au como catalizado, ya que hasta ese momento era una creencia general que el oro estaba desprovisto de cualquier actividad catalítica significativa en contraste a otros metales como platino, paladio y otros metales nobles.

El término "nanopartícula" se refiere a partículas de dimensiones inferiores a 100 nm. Típicamente, las partículas sólidas tienen tamaños en la escala micrométrica o superior, ya que las partículas nanométricas son inestables y tienden a agregarse espontáneamente para aumentar su estabilidad. No obstante, tal y como Haruta demostró, la actividad catalítica de oro depende totalmente del tamaño de partícula.

Para entender este comportamiento habría que tener en cuenta que si consideramos partículas de tamaño micrométrico, estas deben estar constituidas por decenas a miles de átomos, por lo que desde el punto de vista de la mecánica cuántica, en partículas de este tamaño se estarían generando transiciones suaves entre los niveles de energía generando bandas ocupadas y bandas vacías (tal y como es propio de los sólidos). No obstante, al considerar nanopartículas constituidas por decenas de átomos, estas deberían tener un comportamiento más parecido a una sustancia molecular con sus niveles de orbitales definidos y modificando así su comportamiento catalítico.

Otra consideración a tener en cuenta para entender la alta reactividad de las nanopartículas de oro es considerar el mayor porcentaje relativo de átomos situados en la superficie frente a los que ocupan posiciones internas. Mientras que en los



sólidos convencionales, el número de átomos en la superficie es despreciable con respecto a los átomos que ocupan posiciones internas, en el caso de las nanopartículas, debido a su minúsculo tamaño, la proporción de átomos externos es notablemente alta, y de hecho, cuanto menor es el tamaño de la nanopartícula, mayor es el porcentaje de átomos externos de la nanopartícula (ver Tabla 2.1). Por ejemplo las nanopartículas de 1 y 2 nm de diámetro tienen aproximadamente entre el 35% y el 45% de los átomos situados en la superficie externa. Esto es muy importante, ya que los átomos situados en la superficie externa tienen su valencia y su índice de coordinación no totalmente saturado, es decir, son menos estables, y por lo tanto, más reactivos.

**Tabla 2.1: Porcentaje de átomos de oro superficiales en función del número capas**

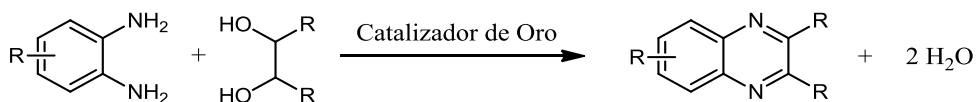
Diámetro de Partícula (nm)	Nº de capas	Nº total de átomos	Porcentaje de átomos superficiales
0-1	1	13	92
	2	55	76
	3	147	63
	4	309	52
1-2	5	561	45
	7	1415	35

Una estrategia para estabilizar las nanopartículas e intentar evitar su tendencia a agregarse es soportar dichas nanopartículas sobre una superficie sólida mediante interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno y fuerzas electrostáticas. Estas interacciones, descritas generalmente como fuerzas de adsorción, se producen principalmente entre los átomos externos de la nanopartícula y los de la superficie sólida reduciéndose así la movilidad de la nanopartícula de oro evitando o haciendo más difícil su agregación en partículas de mayor tamaño.

El método general, y el empleado en esta tesis doctoral para soportar las nanopartículas de oro es el conocido como deposición-precipitación. Este procedimiento consiste en disolver una sal de oro en agua, normalmente  $\text{HAuCl}_4$ , y posteriormente ajustar el pH a valores básicos con el fin de que así especies  $\text{Au}(\text{OH})_3$  puedan precipitar en la superficie del sólido al que se le añade dicha disolución. A continuación, las especies de oro se reducen en la superficie bajo suaves condiciones

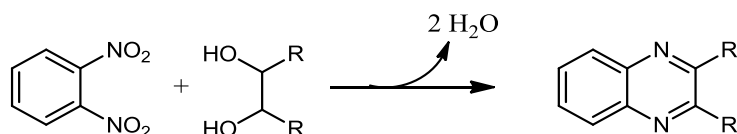
para formar nanopartículas metálicas de oro. Entre los agentes reductores más empleados estarían los alcoholes (metanol y 1-feniletanol), H<sub>2</sub>, hidracina, o hidruros metálicos.

Bajo este contexto, en este estudio se muestra como las nanopartículas de oro soportadas sobre diferentes materiales sólidos son capaces de catalizar con una alta selectividad la síntesis de quinoxalinas, a través de un proceso multietapa, mediante la ciclocondensación oxidativa de dioles vecinales con *o*-fenilendiaminas en ausencia de base y bajo condiciones de reacción suaves (ver Esquema 2.6).



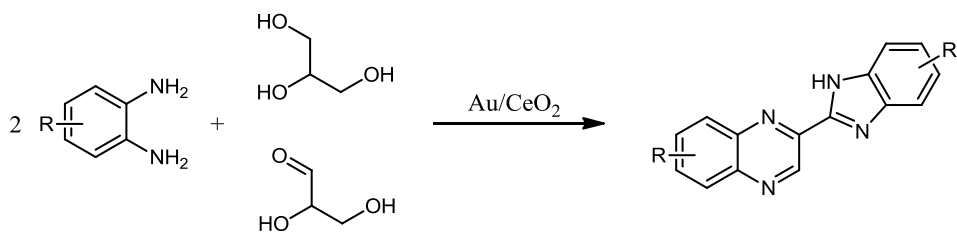
Esquema 2.6. Reacción de ciclación oxidativa de dioles vecinales y *o*-fenilendiaminas derivados

Además, se muestra también como catalizadores basados en nanopartículas de oro son capaces de llevar a cabo de modo multiseccional la síntesis de quinoxalinas partiendo de dioles y derivados del *o*-dinitrobenzenceno (Esquema 2.7).



Esquema 2.7. Reacción multiseccional entre *o*-dinitrobenzenceno y un diol

Posteriormente se desarrollará un nuevo método sintético de bencimidazolquinoxalinas partiendo en este caso de glicerol o gliceraldehído y *o*-fenilendiamina, utilizando Au/CeO<sub>2</sub> como catalizador (Esquema 2.8).



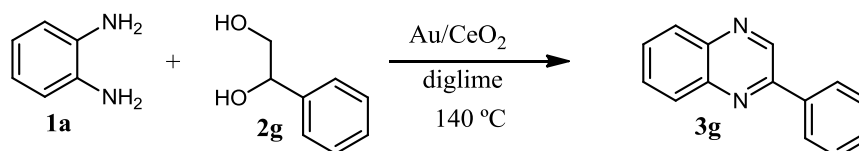
Esquema 2.8. Reacción de ciclación oxidativa entre glicerol o gliceraldehído y *o*-fenilendiamina derivados

## 2.2. Resultados y discusión

### 2.2.1. Síntesis de Derivados Quinoxalina

#### 3.2.1.1. Síntesis de derivados quinoxalina a partir de compuestos o-fenilendiamina y dioles vecinales

En primer lugar, utilizando Au/CeO<sub>2</sub> como catalizador, se llevó a cabo la ciclocondensación oxidativa entre 1,2-fenilendiamina (**1a**) y 1-fenil-1,2-etanodiol (**2g**) como reacción modelo utilizando dietilenglicol dimetil éter (diglime) como disolvente, a 140 °C de temperatura y presión atmosférica (Esquema 2.9).



Esquema 2.9. Síntesis de 3g mediante reacción de oxidación-ciclación entre 1a y 2g utilizando Au/CeO<sub>2</sub> como catalizador. Condiciones de reacción: 1a (0.5 mmol), 2g (0.6 mmol), diglime (10.5 mmol), Au/CeO<sub>2</sub> (2.4 % en masa), 1a/Au mol ratio = 100, 140 °C, presión atmosférica

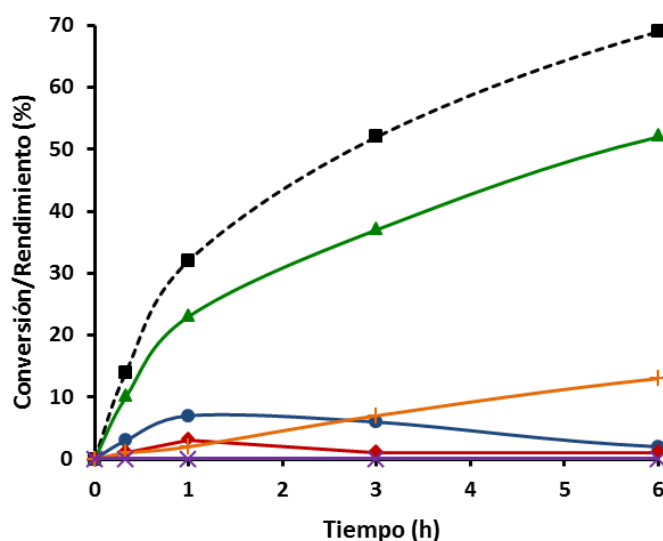
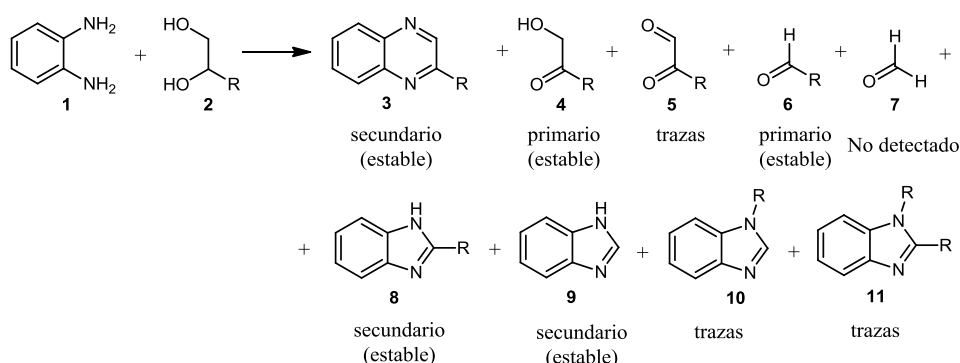


Figura 2.3. Evolución cinética de los diferentes compuestos (mol%) detectados en la reacción de oxidación-ciclación de 1a con 2g utilizando Au/CeO<sub>2</sub>: Conversión de 1a (■), y rendimientos de 3g (▲), 4 (●), 6 (◆) 8+9 (+) y 10+11(x). Condiciones de reacción: 1a (0,5 mmol), 2g (0,6 mmol), diglime (10,5 mmol), Au/CeO<sub>2</sub> (4.5% en peso), relación 1a /meq Au = 100, T = 140 °C y presión atmosférica

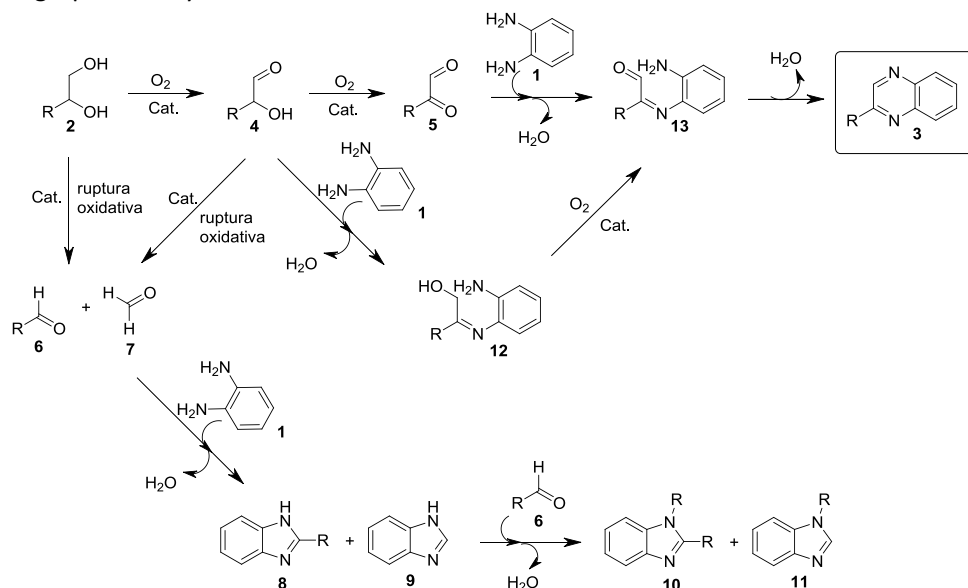
La evolución de los diferentes compuestos fue analizado con el tiempo y se representa en la Figura 2.3 (véase también el Esquema 2.10). Tal y como se puede apreciar, desde el principio de la reacción se observa la aparición del compuesto  $\alpha$ -hidroxicarbonílico (**4**), formado mediante oxidación del diol **2g**, y de benzaldehído (**6**) formado a partir de la ruptura oxidativa de **2g**. Sin embargo, tras una hora de reacción, la concentración de ambos comienza a disminuir debido probablemente a la reacción entre el compuesto **4** y la diamina **1a** para generar el producto deseado 2-fenilquinoxalina **3g** y, en una cantidad mucho menor, los diferentes derivados bencimidazoles (**8**, **9**, **10** y **11**), los cuales cabe esperar que sea formados tal y como se describe en bibliografía.<sup>[243]</sup> Dado que la reacción de condensación entre **4** y **1a** es muy rápida, el producto **3g** se aprecia desde el principio de la reacción. Por su parte, el compuesto dicarbonílico (**5**), producido mediante oxidación del compuesto **4**, se detectó solo a nivel de trazas, mientras que el formaldehído (**7**), producido mediante ruptura oxidativa del diol **2g**, no fue detectado. Por tanto, el compuesto  $\alpha$ -hidroxicarbonílico **4** puede considerarse un producto primario e inestable mientras que el compuesto dicarbonílico **5** puede considerarse un producto secundario e inestable.



**Esquema 2.10. Productos detectados en la síntesis de quinoxalinas a través de oxidación-ciclación de derivados 1,2-fenilendiamina y dioles vecinales.**

Teniendo en cuenta la evolución cinética de los diferentes compuestos representados en la Figura 2.3, se planteó un posible esquema de reacción (Esquema 2.11). Según nuestra hipótesis, el diol **2** es oxidado en primer lugar al compuesto  $\alpha$ -hidroxicarbonílico **4**, el cual puede ser de nuevo oxidado al compuesto dicarbonílico **5**. Ambos compuestos pueden condensar con la diamina **1** para producir las iminas

intermedias **12** y **13** (no detectados por cromatografía de gases), pudiendo ser **12** convertido en **13** mediante oxidación del grupo hidroxilo. Finalmente, el compuesto **13** es transformado en la quinoxalina **3** mediante condensación intramolecular entre el grupo amina y el carbonilo.

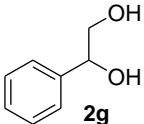
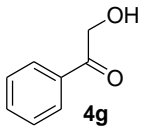
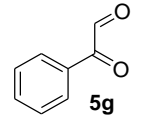


Esquema 2.11. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de quinoxalinas a partir de 1,2-fenilendiaminas y dioles vecinales

Para reforzar esta hipótesis, se hizo reaccionar bajo las mismas condiciones de reacción 1,2-fenilendiamina (**1a**) tanto con 2-hidroxi-1-feniletanona (**4g**) como con 2-oxo-2-fenilacetaldehído (**5g**). De este modo, analizando los resultados obtenidos que se presentan en la Tabla 2.2, se puede apreciar cómo partiendo de **2g** la reacción es más lenta, por lo que se puede concluir que la etapa limitante de velocidad debe ser la oxidación del compuesto **2** al compuesto **4**. Además, el hecho de que la reacción partiendo del compuesto dicarbonylico (**5**) fuese casi instantánea explica porque éste no es detectable durante el transcurso de la reacción. Por último se observó que cuando la reacción se realiza a partir del diol (**2g**) o a partir del  $\alpha$ -hidroxicarbonilo (**4**), se detectaron el mismo tipo de subproductos (**6**, **8** y **9**), mientras que cuando la reacción fue llevada a cabo partiendo del compuesto dicarbonylico (**5**) no se detectó la producción de ningún subproducto. Estos resultados apoyan la teoría de que la ruptura oxidativa del diol y/o el compuesto  $\alpha$ -hidroxicarbonílico conlleva la

generación de los aldehídos **6** y **7**, los cuales a continuación generan los subproductos **8**, **9**, **10** y **11** por condensación con 1,2-fenilendiamina.

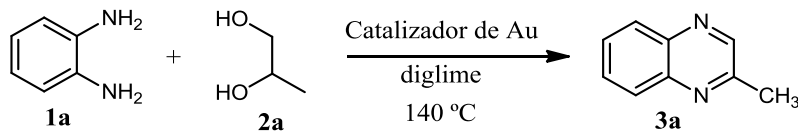
Tabla 2.2: Síntesis de **3g** partiendo de **2g**, 2-hidroxi-1-feniletanona (**4g**) y 2-oxo-2-fenil-acetaldehído (**5g**) empleando Au/CeO<sub>2</sub> como catalizador<sup>(a)</sup>

Entrada	Reactivo	Tiempo (h)	Conversión 1a (mol%)	Selectividad 3g <sup>(b)</sup> (mol%)
1		24	97	72
		2	42	75
2		2	>99	93
3		5 (min)	>99	99

<sup>(a)</sup>Condiciones de reacción: **1a** (0.5 mmol), **2a** (0.6 mmol), diglime (10.5 mmol), Au/CeO<sub>2</sub> (4.5% en masa), **1a**/Au mol ratio = 100, a 140 °C, presión atmosférica. <sup>(b)</sup>Los principales subproductos encontrados, los cuales completan el balance molar, fueron: 2-fenil-1*H*-benzo[d]imidazol (**8**) y 1*H*-benzo[d]imidazol (**9**)

### 3.2.1.2. Estudio de la actividad de diferentes catalizadores de oro soportados

Con el fin de demostrar la potencial aplicación del oro como catalizador heterogéneo para la síntesis de quinoxalinas, se prepararon diferentes catalizadores de oro soportados que fueron utilizados en la reacción entre 1,2-fenilendiamina (**1a**) y 1,2-propanodiol (**2a**) para producir 2-metilquinoxalina (**3a**) utilizando dietilenglicol dimetil éter (diglime) como disolvente y a 140 °C de temperatura (Esquema 2.12).



Esquema 2.12. Reacción de oxidación-ciclación entre 1,2-fenilendiamina y 1,2-propanodiol empleando diferentes catalizadores de oro

Los soportes con nanopartículas de oro estudiados fueron: CeO<sub>2</sub> nanoparticulado, TiO<sub>2</sub>, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, MgO, hidrotalcita de Mg-Al (HT) y un óxido mixto de Al-Mg derivado de hidrotalcita (HTcalc). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.3 y como se puede observar el oro resulta ser activo y selectivo a quinoxalina independientemente del soporte utilizado. En todos los casos, los principales subproductos detectados fueron 2-metil-1H-benzo[d]imidazol (**8**) y 1-imidazol-H-benzo[d] (**9**), los cuales deben provenir de la condensación entre 1,2-fenilendiamina y los aldehídos generados a partir de la ruptura oxidativa del 1,2-propanodiol (ver Esquema 2.11).

**Tabla 2.3: Resultados de la síntesis de 2-metilquinoxalina a partir de la reacción de oxidación-ciclación entre 1,2-propilenglicol y 1,2-fenilendiamina empleando diferentes catalizadores heterogéneos<sup>(a)</sup>**

Entrada	Catalizador	[Au] (% masa)	Tamaño np <sup>(b)</sup> (nm)	Conv. 1a (mol %)	Rend. 3a (mol %)	Select. 3a <sup>(c)</sup> (mol %)
1	Au/CeO <sub>2</sub>	4.5	3.5	95	82	87
2	Au/HT	0.7	3.2	86 (92) <sup>(d)</sup>	80 (85) <sup>(d)</sup>	94
3	Au/TiO <sub>2</sub>	1.5	3.5	39	36	92
4	Au/Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	4.5	3.5	14	13	--
5	Au/MgO	0.6	3.9	20	18	--
6	Au/HTcalc <sup>(e)</sup>	0.7	3.6	71	68	96
7	CeO <sub>2</sub>	--	--	22	18	--
8	HT	--	--	9	7	--

<sup>(a)</sup>Condiciones de reacción: **1a** (0.5 mmol), **2a** (0.6 mmol), diglime (10.5 mmol), relación molar **1a**/Au = 100, 140 °C, presión atmosférica y 24h. <sup>(b)</sup>Determinado mediante TEM. <sup>(c)</sup>Los valores de selectividad a **3a** fueron determinados en todos los casos al mismo nivel de conversión (40%). Como principales subproductos, los cuales completan el balance molar, se detectaron: 2-metil-1H-benzo[d]imidazol (**8**) y 1H-benzo[d]imidazol (**9**). <sup>(d)</sup>Resultados tras 30 horas. <sup>(e)</sup>Hidrotalcita calcinada usada como soporte.

Ante los resultados obtenidos por los diferentes catalizadores de oro, a continuación se analizó si la diferencia de actividad podía ser causada por la diferencia de tamaño de las nanopartículas del metal. Para ello, tras medir mediante TEM la distribución de tamaño de las nanopartículas de cada catalizador, se calculó el número de átomos de oro superficiales en base al tamaño medio de las partículas. Con este valor y con los valores de las velocidades iniciales de reacción, se calculó la actividad por centro activo de cada catalizador (TOF). De acuerdo con las imágenes de

TEM (ver anexo), se puede concluir que la cristalización de las nanopartículas de oro es predominantemente cúbica centrada en las caras (ccc), por lo que asumiendo esta red cristalina, el número total de átomos de oro en cada partícula ( $N_T$ ) se calculó según la ecuación (1), en la que  $\langle d \rangle$  corresponde al diámetro medio de las partículas de oro determinado experimentalmente por TEM y  $d_{at}$  es el diámetro atómico del oro (0.288 nm). Teniendo en cuenta que en la estructura cristalina ccc cada átomo está coordinado a otros doce y definiendo  $\langle m \rangle$  como el número de esferas de coordinación, que puede ser calculado mediante la ecuación (2), entonces el número total de átomos superficiales ( $N_S$ ) puede ser calculado mediante la ecuación (3).<sup>[244,245]</sup>

$$N_T = \frac{10m^3 - 15m^2 + 11m - 3}{3} \quad (1)$$

$$\langle d \rangle = 1.105 \cdot d_{at} \cdot \sqrt[3]{N_T} \quad (2)$$

$$N_S = 10m^2 - 20m + 12 \quad (3)$$

**Tabla 2.4: Análisis de la actividad mostrada por cada catalizador de oro en la síntesis de 2-metilquinoxalina en función de la cantidad de átomos metálicos externos**

Entrada	Catalizador	Tamaño np <sup>(b)</sup> (nm)	$N_T$ (por np)	$m$ (capas)	$N_S$ (por np)	$r_0$ (mmol·h <sup>-1</sup> )	TOF <sub>1</sub> <sup>(c)</sup> (h <sup>-1</sup> )
1	Au/CeO <sub>2</sub>	3.5	1285	7.8	459	0.21	121
2	Au/HT	3.2	1016	7.2	388	0.19	132
3	Au/TiO <sub>2</sub>	3.5	1330	7.8	471	0.04	23
4	Au/Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	3.5	1365	7.9	479	0.02	12
5	Au/MgO	3.9	1840	8.7	593	0.02	36
6	Au/HTcalc <sup>(d)</sup>	3.6	1448	8.1	500	0.12	91

<sup>(a)</sup>Condiciones de reacción: **1a** (0.5 mmol), **2a** (0.6 mmol), diglime (10.5 mmol), relación molar **1a**/Au = 100, presión atmosférica, 24h. <sup>(b)</sup>Determinado mediante TEM. <sup>(c)</sup>Calculado a partir de los moles de **1a** convertidos dividido por el tiempo de reacción (0.5 h) y la cantidad de oro superficial ( $N_S$ ). <sup>(d)</sup>Hidrotalcita calcinada usada como soporte.

Como puede observarse en la Tabla 2.4 y en la Figura 2.4, los catalizadores Au/CeO<sub>2</sub> y Au/HT son los que presentan mayor actividad (ver los valores TOF) entre los diferentes catalizadores de oro estudiados, alcanzándose conversiones superiores al 85% y altas selectividades (ver entradas 1 y 2 Tabla 2.3). En cambio, los catalizadores Au/TiO<sub>2</sub>, Au/Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, y Au/MgO (ver entradas 3, 4 y 5 Tabla 2.3 y Tabla 2.4), los cuáles pese a que en bibliografía han demostrado ser activos en diferentes reacciones de oxidación y reducción,<sup>[246]</sup> muestran en este caso una considerable



menor actividad que los catalizadores Au/CeO<sub>2</sub> y Au/HT pese a presentar un número similar de átomos de oro superficiales (ver Tabla 2.4).

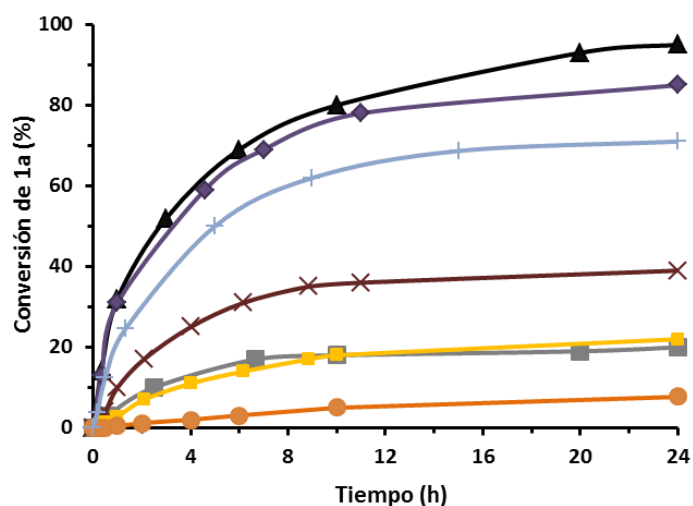


Figura 2.4. Evolución cinética de la reacción de oxidación-ciclación entre 2a y 1a para sintetizar 3a utilizando diferentes catalizadores: Au/CeO<sub>2</sub> (▲), Au/HT (◆), Au/HTcalc (+), Au/TiO<sub>2</sub> (×), Au/MgO (■), CeO<sub>2</sub> (■) y HT (●). Condiciones de reacción: 1a (0.5 mmol), 2a (0.6 mmol), diglime (10.5 mmol), 140 °C y a presión atmosférica

Este hecho evidencia que la naturaleza del soporte tiene gran influencia sobre la actividad del catalizador. La influencia del soporte sobre la velocidad de oxidación de alcoholes por el oro ha sido atribuida a modificaciones producidas sobre la estructura cristalina de las partículas, así como a la participación del soporte en el ciclo catalítico.<sup>[246,247]</sup> En el caso de CeO<sub>2</sub>, es conocido que su superficie es fácilmente saturada por O<sub>2</sub>, incluso a presiones relativamente bajas de O<sub>2</sub>, y que además, la cantidad de moléculas de O<sub>2</sub> retenidas en la superficie aumenta al disminuir el tamaño de partícula, esto es, a medida que aumenta la cantidad de defectos (vacantes de oxígeno).<sup>[248-250]</sup> Por todo ello se entiende que el soporte de CeO<sub>2</sub> nanoparticulado es ideal para llevar a cabo reacciones de oxidación, ya que este actúa como una “bomba” de oxígeno. En el caso de la hidrotalcita de Al-Mg (HT), esta presenta una estructura laminar tipo brucita (Mg(OH)<sub>2</sub>) conteniendo cationes de Mg<sup>2+</sup> y Al<sup>3+</sup> coordinados octaédricamente, mientras que diferentes aniones (CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> y OH<sup>-</sup> principalmente) se encuentran intercalados entre las diferentes capas. Este catalizador (Au/HT), ha mostrado una actividad excelente en diferentes reacciones de oxidación de

alcoholes,<sup>[251-254]</sup> que ha sido atribuida a la capacidad de formación de especies Au-alcoholato gracias a la basicidad de la superficie de la HT. En cambio, cuando el material HT es calcinado, la estructura en capas desaparece y se genera un óxido mixto MgO-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, el cual posee una basicidad muy superior al del material de partida.<sup>[255]</sup> Así cuando se lleva a cabo la reacción de con el catalizador Au/HTcalc, a pesar de la aceptable actividad mostrada en comparación al resto de los óxidos, la conversión lograda tras 24 horas de reacción es considerablemente menor que con el catalizador Au/HT tal y como se puede apreciar en los resultados de la Tabla 2.3. Esto parece deberse a que el catalizador sufre una importante desactivación (ver Figura 2.4) que puede ser atribuida a la existencia de los centros básicos fuertes sobre los cuales podrían quedar fuertemente adsorbidos compuestos de baja acidez tal como son los dioles. De hecho cuando el MgO, el cual también presenta una alta basicidad, es utilizado como soporte, se observa también una fuerte desactivación del catalizador. Además, en este caso el tamaño medio de cristalización de las nanopartículas de oro es más grande y se obtienen menores actividades y selectividades. Por todo ello parece evidente que cierta basicidad del soporte unida a una buena dispersión del metal para favorecer la formación de pequeñas nanopartículas de oro sería positiva para la reacción.

Cabe destacar que cuando se llevó a cabo la reacción con los soportes (CeO<sub>2</sub> y HT) sin oro soportado, los rendimientos hacia el producto **3a** fueron mucho más bajos (ver Tabla 2.3), mientras que no se detectó ningún producto en ausencia de catalizador.

Teniendo en cuenta que la etapa limitante de la reacción es la oxidación del alcohol, de los resultados anteriores se puede concluir que las nanopartículas de oro soportadas sobre materiales con cierta basicidad y capaces de adsorber gran cantidad de oxígeno molecular son los más adecuados para llevar a cabo la síntesis de quinoxalinas mediante este proceso multietapa.

### 3.2.1.3. Estudio de la estabilidad de los catalizadores Au/CeO<sub>2</sub> y Au/HT

El estudio de la estabilidad de los catalizadores Au/CeO<sub>2</sub> y Au/HT se llevó a cabo mediante la reutilización del mismo catalizador en reacciones sucesivas empleando las mismas condiciones de reacción. Para ello, el catalizador tras ser

recuperado del crudo de reacción tal y como se explica en la sección experimental, se utilizó en sucesivos ciclos de reacción bajo las mismas condiciones.

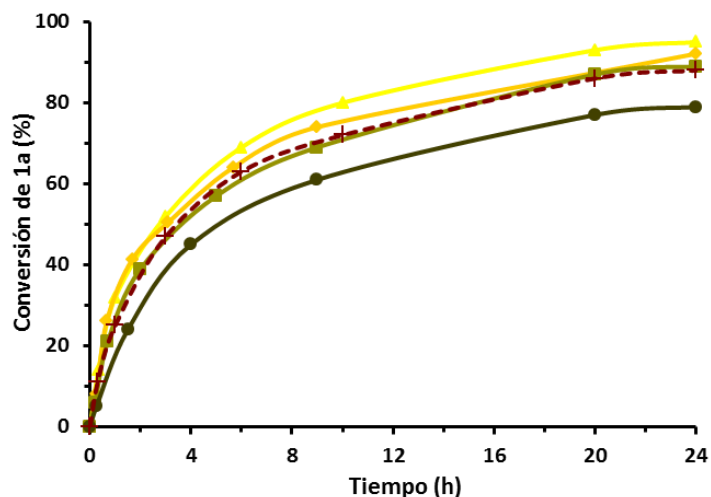


Figura 2.5. Evolución cinética de la reacción de oxidación-ciclación de 2a con 1a para obtener 3a reusando Au/CeO<sub>2</sub>: 1<sup>er</sup> uso (▲), 2<sup>º</sup> uso (◆), 3<sup>er</sup> uso (■), 4<sup>º</sup> uso (●) y 4<sup>º</sup> uso tras aplicar al catalizador un tratamiento de calcinación con aire a 300 °C durante 10 horas (+). Condiciones de reacción: 1a (0.5 mmol), 2a (0.6 mmol), diglime (10.5 mmol), 140 °C y a presión atmosférica

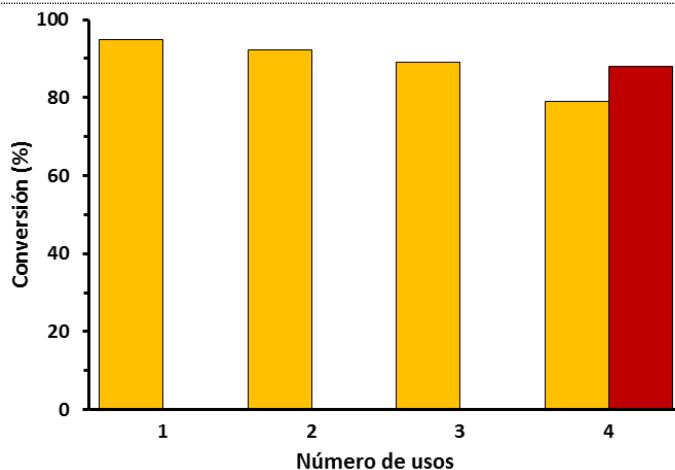


Figura 2.6. Conversión de 1a ante repetidos usos de Au/CeO<sub>2</sub> en la reacción de oxidación-ciclación de 1a con 2a tras 24 horas de reacción. En el 4<sup>º</sup> uso, la barra color rojo (■) representa el resultado obtenido cuando el catalizador es regenerado mediante calcinación (flujo de aire a 300 °C durante 10 horas). Condiciones de reacción: 1a (0.5 mmol), 2a (0.6 mmol), diglime (10.5 mmol), Au/CeO<sub>2</sub> (4.5% masa), relación molar 1a/Au = 100, 140 °C y presión atmosférica

Los resultados obtenidos en el caso del catalizador Au/CeO<sub>2</sub> se presentan en la Figura 2.5 y en la Figura 2.6, donde se puede apreciar que el catalizador Au/CeO<sub>2</sub> se desactiva de un modo apreciable tras cada uso. Con el fin de averiguar si la causa de dicha desactivación era el lixiviado del oro soportado y descartar que especies de Au en el medio de la reacción fueran la causa de la actividad catalítica, la reacción se llevó a cabo bajo las mismas condiciones con la salvedad de que tras 2 horas de reacción, el catalizador fue retirado mediante filtración. De este modo, y tras reanudar la reacción en ausencia de catalizador se pudo apreciar como ya no se produjo más conversión (ver Figura 2.7). Adicionalmente el filtrado de la reacción fue analizado mediante ICP pero sólo se detectó oro a nivel de trazas. Por último, también se midió el contenido de oro soportado sobre el catalizador mediante fluorescencia de Rayos X antes y después de cada uno de los reusos de la reacción, pero tampoco se detectaron cambios sustanciales en el contenido de Au tras cuatro usos. Por lo tanto, todos estos análisis indican que la progresiva desactivación del catalizador tras cada uso no debe ser causada por el lixiviado de las partículas de oro.

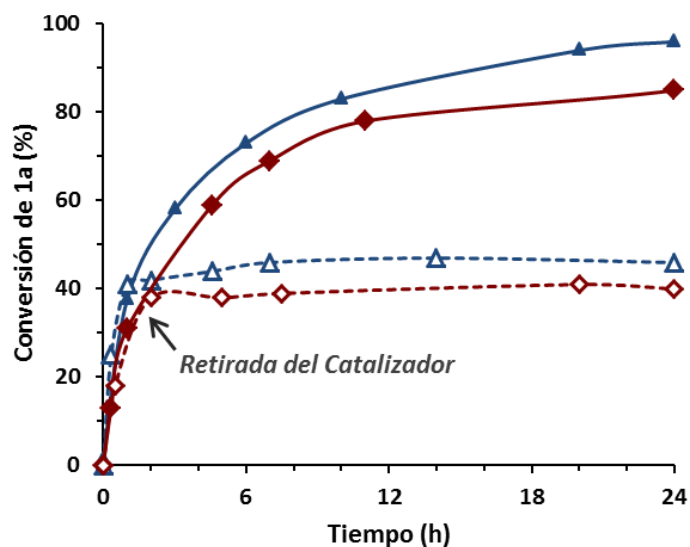


Figura 2.7. Evolución cinética de la conversión de 1a en la reacción de oxidación-ciclación entre 2a y 1a para sintetizar 3a utilizando Au/CeO<sub>2</sub> (4.5% masa) y Au/HT (0.75% masa). Au/CeO<sub>2</sub> (▲) y Au/HT (◆) son los mismos experimentos que Au/CeO<sub>2</sub> (△) y Au/HT (◇) pero con la salvedad de que tras 2 horas de reacción el catalizador es retirado de la mezcla. Cond. de reacción: 1a (0.5 mmol), 2a (0.6 mmol), diglime (10.5 mmol), relación molar 1a/Au=100, 140 °C y presión atmosférica

Por otra parte, el análisis termogravimétrico del catalizador Au/CeO<sub>2</sub> tras el primer uso mostró que un 5% en peso de material orgánico permanecía sobre el catalizador, el cual aumentó hasta el 14% en peso tras el cuarto ciclo, lo cual podría indicar que la pérdida de actividad era debida a la materia orgánica depositada sobre la superficie del catalizador tras cada uso. Para estudiar más a fondo esta posibilidad, después de un tercer uso del catalizador, éste fue sometido a un tratamiento de calcinación con aire a 300 °C durante 10 horas con el fin de eliminar los compuestos adsorbidos sobre el catalizador, lográndose una reducción del contenido orgánico retenido desde el 14 hasta el 3% en peso. Sin embargo, al emplear de nuevo este catalizador en la reacción, se observó que, aunque la actividad se recuperó en gran medida, esta era todavía menor en comparación al catalizador fresco (ver Figura 2.5 y el 4º uso de la Figura 2.6). La causa de la menor actividad del catalizador regenerado respecto a uno fresco podría deberse a un aumento del tamaño de las nanopartículas de oro causado por la aglomeración del metal tras el tratamiento de la calcinación. Para analizar esta hipótesis, el tamaño medio de las nanopartículas fue medido mediante TEM tanto antes como después de cada uso. Los resultados mostrados en la Figura 2.8 muestran claramente como mediante el tratamiento de calcinación se produce un aumento del tamaño medio de las nanopartículas, lo cual obviamente reduce el número de centros activos al disminuir el número de átomos superficiales (ver imágenes de TEM en el anexo).

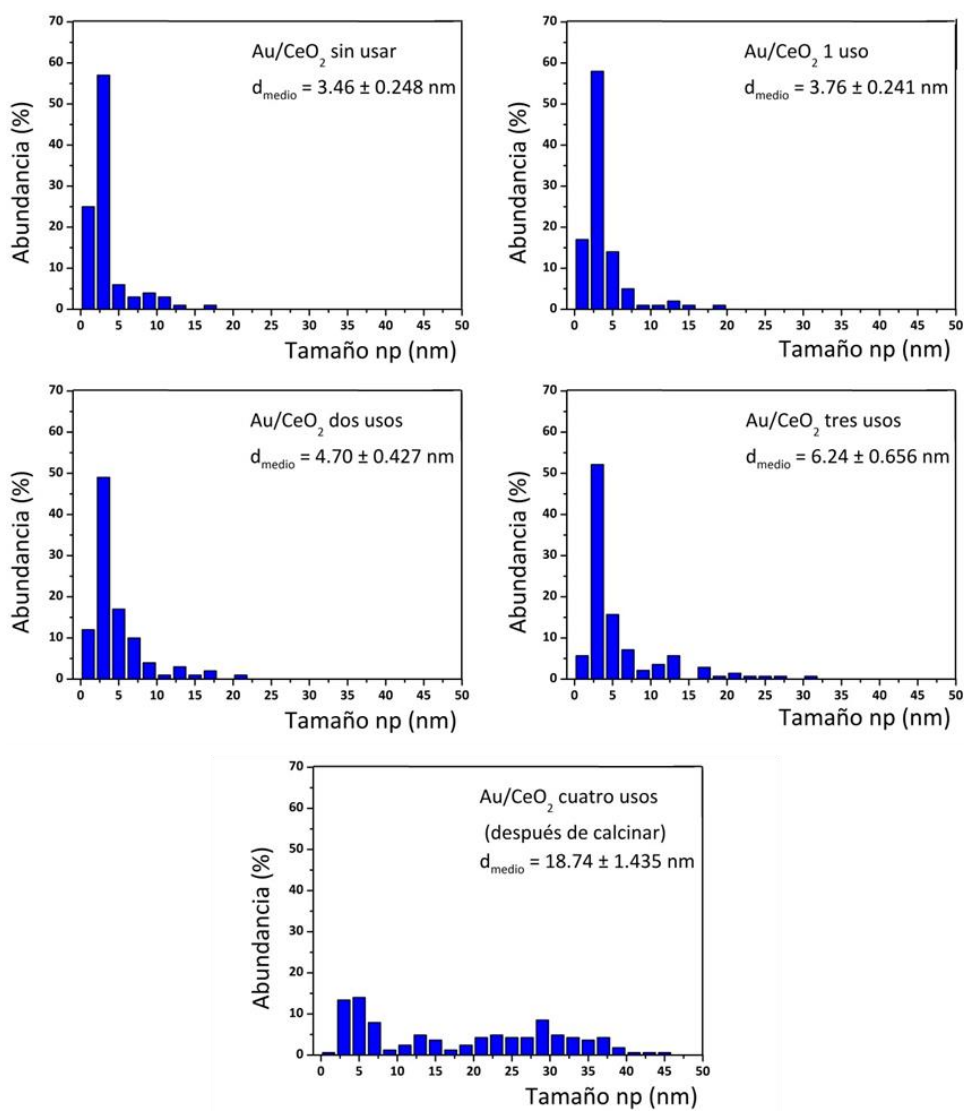


Figura 2.8. Evolución de la distribución de los tamaños de las nanopartículas de oro del catalizador Au/CeO<sub>2</sub> tras cada uso

Otra posibilidad a tener en cuenta para explicar la desactivación del catalizador sería el posible envenenamiento del oro metálico a causa de la interacción con los posibles ácidos carboxílicos formados durante la reacción tal y como ha sido observado en otros trabajos previos.<sup>[256]</sup> Estos ácidos carboxílicos serían generados

por sobreoxidación del diol. Para comprobar esta posibilidad, se realizó un experimento en presencia de KOH con el fin de evitar la deposición del ácido en el catalizador, pero se observó una disminución significativa de la selectividad hacia 2-metilquinoxalina (64% a conversión completa), por lo que concluimos que la desactivación del catalizador durante la reacción se produce principalmente por los compuestos orgánicos depositados en el mismo, los cuales pueden ser eliminados mediante un tratamiento de calcinación. Sin embargo, tal y como hemos mostrado, durante este tratamiento se produce la agrupación de los átomos metálicos y por consiguiente una pérdida de actividad. Por ello, el proceso de regeneración del catalizador debe ser investigado más a fondo.

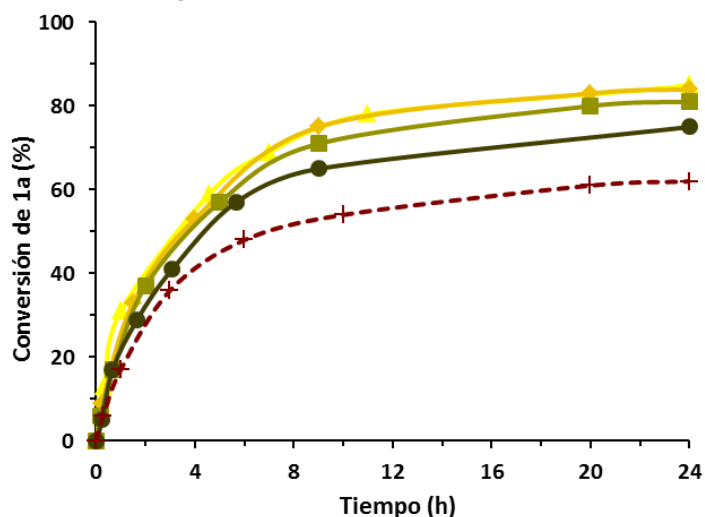


Figura 2.9. Evolución cinética de la reacción de oxidación-ciclación de 2a con 1a para obtener 3a empleando Au/HT en repetidas ocasiones: 1<sup>er</sup> uso (▲), 2<sup>o</sup> uso (◆), 3<sup>er</sup> uso (■), 4<sup>o</sup> (●) y 4<sup>o</sup> uso tras tratamiento de calcinación sobre el catalizador con aire a 300 °C durante 10 horas (+). Condiciones de reacción: 1a (0.5 mmol), 2a (0.6 mmol), diglime (10.5 mmol), 140 °C y presión atmosférica

En cuanto al catalizador Au/HT, se obtuvieron resultados similares durante sus diferentes reusos (ver Figura 2.9), por lo que el catalizador también pierde actividad tras cada ciclo. Del mismo modo que con el catalizador Au/CeO<sub>2</sub>, se analizaron las mismas causas de desactivación, y al igual que antes, tampoco se detectó lixiviación de metal. Sin embargo, la calcinación del catalizador a 300 °C no logró restaurar la actividad del catalizador Au/HT, sino todo lo contrario, ya que tras dicho tratamiento aún se alcanzaron peores resultados (4<sup>o</sup> uso, Figura 2.10). Este hecho probablemente

pueda deberse a un aumento de la basicidad del soporte causado por el cambio estructural generado por el tratamiento de calcinación (ver Figura 2.11), lo cual está de acuerdo con el resultados presentados anteriormente para el catalizador Au/HTcalc en la Tabla 2.3.

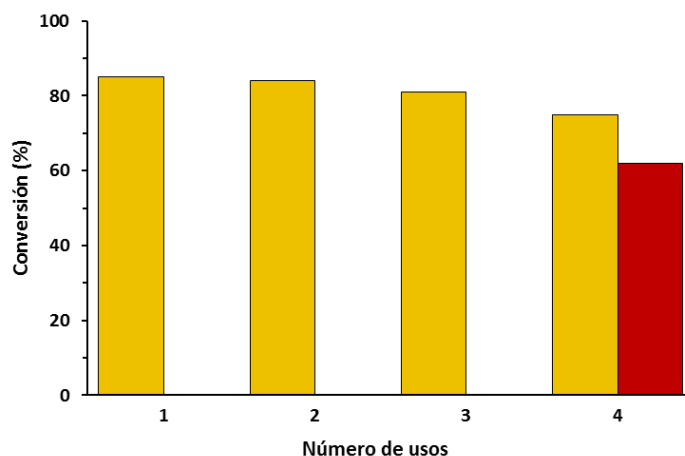


Figura 2.10. Conversión de 1a tras repetidos ciclos utilizando Au/HT en la reacción de oxidación-ciclación de 1a con 2a después de 24 horas de reacción. En el 4º uso, la barra colindante de color rojo (■) representa el resultado obtenido cuando el catalizador es reactivado mediante calcinación (flujo de aire a 300 °C, 10 horas). Cond. reacción: 1a (0.5 mmol), 2a (0.6 mmol), diglime (10.5 mmol), Au/CeO<sub>2</sub> (4.5% masa), relación molar 1a/Au = 100, 140 °C y presión atmosférica

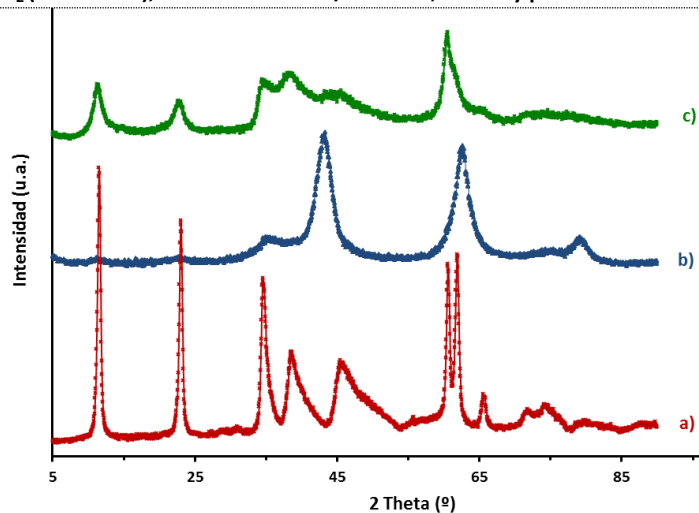


Figura 2.11. Diagramas de difracción de Rayos X de tres muestras diferentes del catalizador Au/HT: a) Au/HT, b) Au/HT calcinada a 300 °C, c) Au/HT calcinada a 450 °C



## 3.2.1.4. Optimización de las condiciones de reacción

Teniendo en cuenta la mayor actividad y regenerabilidad mostradas por el Au/CeO<sub>2</sub>, este fue el catalizador escogido para la optimización de las condiciones de reacción.

En primer lugar se estudió la síntesis de 2-metilquinoxalina trabajando con diferentes proporciones molares del diol respecto a la cantidad de oro (100, 200 y 400). En la Tabla 2.5 (entradas 1, 2 y 3) se puede apreciar claramente como la velocidad inicial de reacción es directamente proporcional a la concentración del catalizador, pudiendo alcanzar conversiones superiores al 95% de **1a** empleando una relación molar diol/Au del 1%.

Tabla 2.5: Resultados de diferentes experimentos de oxidación-ciclación de **2a** con **1a** para sintetizar **3a** utilizando Au/CeO<sub>2</sub><sup>(a)</sup>

Entrada	T (°C)	1a/Au	Tiempo (h)	r <sub>0</sub> <sup>(b)</sup> (mmol·h <sup>-1</sup> )	Conversión 1a (mol%)	Selectividad 3a <sup>(c)</sup> (mol%)
1	140	400	24	0.12	67	94
2	140	200	24	0.16	85	89
3	140	100	24	0.22	95	87
4	100	100	48	0.09	47	98
5	120	100	30	0.15	69	97
6	160	100	16	0.26	99	77
7	140 <sup>(d)</sup>	100	24	0.22	91	76
8	140 <sup>(e)</sup>	100	24	0.23	95	73
9	140 <sup>(f)</sup>	100	24	0.25	93	69

<sup>(a)</sup>Condiciones de reacción: **1a** (0.5 mmol), **2a** (0.6 mmol), diglime (10.5 mmol), Au/CeO<sub>2</sub> (4.5% masa), relación molar **1a**/Au = 100, 140 °C y a presión atmosférica. <sup>(b)</sup>Calculado como moles de **1a** convertidos, divididos por el tiempo de reacción (0.5 h). <sup>(c)</sup>Valores de selectividad tomados a un 40% de conversión. Principales subproductos: 2-metil-1H-benzo[d]imidazol (**8**) y 1H-benzo[d]imidazol (**9**). <sup>(d)</sup>Experimento llevado a cabo burbujando O<sub>2</sub> dentro de la mezcla de reacción con un flujo constante de 0.30 mL·s<sup>-1</sup>. <sup>(e)</sup>Experimento llevado a cabo con una presión de aire de 3 bares. <sup>(f)</sup>Experimento llevado a cabo con una presión de O<sub>2</sub> de 3 bares.

A continuación se estudió la influencia de la temperatura de reacción trabajando a las temperaturas de 100, 120, 140 y 160 °C empleando una relación molar diol/Au del 1%. Tal y como se muestra en la Tabla 2.5 (entradas 3, 4, 5 y 6) a medida que se aumenta la temperatura se observa un aumento de la velocidad de

reacción, mientras que la selectividad hacia **3a** disminuye cuando se emplean temperaturas superiores a 140 °C ya que en este caso la ruptura oxidativa del glicol se encuentra más favorecida, aumentando así la concentración de los subproductos provenientes de la misma (ver Figura 2.12). Es por ello que concluimos que la temperatura óptima para llevar a cabo esta reacción es 140 °C.

Posteriormente se estudió la influencia de la cantidad de oxígeno necesario para llevar a cabo la oxidación del diol. Para ello, con el fin de comparar con los resultados obtenidos cuando la síntesis de quinoxalinas se lleva a cabo bajo presión atmosférica, se realizó la síntesis bajo burbujeo constante O<sub>2</sub> (Tabla 2.5, entrada 7), así como bajo una presión de 3 bares de aire y O<sub>2</sub> llevando a cabo la reacción en un sistema cerrado (entradas 8 y 9). Los resultados obtenidos indican que mientras que la velocidad de la reacción no sufre ningún cambio significativo ante cualquiera de estas variaciones, la selectividad hacia 2-metilquinoxalina sí que disminuye a la vez que la generación de subproductos derivados del bencimidazol se ve incrementada, lo cual se explica por el hecho de que un aumento de la presión parcial de oxígeno favorece la ruptura oxidativa del glicol (ver el Esquema 2.11).

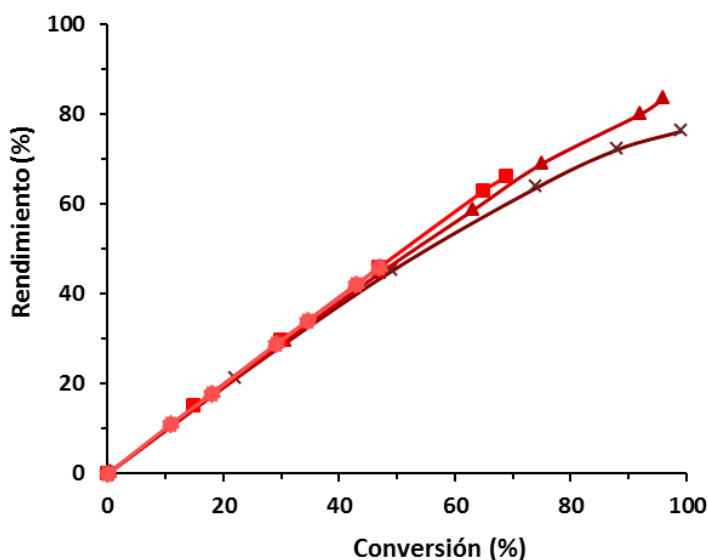


Figura 2.12. Efecto de la temperatura sobre la selectividad hacia **3a** en la reacción de oxidación-ciclación de **1a** con **2a** utilizando Au/CeO<sub>2</sub> a 100 °C (●), 120 °C (■), 140 °C (▲) y 160 °C (x). Condiciones de reacción: **1a** (0.5 mmol), **2a** (0.6 mmol), diglime (10.5 mmol), Au/CeO<sub>2</sub> (4.5% masa), relación molar **1a**/Au = 100, y presión atmosférica

Por último, se estudió la influencia de la morfología de las nanopartículas de oro. Para ello se realizó la reacción entre 1,2-fenilendiamina y 1,2-propilenglicol usando Au/CeO<sub>2</sub> con diferentes tamaños de nanopartículas (3.5, 4.0, 5.5 y 7,1 nm). En la Figura 2.13 se representan las diferentes velocidades iniciales de reacción dividido por el número de átomos de oro superficiales frente al tamaño medio de las nanopartículas de oro. Los resultados de la Figura 2.13 muestran la actividad catalítica depende principalmente del porcentaje de átomos de oro accesibles. Además, cuando se representa la selectividad en función al promedio del tamaño de las nanopartículas de oro (representado en la misma Figura 2.13), se puede observar como la selectividad es prácticamente independiente al tamaño medio de las nanopartículas.

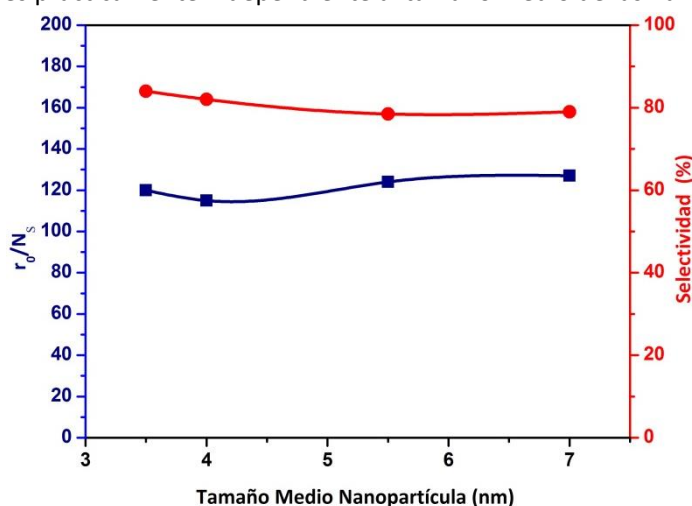

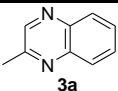

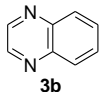

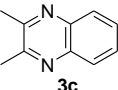
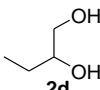
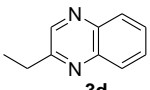
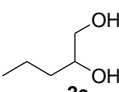
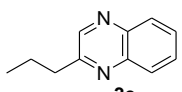
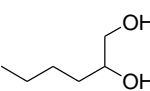
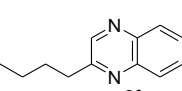
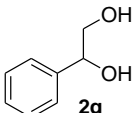
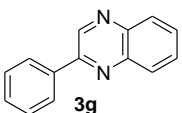
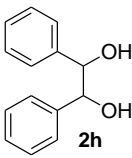
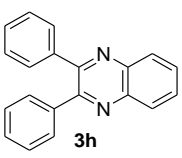


Figura 2.13. Influencia del tamaño medio de las nanopartículas del catalizador Au/CeO<sub>2</sub> sobre: i) relación entre la velocidad inicial dividido el número total de átomos de Au superficiales (■) y ii) sobre la selectividad hacia 3a (●). Condiciones de reacción: 1a (0.5 mmol), 2a (0.6 mmol), diglime (10.5 mmol), Au/CeO<sub>2</sub>, relación molar 1a/Au = 100, 140 °C y presión atmosférica

### 3.2.1.5. Síntesis de otros derivados quinoxalina

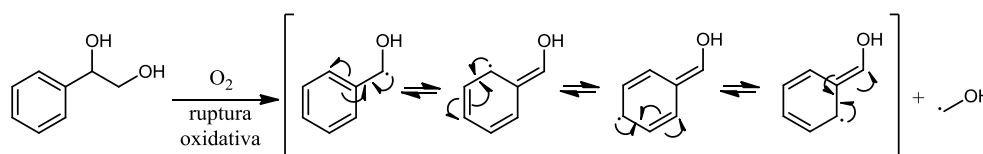
Una vez optimizadas diferentes condiciones de reacción, pasamos a ampliar la síntesis de otros derivados quinoxalina a través de este proceso multietapa utilizando diferentes reactivos. Para analizar la naturaleza del diol, la reacción se llevó a cabo entre la diamina **1a** y diferentes dioles (1,2-etanodiol **2b**, 2,3-butanodiol **2c**, 1,2-butanodiol **2d**, 1,2-pentanodiol **2e**, 1,2-hexanodiol **2f**, 1-fenil-1,2-etanodiol **2g** y *m*-hidrobenzoína **2h**) empleando Au/CeO<sub>2</sub> como catalizador.

Tabla 2.6: Influencia de la estructura del reactivo diol sobre la síntesis de quinoxalinas mediante la reacción de oxidación-ciclación con la diamina **1a** utilizando Au/CeO<sub>2</sub><sup>(a)</sup>

Entrada	Diol	Producto	Conversión <b>1a</b> (mol%)	Selectividad <b>3</b> <sup>(b)</sup> (mol%)
1			96	87
2			99	92
3			98	89
4			96	85
5			94	86
6			99	82
7			97	72
8			99	35

<sup>(a)</sup>Condiciones de reacción: **1a** (0.5 mmol), diol (0.6 mmol), diglime (10.5 mmol), Au/CeO<sub>2</sub> (4.5% masa), relación **1a**/Au = 100, 140 °C, presión atmosférica y 24 horas. <sup>(b)</sup>Valores de selectividad tomados tras alcanzar un 90% de conversión. Principales subproductos hallados fueron los correspondientes bencimidazoles (**8** y **9**) derivados a causa de la ruptura oxidativa del diol.

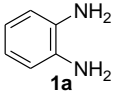
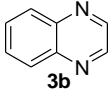
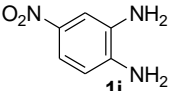
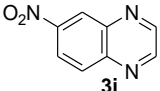
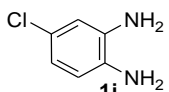
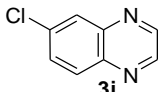
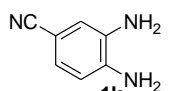
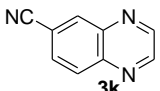
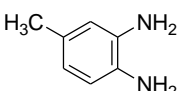
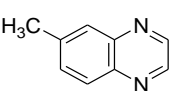
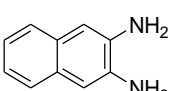
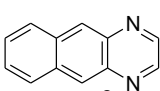
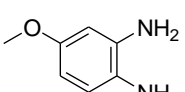
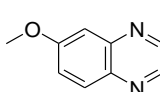
Los resultados obtenidos en dichas reacciones se encuentran en la Tabla 2.1, donde tal y como puede observarse, la conversión y selectividad hacia las respectivas quinoxalinas son excelentes excepto en aquellas experiencias en las que se utilizan dioles con sustituyentes aromáticos (**2g** y **2h**) mostrando una mayor tendencia hacia la reacción de ruptura oxidativa no deseada. Este hecho puede explicarse por la capacidad del anillo aromático para estabilizar el radical formado por la reacción de ruptura oxidativa (Esquema 2.13).



Esquema 2.13. Estructuras resonantes del radical aromático formado en la ruptura oxidativa del 1-fenil-1,2-etanodiol

Posteriormente, y con la intención de analizar la influencia de la naturaleza de los sustituyentes en la posición 4 de la 1,2-fenilendiamina, se llevó a cabo un estudio de la reacción entre 1,2-etanodiol y diferentes diaminas (4-nitrobencono-1,2-diamina **1b**, 4-clorobenceno-1,2-diamina **1c**, 3,4-diaminobenzonitrilo **1d**, 4-metilbenceno-1, 2-diamina **1e**, 1f naftaleno-2,3-diamina, 1 g 4-metoxibenceno-1,2-diamina) empleando Au/CeO<sub>2</sub> como catalizador. En la Tabla 2.7, puede observarse como se logran buenos resultados en todas las experiencias. Sin embargo, también se puede apreciar como cuando la reacción se lleva a cabo empleando 1,2-fenilendiaminas con sustituyentes en la posición 4 aceptores de electrones tales como el grupo nitro, cloruro o nitrilo, los rendimientos alcanzados hacia derivados de quinoxalina son sensiblemente menores con respecto a 1,2-fenilendiamina sin la presencia de ningún sustituyente (Tabla 2.7, entradas 1-4), o con respecto a 1,2-fenilendiaminas con sustituyentes en posición 4 dadores de electrones como lo son el grupo metilo, (-CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> o metoxilo (Tabla 2.7, entradas 5-7). Resultados similares a los obtenidos han sido también descritos en la literatura para la reacción entre compuestos α-hidroxicarbonílicos y derivados de 1,2-fenilendiamina.<sup>[257-259]</sup>

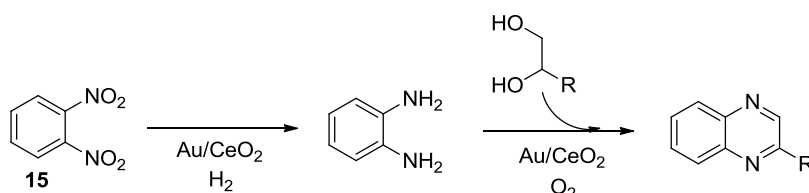
Tabla 2.7: Influencia de la estructura del reactivo diamina sobre la síntesis de quinoxalinas mediante la reacción de oxidación-ciclación del etilenglicol (**2b**) con diferentes diaminas sustituidas en posición 4 (**1**) utilizando Au/CeO<sub>2</sub><sup>(a)</sup>

Entrada	Diamina	Producto	Conversión 1 (mol%)	Selectividad 3 <sup>(b)</sup> (mol%)
1			99	92
2			90	78
3			92	80
4			91	83
5			97	88
6			95	84
7			99	89

<sup>(a)</sup>Condiciones de reacción: diamina, **1** (0.5 mmol), **2b** (0.6 mmol), diglime (10.5 mmol), Au/CeO<sub>2</sub> (4.5% masa), relación molar **1a**/Au = 100, 140 °C, a presión atmosférica y 24 horas. <sup>(b)</sup>Valores de selectividad tomados tras alcanzar un 90% de conversión. Principal subproducto hallado fue el 1H-benzo[d]imidazol sustituido en la posición 6 (**9**) proveniente de la ruptura oxidativa del etilenglicol.

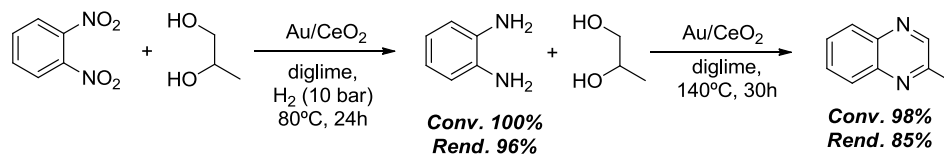
3.2.1.6. Síntesis de derivados quinoxalina a partir de compuestos 1,2-dinitrobenceno

Ante los buenos resultados obtenidos en la reacción de ciclocondensación oxidativa entre derivados 1,2-fenilendiamina y dioles vecinales para la obtención de quinoxalinas, y teniendo en cuenta la potencial de capacidad del catalizador Au/CeO<sub>2</sub> para llevar a cabo reacciones de reducción quimioselectiva de grupos nitro a amino,<sup>[260-262]</sup> se estudió la posibilidad de llevar a cabo la síntesis de compuestos quinoxalina directamente partiendo de dioles vecinales y derivados del dinitrobenceno mediante un proceso multiseccional (Esquema 2.14).



Esquema 2.14. Esquema sintético a seguir para sintetizar compuestos quinoxalina a partir de derivados dinitrobenceno

Así se llevó a cabo la reacción entre 1,2-dinitrobenceno **15** y 1,2-propanodiol **2a** para la síntesis de 2-metilquinoxalina **3a** utilizando Au/CeO<sub>2</sub> como catalizador. En primer lugar la reducción de los grupos nitro a amino se llevó a cabo a 10 bares de H<sub>2</sub> y 80 °C lográndose una conversión cuantitativa del 1,2-dinitrobenceno con una selectividad superior al 95% (ver Esquema 2.15). A continuación el sistema se despresurizó y la segunda etapa (oxidación-ciclación) se llevó a 140 °C a presión atmosférica obteniéndose también excelentes resultados (98% de conversión y 85% de rendimiento hacia **3a**). Con lo que se puede afirmar que Au/CeO<sub>2</sub> es un buen catalizador multifuncional capaz de catalizar tres etapas en un único reactor (reducción, oxidación y ciclación) para lograr la síntesis de compuestos quinoxalina a partir de la reacción entre derivados del 1,2-dinitrobenceno y dioles vecinales.



Esquema 2.15. Síntesis de 2-metilquinoxalina a partir de **2a** y 1,2-dinitrobenceno a través de un proceso multiseccional catalizado por Au/CeO<sub>2</sub>, y relación molar dinitrobenceno/Au=100

### 2.2.2. Síntesis de Derivados Bencimidazolquinoxalina

#### 2.2.2.1. Síntesis de 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) a partir de o-fenilendiamina y glicerol utilizando Au/CeO<sub>2</sub> como catalizador

Tras los buenos resultados alcanzados en la síntesis de compuestos quinoxalina, se pensó en llevar a cabo la síntesis de compuestos bencimidazolquinoxalina mediante reacción de compuestos o-fenilendiamina (**1**) y glicerol (**2**). En este sentido, en primer lugar se estudió la síntesis de 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) (**3g**) a partir de 1,2-fenilendiamina (**1a**) y glicerol (**2**) bajo las mismas condiciones optimizadas para la síntesis de quinoxalinas, es decir, diglime como disolvente, 140 °C, ausencia de base y en presencia de Au/CeO<sub>2</sub>. Tal y como cabía esperar, en ausencia de catalizador no se observó reacción alguna. Sin embargo, cuando la misma reacción se realizó en presencia de Au/CeO<sub>2</sub>, se observó de forma clara la formación del compuesto bencimidazolquinoxalina (**3aa**) (ver Esquema 2.16) llegando a alcanzarse un rendimiento del 79% tras 8 horas de reacción (ver Figura 2.14).

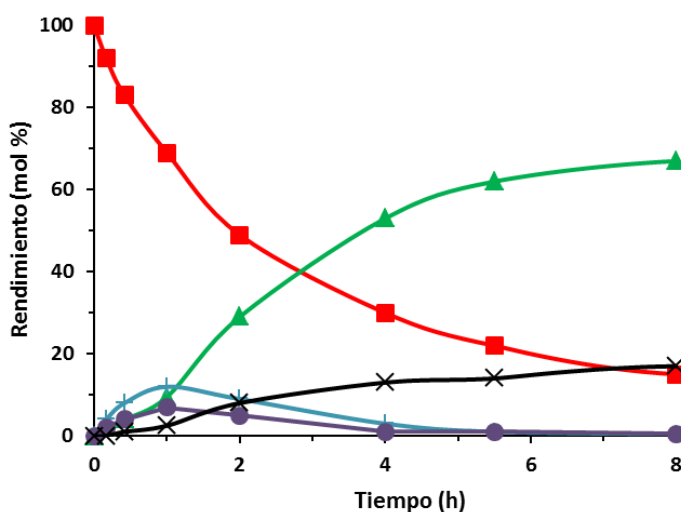
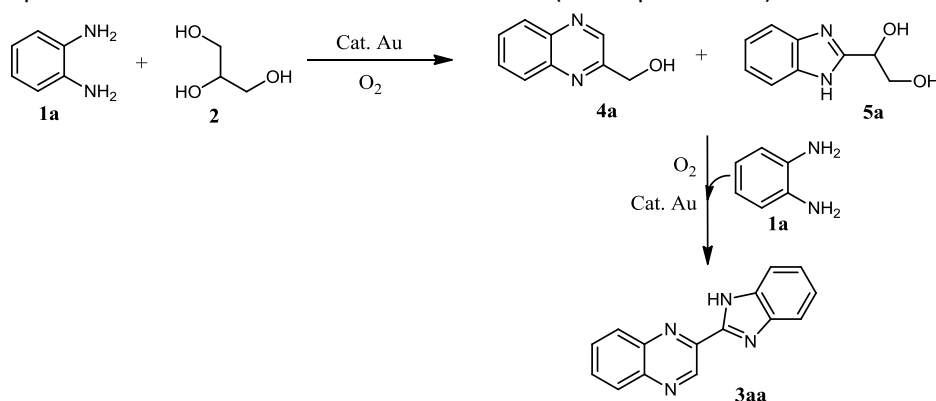


Figura 2.14. Evolución cinética de los diferentes compuestos detectados en la reacción de oxidación-ciclación de glicerol con 1,2-fenilendiamina utilizando Au/CeO<sub>2</sub>: 1a (■), 3aa (▲), 4a (+), 5a (●), 6a + 7a + 8a + 9aa (X). Condiciones de reacción: 1a (1.2 mmol), 2 (0.5 mmol), 1.5 mL de diglime, Au/CeO<sub>2</sub> (2.33 % en masa), proporción molar 2/Au = 100, 140 °C y presión atmosférica



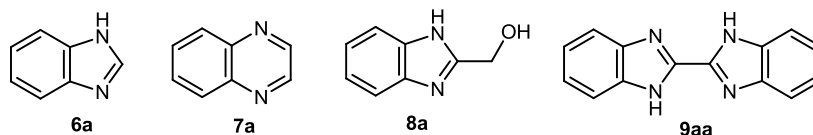
Además, tal y como también se observa en la Figura 2.14, desde el comienzo de la reacción se detectó la presencia de diferentes subproductos, entre los que predominaron la 2-hidroximetilquinoxalina (**4a**), correspondiente al intermedio formado por la ciclación oxidativa entre glicerol y o-fenilendiamina, y el 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,2-etanodiol (**5a**), que probablemente se produce a través de la oxidación de uno de los grupos hidroxilo primarios del glicerol y posterior acoplamiento con una molécula o-fenilendiamina (ver Esquema 2.16).



Esquema 2.16. Ruta sintética propuesta de bencimidazoilquinoxalinas a partir de glicerol.

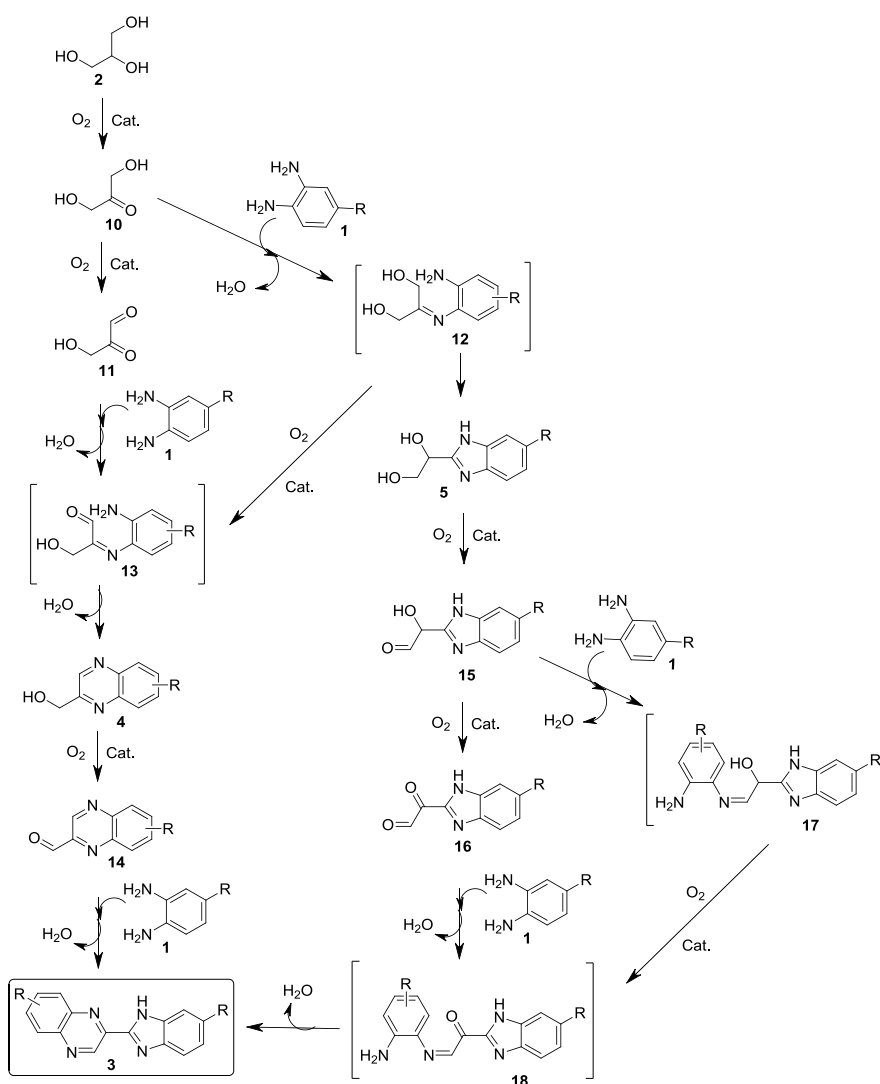
Tanto el compuesto **4a** como el **5a** muestran un comportamiento inestable y, tal y como se puede observar en la Figura 2.14, tras aproximadamente una hora de reacción, las concentraciones de ambos compuestos intermedios comienza a disminuir debido a su conversión en 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina (**3aa**), producido a través de la reacción de oxidación-ciclación de **4a** y **5a** con otra molécula o-fenilendiamina tal y como se muestra en el Esquema 2.16.

Por otra parte, también fueron detectados en la mezcla de reacción otros subproductos tales como 1H-benzo[d]imidazol (**6a**), quinoxalina (**7a**), (1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (**8a**) y 1H,1'H-2,2-bibenzo[d]imidazol (**9aa**) (ver Esquema 2.17).



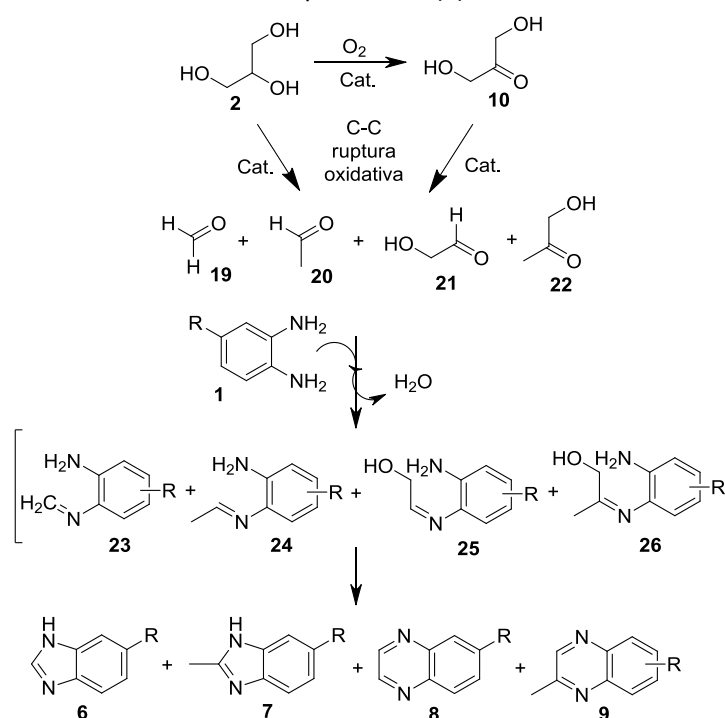
Esquema 2.17. Subproductos detectados en la síntesis de 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina (**3aa**) partiendo de glicerol (**2**) y 1,2-fenilendiamina (**1a**)

La generación de estos productos se entiende teniendo en cuenta la reacción secundaria de ruptura oxidativa de glicoles que también ocurría en la síntesis de quinoxalinas. De este modo, debido a la ruptura oxidativa del glicerol, y a los diferentes aldehídos generados, estos subproductos detectados se formarían por reacción de dichos aldehídos con otra molécula o-fenilendiamina.



Esquema 2.18. Esquema de reacción completo de la síntesis de compuestos benzimidazoil-quinoxalinas a partir de derivados o-fenilendiamina y glicerol

Teniendo en cuenta los diferentes compuestos detectados, así como su evolución con el tiempo, en el Esquema 2.18 se presenta el posible esquema de reacción del proceso. El glicerol (**2**) sería en primer lugar oxidado a gliceraldehído (**10**) y este a continuación sería oxidado al compuesto dicarbonílico (**11**), el cual no fue detectado mediante cromatografía de gases. Ambos compuestos podrían condensar con una molécula o-fenilendiamina (**1**) para así producir los intermedios imina **12** y **13**, pudiendo ser el compuesto **12** convertido en **13** mediante oxidación del grupo hidroxilo restante. Posteriormente, el producto **13** condensaría para producir el intermedio hidroximetilquinoxalina (**4**), el cual podría volver a ser oxidado al compuesto 2-carbaldehídoquinoxalina (**14**), que tras condensar con otra molécula diamina produciría el correspondiente bencimidazoilquinoxalina derivado (**3**). Además, el intermedio imina (**12**) puede generar el intermedio dihidroxibencimidazol (**5**), el cual a través de una posterior condensación oxidativa con la diamina (**1**) produciría el derivado bencimidazoilquinoxalina (**3**).



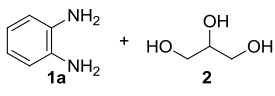
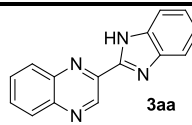
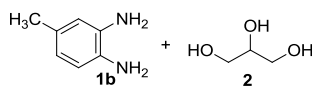
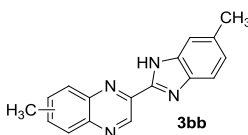
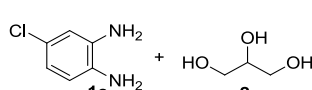
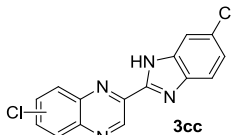
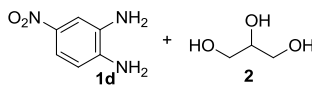
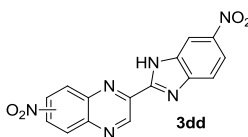
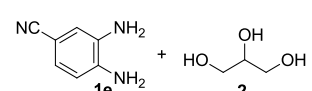
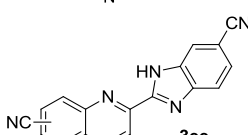
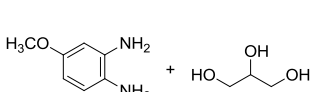
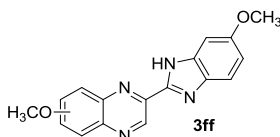
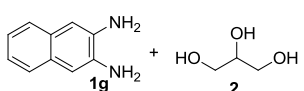
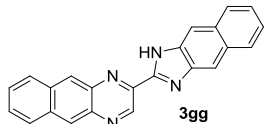
Esquema 2.19. Esquema de reacción propuesto para la generación de subproductos en la síntesis de compuestos bencimidazoilquinoxalina

Por otra parte, la formación de los subproductos detectados puede ser explicada a través de la ruptura oxidativa del glicerol (**2**), del gliceraldehído (**10**), del intermedio dihidroxibencimidazol (**5**) o del intermedio  $\alpha$ -hidroxicarbonilbencimidazol que conduce a la formación de diferentes compuestos carbonílicos (**19**, **20**, **21** y **22**), los cuales tras condensar con una molécula diamina (**1**) produciría los subproductos **6**, **7**, **8** y **9** (ver Esquema 2.19).

#### 2.2.2.2. Síntesis de bencimidazoilquinoxalinas sustituidas

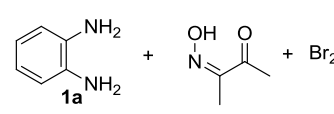
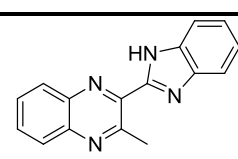
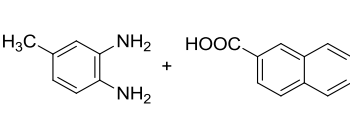
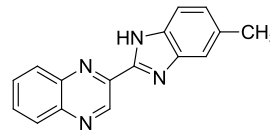
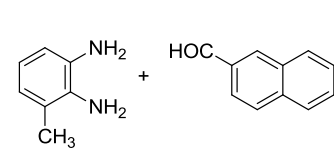
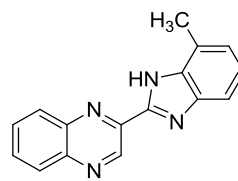
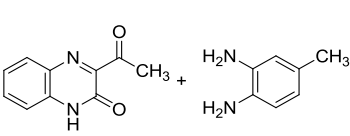
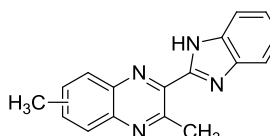
La síntesis de diferentes bencimidazoilquinoxalinas se llevó a cabo mediante la reacción de 1,2-fenilendiamina (**1a**), 4-metilbenceno-1,2-diamina (**1b**), 4-clorobenceno-1,2-diamina (**1c**), 4-nitrobenceno-1,2-diamina (**1d**), 3,4-diaminobenzonitrilo (**1e**), 4-metoxibenceno-1,2-diamina (**1f**) y naftaleno-2,3-diamina (**1g**) con glicerol en presencia de Au/CeO<sub>2</sub>. Los resultados presentados en la Tabla 2.8 muestran como en todos los experimentos se alcanzaron buenos rendimientos hacia el producto deseado e incluso superiores a los encontrados en la literatura (ver Tabla 2.9). Además, de acuerdo con lo observado en la síntesis de quinoxalinas, la presencia de sustituyentes aceptores de electrones (grupos nitro, cloruro o nitrilo), disminuye ligeramente los rendimientos alcanzados respecto al 1,2-fenilendiamina sin ningún sustituyente, o con respecto a reactivos diamina con sustituyentes dadores de electrones (grupos metoxi o naftaleno). El mismo comportamiento ha sido descrito en la literatura en la reacción entre los compuestos  $\alpha$ -hidroxicarbonílico y derivados 1,2-fenilendiamina.<sup>[257-259,263]</sup>

Tabla 2.8: Resultados logrados en la síntesis de compuestos bencimidazoilquinoxalinas a partir de correspondiente quinoxalina, glicerol y empleando como catalizador Au/CeO<sub>2</sub><sup>(a)</sup>

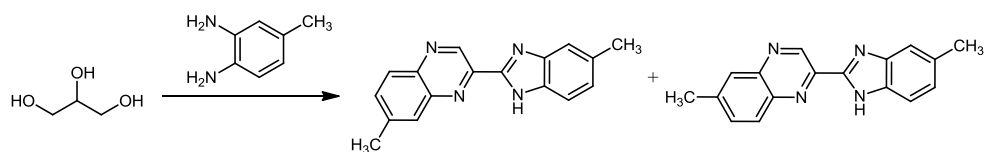
Entrada	Reactivos	Producto	Sel. <sup>(b)</sup> (mol%)	Rend. (mol%)
1			81	79
2			82	80 <sup>(c)</sup>
3			78	75 <sup>(c)</sup>
4			76	71 <sup>(c)</sup>
5			76	72 <sup>(c)</sup>
6			81	75 <sup>(c)</sup>
7			83	77

<sup>(a)</sup> Condiciones de reacción: diamina (1.2 mmol), **2** (0.5 mmol), diglime (1.5 mL), Au/CeO<sub>2</sub> (2.33 % en masa), proporción molar **2**/Au = 100, 140 °C, 24 h y presión atmosférica; <sup>(b)</sup> Valores de selectividad tomados al 90% de conversión. Estos valores fueron tomados mediante la siguiente ecuación: Sel(%) = (mol **3**)<sub>t</sub> / [(mol **1**)<sub>0</sub> - (mol **1**)<sub>t</sub>] x 100; <sup>(c)</sup> Mezcla de regioisómeros fue obtenida.

Tabla 2.9: Rendimientos de compuestos bencimidazoilquinoxalina reportados en la bibliografía mediante diferentes rutas sintéticas

Entrada	Reactivos	Producto	Rend. (mol%)	Ref.
1			24 <sup>(d)</sup>	[228]
2			50 <sup>(e)</sup>	[229]
3			50 <sup>(f)</sup>	[230]
4			72 <sup>(c),(g)</sup>	[231]

Cabe destacar que cuando se emplean diaminas sin plano de simetría como es el caso de los experimentos 2-6 de la Tabla 2.8 se obtiene una mezcla de regioisómeros. Por ejemplo a partir de la reacción entre glicerol y 4-metil-1,2-fenilendiamina se obtiene 7-metil-2-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina y 6-metil-2-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina (Esquema 2.20).

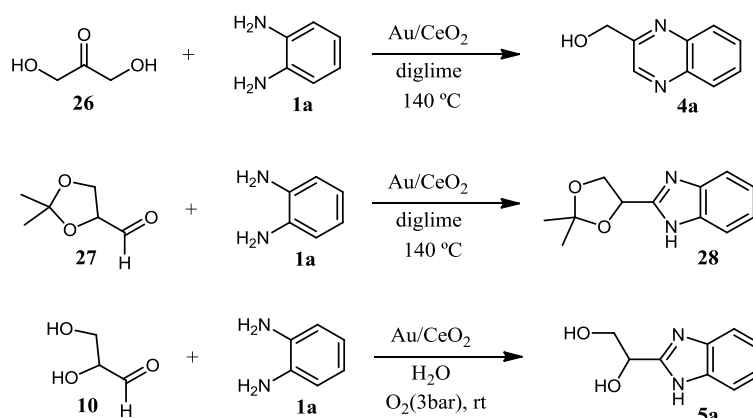


Esquema 2.20. Ejemplo de obtención de regioisómeros en la formación de bencimidazoilquinoxalinas a partir de glicerol

2.2.2.3. Síntesis de bencimidazoilquinoxalinas con diferentes sustituyentes en cada anillo aromático.

Los resultados presentados hasta el momento muestran que esta novedosa ruta sintética basada en un proceso multietapa que combina la oxidación del glicerol seguida por la condensación con dos moléculas o-fenilendiamina permite obtener bencimidazoilquinoxalinas con altos rendimientos de un modo más sencillo respecto a los métodos convencionales descritos en la bibliografía. No obstante, mediante esta vía sintética, dado el rápido acoplamiento de los intermedios **4** y **5** con el derivado o-fenilendiamina sólo es posible obtener regioisómeros de los derivados bencimidazoilquinoxalina con los mismos sustituyentes tanto en el heterociclo quinoxalina como en el bencimidazol. Por ello, con el fin de ampliar las posibilidades sintéticas, se estudiaron otras rutas alternativas que permitieran sintetizar bencimidazoles con diferentes sustituyentes en cada anillo aromático.

Para lograr este objetivo era necesario sintetizar compuestos intermedios estables que permitiesen combinar diferentes diaminas. Por ello se llevó a cabo la síntesis de diferentes intermedios válidos **4a**, **28** y **5** a partir de la condensación entre 1,2-fenilendiamina y dihidroxiacetona (**26**), solketal aldehído (**27**) y gliceraldehído (**10**) respectivamente, empleando Au/CeO<sub>2</sub> como catalizador (ver Esquema 2.21).

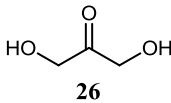
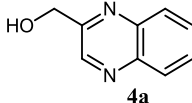
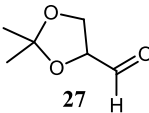
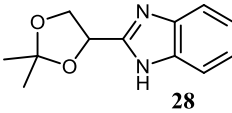
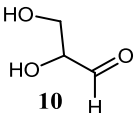
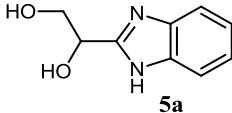


Esquema 2.21. Síntesis de intermedios que permiten combinar diferentes diaminas

En la Tabla 2.10, se muestran los resultados obtenidos en la síntesis de estos intermedios bajo condiciones de reacción optimizadas. Como se observa, los mejores resultados se logran cuando se lleva a cabo la reacción entre gliceraldehído y 1,2-

fenilendiamina (ruta III) utilizando Au/CeO<sub>2</sub>, presión de O<sub>2</sub> y a temperatura ambiente, obteniendo entonces el intermedio bencimidazólico (**5a**) con un 95 % de selectividad a conversión completa.

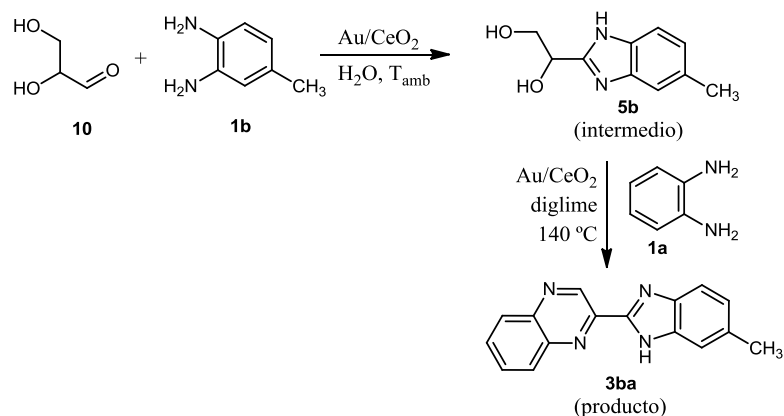
Tabla 2.10: Síntesis de diferentes intermedios para poder llevar a cabo la síntesis de compuestos bencimidazoilquinoxalinas con diferentes sustituyentes en cada anillo aromático<sup>(a)</sup>

Ruta Sintética	Reactivo	Intermedio	Selectividad <sup>(b)</sup> (mol%)
I	 <b>26</b>	 <b>4a</b>	62
II	 <b>27</b>	 <b>28</b>	82
III	 <b>10</b>	 <b>5a</b>	95

(a) Cond. reacción ruta I y II: **1a** (0.5 mmol), reactivo (0.5 mmol), diglime (1.5 mL), Au/CeO<sub>2</sub> (2.33 % masa), proporción molar reactivo/Au = 100 y 140 °C. Condiciones de reacción ruta III: **1a** (0.5 mmol), reactivo (0.5 mmol), H<sub>2</sub>O (2.0 mL) como disolvente, Au/CeO<sub>2</sub> (2.33 % en masa), proporción molar reactivo/Au = 100, PO<sub>2</sub> = 3 bar, temperatura ambiente, 4 h; (b) Valores de selectividad tomados a conversión completa resolviendo la ecuación: Sel(%) = (mol producto)<sub>t</sub> / [(mol **1**)<sub>0</sub> - (mol **1**)<sub>t</sub>] x 100.

Para desarrollar un nuevo proceso multietapa que permitiera sintetizar bencimidazoilquinoxalinas con diferentes sustituyentes en cada heterociclo, se llevó a cabo una primera etapa de acoplamiento oxidativo entre gliceraldehído (**10**) y 4-metilbenceno-1,2-diamina (**1b**) en presencia de Au/CeO<sub>2</sub> a una presión de O<sub>2</sub> de 3 bar, a temperatura ambiente y utilizando agua como disolvente. Posteriormente, y tras alcanzar la conversión completa de gliceraldehído, se añadió una disolución de 1,2-fenilendiamina (**1a**) en diglime al mismo tiempo que la temperatura se eleva hasta 140 °C. Durante esta segunda etapa el agua es eliminada con la ayuda de un sistema Dean Stark (Esquema 2.22).





Esquema 2.22. Nuevo proceso sintético planteado para la generación de compuestos bencimidazoilquinoxalina a través de un proceso en 2 etapas partiendo de gliceraldehído

En la Figura 2.15 se comprueba cómo durante la segunda etapa el producto mayoritario en todo momento es el compuesto bencimidazoilquinoxalina **3ba** formado por la oxidación de los grupos hidroxilo de **5b** y posterior ciclación con la nueva molécula de o-fenilendiamina (**1a**).

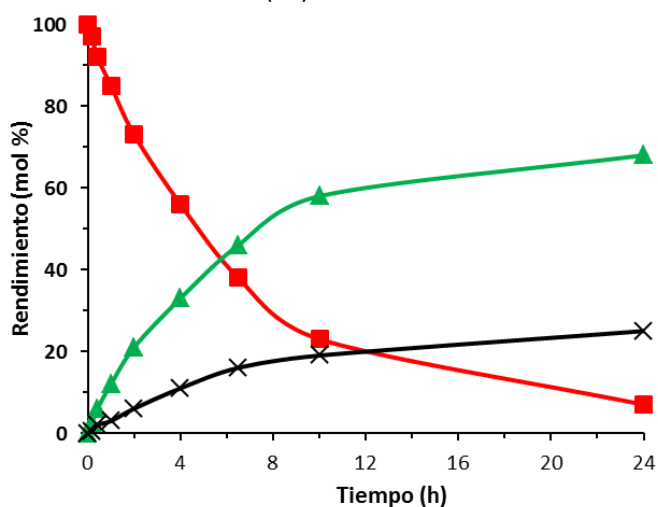
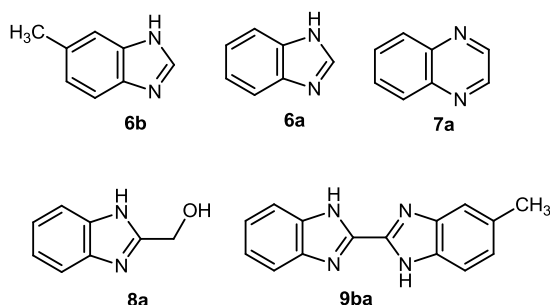
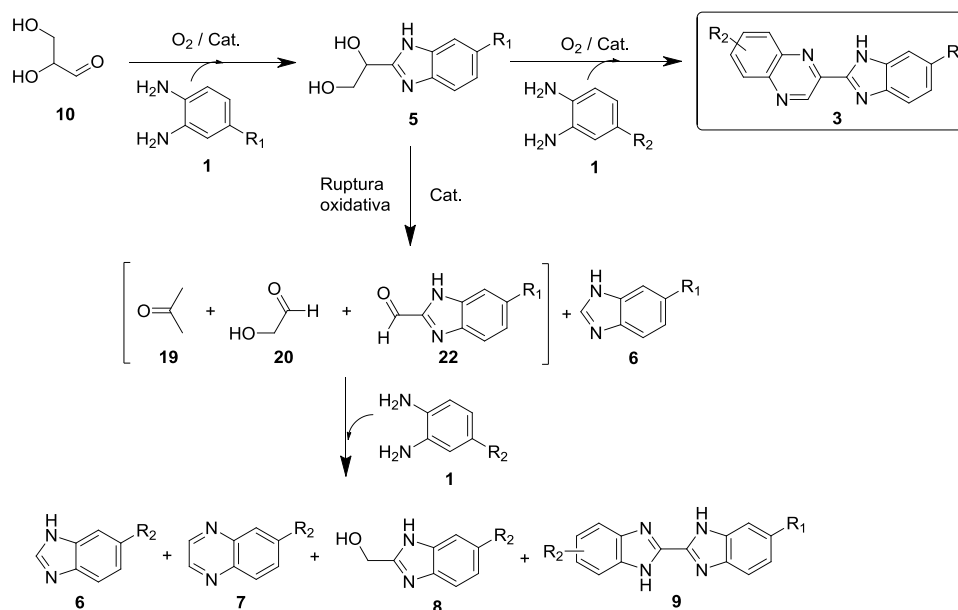


Figura 2.15. Evolución cinética de los diferentes compuestos detectados durante la 2ª etapa de la síntesis de bencimidazoilquinoxalinas partiendo de gliceraldehído. **5b** (■), **3ba** (▲), **6b** + **6a** + **7a** + **8a** + **9ba** (X). Condiciones de reacción: Etapa 1, **1b** (0.5 mmol), **10** (0.5 mmol), H<sub>2</sub>O (2.0 mL), Au/CeO<sub>2</sub> (2.33 % en masa), proporción molar **10**/Au = 100, PO<sub>2</sub> = 3 bar, temperatura ambiente, 4 h. Etapa 2, **1a** (0.6 mmol) y diglime (1.5 mL) son añadidos a la mezcla de reacción provisto de un sistema Dean Stark, el sistema es despresurizado y la temperatura es elevada hasta 140 °C



**Esquema 2.23. Subproductos detectados en la síntesis de 2-(6-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina (3ba) partiendo de gliceraldehído (10) y 4-metilbenceno-1,2-diamina (1b)**

Cabe destacar que también en este caso se generan subproductos estables procedentes de ruptura oxidativa del compuesto intermedio 1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etano-1,2-diol (5b). Estos subproductos son el 6-metil-1H-benzo[d]imidazol (6b), 1H-benzo[d]imidazol (6a), quinoxalina (7a), (1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (8a) y 6-metil-1H,1'H-2,2'-bibenzo[d]imidazol (9ba) que se presentan en el Esquema 2.23.



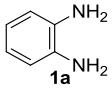
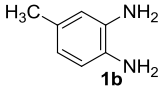
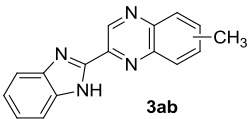
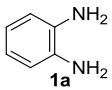
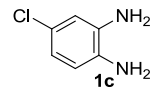
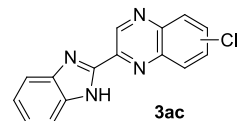
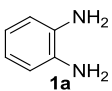
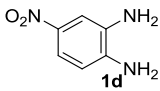
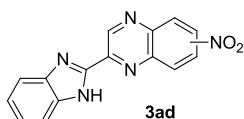
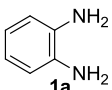
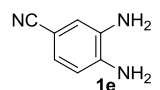
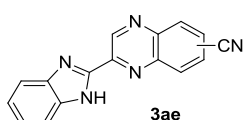
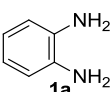
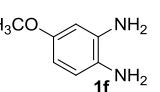
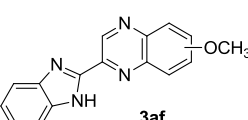
**Esquema 2.24. Esquema sintético propuesto para la síntesis de benzimidazolquinoxalinas a partir de derivados o-fenilendiamina y gliceraldehído**

Del mismo modo que en la síntesis de bencimidazoilquinoxalinas a partir de glicerol, se propone un esquema sintético completo para la síntesis a partir de gliceraldehído. En el Esquema 2.24 se muestra como en primer lugar el gliceraldehído **10** genera el intermedio bencimidazólico (**5**), el cual posteriormente produce el producto bencimidazoilquinoxalina mediante reacción de ciclación oxidativa.

Posteriormente, y con objeto de estudiar la síntesis de otros compuestos bencimidazoilquinoxalina, se llevó a cabo la reacción entre diferentes *o*-fenilendiaminas con diferentes sustituyentes en la posición 4 (1,2-fenilendiamina (**1a**), 4-metilbenceno-1,2-diamina (**1b**), 4-clorobenceno-1,2-diamina (**1c**), 4-nitrobenceno-1,2-diamina (**1d**), 3,4-diaminobenzonitrilo (**1e**), 4-metoxibenceno-1,2-diamina (**1f**), naftaleno-2,3-diamina (**1g**)) utilizando Au/CeO<sub>2</sub> como catalizador. En la Tabla 2.11 se muestran los resultados obtenidos de mezclas regioisómericas obtenidas tras utilizar diaminas asimétricas en la segunda etapa, mientras que en la Tabla 2.12 se muestran los resultados obtenidos de compuestos regioisoméricamente puros tras utilizar diaminas con diferentes sustituyentes en la etapa 1 y diaminas simétricas durante la etapa 2. Tal y como puede observarse tanto en la Tabla 2.11 como en la Tabla 2.12, buenos rendimientos se obtuvieron en todos los casos.

Por otra parte, de los resultados de la Tabla 2.11 se deduce que el sustituyente en posición 4 del reactivo diamina influye en el rendimiento de la reacción si este está presente durante la primera etapa (experimentos 7-12), mientras que no se observa ninguna influencia del mismo cuando este es variado durante la segunda etapa (experimentos 1-6). Así la selectividad del producto final es prácticamente la misma en todos los casos en los que se varía la naturaleza de la diamina en la segunda etapa de ciclación oxidativa para la formación del anillo quinoxalina (al igual que ocurre cuando se lleva a cabo la síntesis de bencimidazoilquinoxalinas en una etapa a partir de glicerol), mientras que la selectividad es diferente cuando la naturaleza de la diamina es variada durante la primera etapa de formación del anillo bencimidazol. De hecho, la variación de selectividad nos vuelve a mostrar que sustituyentes dadores de electrones favorecen la reacción secundaria de ruptura oxidativa del diol del intermedio **5**, y en consecuencia, se produce una pérdida de selectividad hacia el producto bencimidazoilquinoxalina.

Tabla 2.11: Resultados obtenidos en la síntesis de bencimidazolquinoxalinas en 2 etapas partiendo de gliceraldehído y empleando diaminas asimétricas durante la segunda etapa<sup>[a]</sup>

N	Diamina Etapa 1	Diamina Etapa 2	Producto	Sel. <sup>[b]</sup> (mol%)	Rend. (mol%)
1				79	77
2				76	74
3				75	72
4				72	68
5				77	72

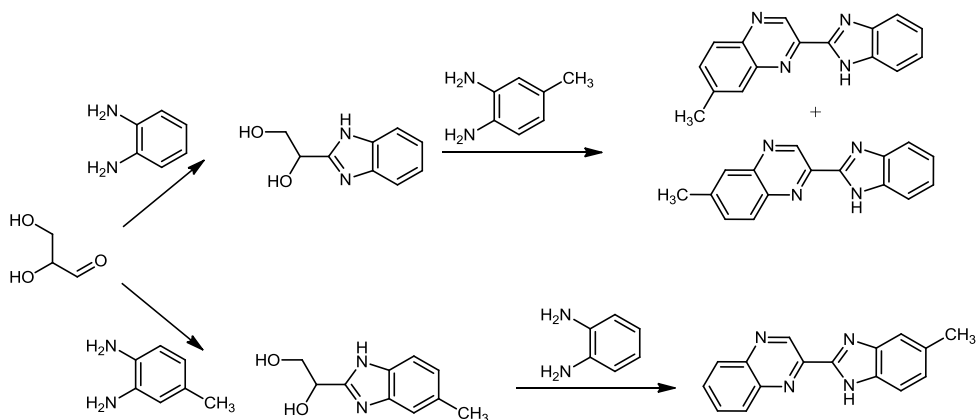
[a] Condiciones de Reacción: Etapa 1, diamina (0.5 mmol), **10** (0.5 mmol), H<sub>2</sub>O (2.0 mL), Au/CeO<sub>2</sub> (2.33 % en masa), proporción molar **10**/Au = 100, PO<sub>2</sub> = 3 bar, temperatura ambiente, 4 h. Etapa 2, diamina' (0.6 mmol) y diglime (1.5 mL) fueron añadidos al sistema de reacción provisto de un sistema Dean Stark. A su vez, el sistema es despresurizado y la temperatura es elevada hasta 140 °C. [b] Valores de selectividad tomados tras un 90% de conversión siguiendo la siguiente ecuación: Sel(%) = (mol **3**)<sub>t</sub> / [2 x (mol **1**<sub>primera etapa</sub>)<sub>0</sub> - (mol **1**<sub>segunda etapa</sub>)<sub>0</sub> + (mol **1**<sub>segunda etapa</sub>)<sub>t</sub>] x 100

Tabla 2.12: Resultados obtenidos en la síntesis de bencimidazoilquinoxalinas en 2 etapas partiendo de gliceraldehído y empleando diaminas simétricas durante la segunda etapa<sup>[a]</sup>

N	Diamina Etapa 1	Diamina Etapa 2	Producto	Sel. <sup>[b]</sup> (mol%)	Rend. (mol%)
1				79	75
2				73	68
3				79	76
4				82	79
5				78	74
6				66	63
7				69	65

[a] Condiciones de Reacción: Etapa 1, diamina (0.5 mmol), **10** (0.5 mmol), H<sub>2</sub>O (2.0 mL), Au/CeO<sub>2</sub> (2.33 % en masa), proporción molar **10**/Au = 100, PO<sub>2</sub> = 3 bar, temperatura ambiente, 4 h. Etapa 2, diamina' (0.6 mmol) y diglime (1.5 mL) fueron añadidos al sistema de reacción provisto de un sistema Dean Stark. A su vez, el sistema es despresurizado y la temperatura es elevada hasta 140 °C. [b] Valores de selectividad tomados tras un 90% de conversión siguiendo la siguiente ecuación: Sel(%) = (mol **3**)<sub>t</sub> / [2 x (mol **1**<sub>primera etapa</sub>)<sub>0</sub> - (mol **1**<sub>segunda etapa</sub>)<sub>0</sub> + (mol **1**<sub>segunda etapa</sub>)<sub>t</sub>] x 100.

Cabe destacar que además del hecho de que esta ruta sintética permite sintetizar derivados bencimidazoilquinoxalina con diferentes sustituyentes en cada anillo aromático, este método también permite limitar la generación de regioisómeros cuando en la primera etapa se utilizan diaminas sustituidas a diferencia de lo que ocurre cuando se utiliza glicerol como reactivo o los métodos descritos en bibliografía partiendo de 3-hidroxiimino-2-butanona<sup>[228]</sup> y alcanoilquinoxalin-2-onas<sup>[231-235]</sup> (ver Esquema 2.3 y Esquema 2.4). Sin embargo, cuando en la segunda etapa se utilizan diaminas sustituidas siempre se genera una mezcla de (ver Esquema 2.25).



**Esquema 2.25. Ejemplo de obtención de un único compuesto o de una mezcla de regioisómeros en función de la diamina empleada en cada una de las etapas de la síntesis de bencimidazoilquinoxalinas a partir de gliceraldehído**

#### 2.2.2.4. Estabilidad y reusabilidad del catalizador Au/CeO<sub>2</sub> en la síntesis de bencimidazoilquinoxalinas.

Para estudiar la reciclabilidad del catalizador se llevaron a cabo sucesivas reacciones de formación de la bencimidazoilquinoxalina **3aa** mediante la reacción de ciclación oxidativa de glicerol con 1,2-fenilendiamina empleando el mismo catalizador Au/CeO<sub>2</sub> bajo las mismas condiciones de reacción. Con este fin, tras la realización de cada reacción, el catalizador se recuperó tal y como se explica en la sección experimental, y se utilizó en una nueva reacción. Del mismo modo que ocurría en la síntesis de quinoxalinas, no se detectó oro disuelto en el medio de reacción, mientras

que la cantidad de oro sobre el catalizador se mantenía constante tras cada uso. Pese a todo, el catalizador sí que muestra una gradual desactivación tras cada uso tal y como se puede observar en la Figura 2.16, lo cual fue atribuido a la deposición de material orgánico sobre la superficie del catalizador.

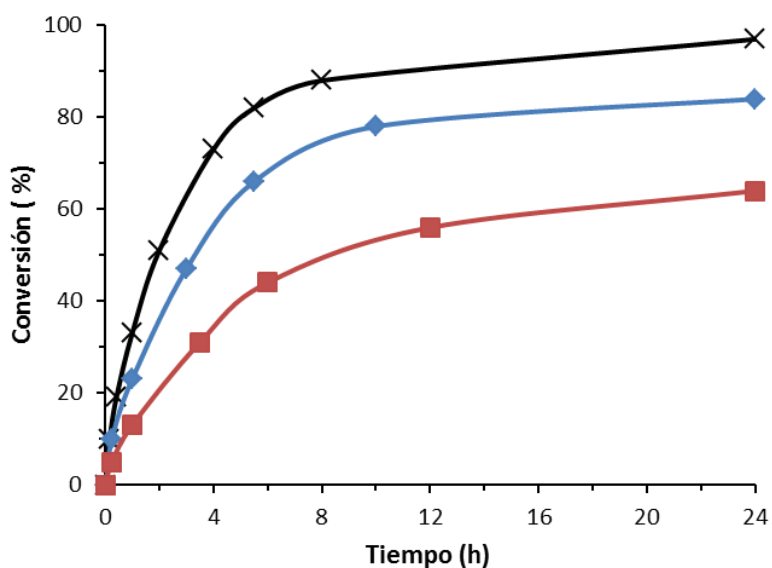


Figura 2.16. Evolución cinética de la conversión de la reacción de oxidación-ciclación de glicerol 1,2-fenilendiamina empleando el catalizador Au/CeO<sub>2</sub> en repetidas ocasiones: 1<sup>er</sup> uso (X), 2<sup>o</sup> uso (◆), 3<sup>er</sup> uso (■). Condiciones de reacción: 1a (1.2 mmol), 2 (0.5 mmol), 1.5 mL de diglime, Au/CeO<sub>2</sub> (2.33% en masa), proporción molar 2/Au = 100, 140 °C

En consecuencia, con el fin de eliminar dicho material orgánico, el catalizador de Au/CeO<sub>2</sub> fue calcinado antes de cada reutilización con flujo de oxígeno a 250 °C durante 2 h, lográndose así recuperar en gran medida la actividad inicial a la vez que mantener la selectividad tal y como puede observarse en la Figura 2.17.

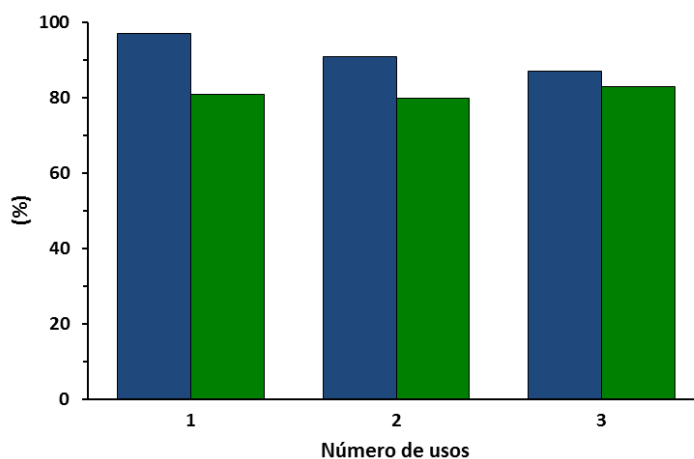


Figura 2.17. Conversión de **1a** (■) y selectividad hacia el producto **3aa** (■) en la reacción de oxidación-ciclación de **2** con **1a** tras sucesivos usos del catalizador Au/CeO<sub>2</sub>, pretratado antes de cada reúso mediante calcinación bajo flujo de oxígeno y temperatura de 250 °C durante 2h. Condiciones de reacción: **1a** (1.2 mmol), **2** (0.5 mmol), 1.5 mL de diglimes, Au/CeO<sub>2</sub> (2.33% en masa), proporción molar **2**/Au = 100, 140 °C.

### 2.3. Conclusiones

#### *Síntesis de compuestos quinoxalina*

- Los catalizadores Au/HT y Au/CeO<sub>2</sub> han demostrado ser excelentes catalizadores para llevar a cabo la síntesis de quinoxalinas a través de un proceso multietapa que implica la oxidación de 1,2-propanodiol seguida por la ciclocondensación con 1,2-fenilendiamina en ausencia de cualquier base homogénea, a una temperatura moderada y utilizando únicamente el aire a presión atmosférica como fuente de oxígeno.
- Teniendo en cuenta los subproductos formados, el mecanismo de la reacción consistiría en una primera oxidación del diol **2** para formar el correspondiente compuesto α-hidroxicarbonílico **4** (etapa limitante) y posteriormente una segunda oxidación para formar el compuesto dicarbonílico **5**. A continuación ambos compuestos condensarían con 1,2-fenilendiamina **1** dando a lugar al compuesto



quinoxalina **3**. A su vez, la ruptura oxidativa del diol es una reacción no deseada que produce diversos subproductos de la familia de los bencimidazoles y que se ve favorecida a altas temperaturas y presiones del oxidante (aire u oxígeno).

- El catalizador Au/CeO<sub>2</sub> puede ser recuperado y reutilizado mediante la eliminación de la materia orgánica adsorbida con un sencillo tratamiento de calcinación, aunque este tratamiento debe ser optimizado para evitar y/o disminuir el aumento del tamaño de las nanopartículas sobre el soporte. Al mismo tiempo cabe destacar que el catalizador regenerado mantiene una alta selectividad hacia quinoxalina en todo momento.
- Respecto al catalizador Au/HT, la pérdida de actividad tras cada uso fue más acusada que en el caso de Au/CeO<sub>2</sub> y además, esta no pudo ser restaurada mediante un tratamiento de calcinación debido a que el tratamiento térmico provoca una modificación estructural del soporte.
- El proceso catalítico desarrollado ha sido llevado a cabo con diferentes sustratos (dioles y 1,2-fenilendiaminas) alcanzando buenos rendimientos hacia las respectivas quinoxalinas en todos los casos. Además, se ha podido comprobar que cuando el diol posee un anillo aromático en su estructura, su tendencia a generar subproductos mediante ruptura oxidativa se ve aumentada probablemente debido a la capacidad para poder estabilizar el radical intermedio mediante resonancia. A su vez, también se ha comprobado que la presencia de sustituyentes dadores de electrones en posición 4 del anillo 1,2-fenilendiamina favorece la formación del compuesto quinoxalina, mientras que el efecto contrario se observa con sustituyentes aceptores electrones.
- Finalmente se ha comprobado como Au/CeO<sub>2</sub> es un catalizador capaz de llevar a cabo la síntesis de quinoxalinas a partir de glicoles y derivados 1,2-dinitrobenceno con altos rendimientos a través de un proceso de tres etapas (reducción, oxidación y ciclación) en un único reactor.

*Síntesis de compuestos bencimidazoilquinoxalina*

- El catalizador Au/CeO<sub>2</sub> ha demostrado ser un excelente catalizador para la síntesis de derivados bencimidazoilquinoxalina en la reacción de ciclación oxidativa entre glicerol o gliceraldehído con dos moléculas o-fenilendiamina. Ambas alternativas conllevan condiciones de reacción libres de base, temperaturas bajas y aire como oxidante.
- La síntesis de bencimidazoilquinoxalinas utilizando glicerol como reactivo se lleva a cabo en un único paso dando lugar a bencimidazoilquinoxalinas con los mismos sustituyentes en cada heterocíclico.
- La síntesis partiendo de gliceraldehído permite llevar a cabo la reacción en dos etapas. En la primera, el gliceraldehído ciclocondensa con una molécula de diamina para formar un diol bencimidazólico (intermedio **5**). En una segunda etapa se produce la reacción de ciclación oxidativa de **5** con otra molécula diamina (igual o diferente a la anterior). Este protocolo permite la obtención de bencimidazoilquinoxalinas con sustituyentes iguales o diferentes en cada anillo heterocíclico en función de las diaminas empleadas.
- Se ha establecido un esquema de reacción para ambas rutas sintéticas en la cual el proceso de ruptura oxidativa del enlace C-C del diol es la reacción competitiva y la responsable de la formación de diferentes subproductos.
- Por otra parte, la influencia del sustituyente en la posición 4 del compuesto de o-fenilendiamina ha sido estudiada llegando a la conclusión que este sustituyente tiene una alta importancia en la selectividad hacia el producto final cuando interviene en la formación del intermedio **5**, siendo los sustituyentes con tendencia a aceptar electrones los que conducen a una mayor selectividad.
- Au/CeO<sub>2</sub> puede ser recuperado y reutilizado con una pequeña pérdida de actividad, aunque manteniendo en todo momento una alta selectividad hacia 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina. Dicha pérdida de actividad se atribuye a la acumulación de materia orgánica sobre el catalizador.

## 2.5. Procedimientos experimentales

### 2.5.1. Reactivos de partida y catalizadores empleados

Todos los reactivos fueron adquiridos por Sigma Aldrich excepto  $\text{Au}(\text{CH}_3)_2(\text{acac})$ , que fue adquirido a través de Strem, y el compuesto 4-metoxibenceno-1,2-diamina que fue sintetizado a partir de 4-metoxi-2-nitroanilina mediante reacción de hidrogenación del grupo nitro sobre  $\text{Au}/\text{TiO}_2$  en las condiciones descritas por la literatura.<sup>[262]</sup> Por otra parte, los disolventes fueron adquiridos de Scharlab mientras que los gases ( $\text{Aire}$ ,  $\text{O}_2$  y  $\text{N}_2$ ) fueron suministrados por Abelló Linde.

En cuanto a los catalizadores,  $\text{Au}/\text{TiO}_2$  (1% peso) fue suministrado por TEK,  $\text{Au}/\text{Fe}_2\text{O}_3$  (4.5% peso) por World Gold Council (WGC) mientras que el resto de catalizadores fueron preparados en el laboratorio tal y como se detallan a continuación:

*Síntesis de  $\text{Au}/\text{CeO}_2$ .*<sup>[84]</sup> En primer lugar, se llevó a cabo la síntesis del soporte óxido de cerio nanoparticulado ( $\text{CeO}_2$ ) siguiendo el procedimiento bibliográfico. Para ello, una dispersión coloidal de  $\text{CeO}_2$  fue preparada por termólisis y posterior redispersión de una solución acidificada de  $\text{Ce}(\text{NO}_3)_4$ . Posteriormente, la dispersión es purificada mediante una célula de ultrafiltración con una membrana de 3kD resultando un material nanométrico con un  $A_{\text{BET}}$  de  $180 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ .

A continuación, el oro es soportado sobre el material nanoparticulado de óxido de cerio utilizando el siguiente procedimiento: Una disolución de  $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (700 mg) en agua miliQ (160 ml) es llevada a pH 10 mediante la adición de una disolución de  $\text{NaOH}$  0.2 M. Una vez que el valor del pH se mantiene estable, se añade otra disolución que contiene  $\text{CeO}_2$  (4 g) en agua miliQ (50 mL). A continuación, el pH vuelve ser ajustado a un valor 10 mediante la adición de la cantidad necesaria de  $\text{NaOH}$  0.2 M, y una vez el pH vuelve a estar estabilizado, la suspensión resultante se mantiene en constante y vigorosa agitación durante se agitó continuamente durante 18 horas y a temperatura ambiente. Posteriormente, El sólido se filtra y se lava exhaustivamente con agua miliQ hasta que no se observan trazas de iones cloruro mediante el test de  $\text{AgNO}_3$ , ya que la presencia de estos iones es altamente negativa para su actividad catalítica. Y para finalizar, las nanopartículas de oro soportados se reducen con 10 mL de 1-feniletanol, a  $160 \text{ }^\circ\text{C}$  durante 2 horas bajo constante agitación. Tras dicha reducción el catalizador es recogido mediante filtración y lavado

con agua miliQ, acetona y dietiléter para que una vez secado a vacío a temperatura ambiente durante 1 hora esté listo para ser usado.

*Síntesis de Au/HT.*<sup>[264]</sup> La hidrotalcita de Al/Mg (HT) se prepara a partir de geles preparados mediante un proceso de co-precipitación de dos sales que contienen los cationes  $\text{Al}^{3+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ . Dicha síntesis se lleva a cabo a un pH constante de aproximadamente 13, mediante la lenta adición en un único recipiente, de dos disoluciones diferentes A y B a una velocidad de  $1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , bajo vigorosa agitación, presión atmosférica y a temperatura ambiente. La disolución A contiene  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3\cdot 9\text{H}_2\text{O}$  en agua miliQ con una concentración de 1.5M (Al+Mg) y con una relación molar Al/(Al+Mg) igual a 0.25, mientras que la disolución B contiene  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y NaOH en agua miliQ con una relación molar  $\text{CO}_3^{-2}/(\text{Al}+\text{Mg})$  igual a 0.66. Posteriormente, el envejecimiento de los geles se realiza a  $60^\circ\text{C}$ , en recipientes de polipropileno durante 18 h y a continuación los geles obtenidos son filtrados y lavados con agua miliQ hasta alcanzar un pH neutro. Finalmente el sólido en forma de polvo y de color negro es secado a  $60^\circ\text{C}$  durante 12h y caracterizado mediante DRX y análisis químico.

Una vez disponemos del soporte HT, el catalizador Au/HT es preparado mediante la adición de HT (1.0 g) a 50 mL de una disolución acuosa de  $\text{HAuCl}_4$  (2 mM). Tras agitar la disolución resultante durante 2 min, se añaden 0.09 mL de  $\text{NH}_3$  acuoso (10% v/v), y la mezcla se mantiene bajo vigorosa agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se filtra y se lava con agua miliQ, y se seca a vacío a temperatura ambiente. Finalmente se lleva a cabo un tratamiento de reducción del catalizador con  $\text{H}_2$  (flujo =  $90 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ) a  $180^\circ\text{C}$  durante 3 horas, obteniendo un sólido en forma de polvo de color rojo violáceo.

*Síntesis de Au/HTcalc.* Para la síntesis del catalizador de oro sobre el soporte hidrotalcita calcinada se siguió la misma metodología que en el apartado anterior con la salvedad de someter a un proceso de calcinación del soporte hidrotalcita antes de ser impregnado con oro. Dicha calcinación del soporte se lleva a cabo a  $450^\circ\text{C}$  con un flujo de  $\text{N}_2$  y durante 6 horas.

*Síntesis de Au/MgO.* Sobre un soporte MgO nanocristalino ( $A_{\text{BET}}$  aproximadamente de  $600 \text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$ ) suministrado por Nanoscale Materials se soportaron las nanopartículas de oro siguiendo la misma metodología descrita para la impregnación del soporte HT.

### **2.5.2. Caracterización de los catalizadores**

El porcentaje de oro de cada catalizador fue determinado mediante espectroscopía analítica de fluorescencia de Rayos X, para lo cual se empleó el equipo Phillips MiniPal 25 fm analytic X-ray con la correspondiente recta de calibrado. Por otro lado, para determinar la cantidad de oro en disolución con el fin de estudiar el lixiviado durante el transcurso de la reacción, se empleó la espectroscopía analítica de absorción atómica mediante un equipo SPECTRAA-10 plus Varian. Para estudiar la morfología, distribución y tamaño de las nanopartículas metálicas soportadas, se empleó la microscopía electrónica de transmisión convencional (TEM) en un equipo Philips CM 300 FEG system con un voltaje de operación de 100 KV y la microscopía electrónica de transmisión de barrido con detector de campo oscuro anular de alto ángulo (high angle anular dark field scanning transmission electron microscopy, HAADF-STEM) en un equipo JEOL2010F con un voltaje de operación de 200 KV equipado con un equipo de espectroscopía por dispersión de energía (X-EDS) Oxford Inca Energy 200 en colaboración con el grupo del profesor José J. Calvino de la Universidad de Cádiz. La técnica de difracción de Rayos X (DRX) fue empleada con el fin de estudiar la cristalinidad de los materiales, así como la determinación de si se generan fases diferentes con los sucesivos usos del catalizador. Para ello se utilizó un difractómetro CUBIX PANalytical equipado con un goniómetro PW3050 empleando radiación monocromática correspondiente a la línea  $K\alpha$ -Cu. Los difractogramas se adquirieron en los valores comprendidos entre  $2\theta = 20 - 80^\circ$ . A su vez también se empleó la técnica de análisis elemental para estudiar la cantidad de materia orgánica retenida sobre el catalizador empleando un equipo EA-1.108 CHNS Fisons y sulfanilamida como patrón, así como análisis termogravimétricos con un instrumento TGA 2050, bajo un flujo de aire y con una velocidad de calentamiento de  $10 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ .

### **2.5.3. Seguimiento e identificación de los compuestos obtenidos**

El progreso de la reacción y el análisis de los productos obtenidos tanto en la síntesis de compuestos quinoxalina como en la síntesis de compuestos bencimidazoilquinoxalinas fue seguido por cromatografía de gases mediante la toma de muestras en períodos de tiempo regulares y mediante su análisis en un equipo Varian 3000 provisto de una columna capilar HP5 de 30 m de longitud, 0.25 mm de

diámetro interno y 0.25  $\mu\text{m}$  de espesor de fase (5% de fenilmetilsilicona) y un detector de ionización de llama (FID) con  $\text{N}_2$  como gas portador. Notar que cuando fue necesario, las muestras fueron sililadas con N,O-bis-(trimetilsilil)trifluoroacetamida con el fin de poder analizar más fácilmente mediante cromatografía de gases a los compuestos más polares (ver Esquema 1.13).

Los productos obtenidos se caracterizaron mediante cromatografía de gases acoplada con un detector de espectroscopia de masas (GC-MS) y resonancia magnética nuclear (RMN). Los análisis de GC-MS se llevaron a cabo en un cromatógrafo de Agilent Technologies 6890N acoplado con un Detector Selectivo de Masas Agilent 5973 Network. Los espectros  $^1\text{H}$  RMN se obtuvieron con un espectrómetro Bruker Avance-300 a una frecuencia de 300 MHz y los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN fueron determinados con el mismo espectrómetro pero a una frecuencia de 75 MHz. Para cada una de las medidas el compuesto puro se disolvió en DMSO- $d_6$  o Acetona- $d_6$ . Los datos característicos de cada producto se resumen a continuación, mientras que los espectros RMN se encuentran representados en el anexo al final de la tesis.

### Quinoxalinas

#### *2-metilquinoxalina (3a)*

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.69 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 7.58-7.69 (m, 2H; CH), 7.91-8.01 (m, 2H; CH), 8.66 (s, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 22.58, 128.66, 128.91, 129.17, 130.00, 140.97, 142.06, 146.01, 153.77 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 144 (100) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2^+$ ], 117 (43) [ $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}^+$ ], 76 (56) [ $\text{C}_6\text{H}_4^+$ ].

#### *Quinoxalina (3b)*

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.77-7.84 (m, 2H; CH), 8.11-8.17 (m, 2H; CH), 8.87 (s, 2H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 129.53, 130.08, 143.06, 144.99 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 130 (100) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2^+$ ], 103 (70) [ $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}^+$ ], 76 (67) [ $\text{C}_6\text{H}_4^+$ ].

#### *2,3-dimetilquinoxalina (3c)*

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.74 (s, 6H;  $\text{CH}_3$ ), 7.63-7.70 (m, 2H; CH), 7.94-8.02 (m, 2H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 23.19, 128.31, 128.82, 141.08, 153.46 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 158 (89) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2^+$ ], 143 (100) [ $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_2^+$ ], 117 (43) [ $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}^+$ ], 76 (28) [ $\text{C}_6\text{H}_4^+$ ].

**2-etilquinoxalina (3d)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.42-1.49 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 3.00-3.09 (q,  $J=7.6$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 7.68-7.79 (m, 2H; CH), 8.00-8.11 (m, 2H; CH), 8.76 (s, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 14.26, 30.35, 128.60, 128.97, 129.18, 130.07, 141.00, 141.97, 146.02, 158.73 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 158 (100) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2^+$ ], 145 (30) [ $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2^+$ ], 129 (26) [ $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_2^+$ ], 76 (29) [ $\text{C}_6\text{H}_4^+$ ].

**2-propilquinoxalina (3e)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.98-1.05 (t,  $J=7.7$  Hz, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 1.75-1.84 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 2.77-2.83 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 7.72-7.83 (m, 2H; CH), 7.95-8.06 (m, 2H; CH), 8.84 (s, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 15.00, 22.06, 33.97, 128.33, 128.78, 128.92, 129.96, 140.28, 141.35, 146.51, 157.18 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 172 (100) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2^+$ ], 159 (22) [ $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2^+$ ], 129 (32) [ $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_2^+$ ], 76 (27) [ $\text{C}_6\text{H}_4^+$ ].

**2-butilquinoxalina (3f)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.95-1.01 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 1.42-1.48 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 1.77-1.85 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 2.98-3.04 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 7.68-7.80 (m, 2H; CH), 8.02-8.13 (m, 2H; CH), 8.70 (s, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 14.12, 22.95, 32.03, 36.36, 129.18, 129.42, 129.72, 130.45, 141.97, 142.60, 146.49, 156.16 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 186 (100) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2^+$ ], 173 (20) [ $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2^+$ ], 129 (35) [ $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_2^+$ ], 76 (24) [ $\text{C}_6\text{H}_4^+$ ].

**2-fenilquinoxalina (3g)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.44-7.56 (m, 3H; CH), 7.73-7.80 (m, 2H; CH), 7.97-8.11 (m, 4H; CH), 9.31 (s, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 128.27, 129.79, 129.89, 130.28, 130.43, 130.95, 131.05, 137.49, 142.32, 143.04, 144.10, 152.61 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 206 (100) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2^+$ ], 179 (44) [ $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}^+$ ], 76 (20) [ $\text{C}_6\text{H}_4^+$ ].

**2,3-difenilquinoxalina (3h)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.31-7.43 (m, 6H; CH), 7.49-7.60 (m, 4H; CH), 7.76-7.84 (m, 2H; CH), 8.16-8.25 (m, 2H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 128.29, 128.82, 129.23, 129.86, 129.98, 139.09, 141.25, 153.49 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 282 (100) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2^+$ ], 179 (33) [ $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}^+$ ], 76 (19) [ $\text{C}_6\text{H}_4^+$ ].

**6-nitroquinoxalina (3i)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 8.26-8.32 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H; CH), 8.53-8.60 (dd,  $J = 9.1$ , 2.8 Hz, 1H; CH), 8.85-8.90 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H; CH), 8.91-8.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H; CH), 9.02-

9.05 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 123.54, 125.92, 131.47, 141.98, 145.32, 147.04, 147.73, 147.86 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 175 (100) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2^+$ ], 129 (60) [ $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_2^+$ ], 102 (52) [ $\text{C}_7\text{H}_4\text{N}^+$ ].

*6-cloroquinoxalina (3j)*

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.63-7.69 (dd,  $J = 8.6, 1.7$  Hz, 1H; CH), 7.98-8.03 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H; CH), 8.04-8.07 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H; CH), 8.75-8.82 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H; CH), 8.82-8.89 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 127.69, 130.39, 131.16, 135.38, 141.27, 142.94, 144.85, 145.48 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 164 (100) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_8\text{H}_5\text{ClN}_2^+$ ], 137 (44) [ $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClN}^+$ ], 110 (39) [ $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}^+$ ].

*6-cianoquinoxalina (3k)*

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.91-7.98 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H; CH), 8.25-8.32 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.43 (s, 1H; CH), 8.72-8.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H; CH), 8.79-8.85 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 109.64, 119.28, 122.20, 129.20, 131.60, 142.51, 142.76, 145.19, 145.99 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 155 (100) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_9\text{H}_5\text{N}_3^+$ ], 128 (47) [ $\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_2^+$ ], 101 (33) [ $\text{C}_7\text{H}_3\text{N}^+$ ].

*6-metilquinoxalina (3l)*

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.53 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 7.46-7.52 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H; CH), 7.77 (s, 1H; CH), 7.86-7.93 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H; CH), 8.65-8.71 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H; CH), 8.73-8.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 21.72, 128.20, 128.78, 132.38, 140.68, 141.55, 142.91, 144.04, 144.87 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 144 (100) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2^+$ ], 117 (17) [ $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}^+$ ], 90 (32) [ $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}^+$ ].

*benzo[g]quinoxalina (3m)*

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.52-7.60 (m, 2H; CH), 8.11-8.18 (m, 2H; CH) 8.63 (s, 2H; CH), 8.83 (s, 2H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 127.06, 128.87, 129.42, 133.98, 138.39, 146.61 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 180 (100) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2^+$ ], 153 (57) [ $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}^+$ ], 126 (62) [ $\text{C}_{10}\text{H}_6^+$ ].

*6-metoxiquinoxalina (3n)*

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.86 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 7.33-7.40 (dd,  $J = 8.8, 2.1$  Hz, 1H; CH), 7.62 (s, 1H; CH); 8.04-8.10 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H; CH), 8.69-8.73 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H; CH), 8.74-8.79 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 54.74, 107.25, 123.02, 137.55, 142.47, 142.70, 143.46, 144.24, 159.52 ppm.



### Bencimidazoilquinoxalinas

#### 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etano-1,2-diol (**5a**)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 3.60-3.86 (m, 2H; CH<sub>2</sub>), 4.75-4.82 (dt, *J* = 6.7, 4.4 Hz, 1H; OH), 4.86-4.93 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H; CH), 5.80-5.85 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H; OH), 7.13-7.21 (m, 2H; CH), 7.52-7.57 (m, 2H; CH), 12.23 (br s, 1H; NH) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 65.19, 69.28, 118.30, 120.95, 143.00, 155.77 ppm. GC-MS, producto sililado, *m/z* (%): 322 (49) [M<sup>+</sup>, C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup>], 307 (16) [C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup>], 219 (100) [C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>OSi<sup>+</sup>].

#### 1-(5-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etano-1,2-diol (**5b**)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Acetona-*d*<sub>6</sub>), δ: 2.42 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 3.79-3.99 (m, 2H; CH<sub>2</sub>), 4.72-4.79 (br s, 1H; OH), 4.92-4.97 (dd, *J* = 6.1, 5.5 Hz, 2H; CH), 5.75-5.83 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H; OH), 6.98-7.03 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H; CH), 7.34 (s, 1H; CH), 7.40-7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 12.10 (br s, 1H; NH) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, Acetona-*d*<sub>6</sub>), δ: 21.63, 66.59, 70.02, 114.43, 115.24, 123.94, 131.99, 135.33, 139.87, 156.30 ppm. GC-MS, producto sililado, *m/z* (%): 336 (16) [M<sup>+</sup>, C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup>], 321 (7) [C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup>], 233 (100) [C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>OSi<sup>+</sup>].

#### 1-(5-cloro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etano-1,2-diol (**5c**)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 3.60-3.86 (m, 2H; CH<sub>2</sub>), 4.75-4.82 (dt, *J* = 6.4, 4.3 Hz, 1H; OH), 4.87-4.95 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H; CH), 5.89-5.93 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H; OH), 7.12-7.19 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H; CH), 7.45-7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H; CH), 8.37-8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H; CH), 12.43 (br s, 1H; NH) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 65.08, 69.22, 112.54, 117.80, 121.50, 125.72, 132.82, 141.89, 157.25 ppm. GC-MS, producto sililado, *m/z* (%): 356 (75) [M<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup>], 341 (16) [C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup>], 253 (100) [C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>OSi<sup>+</sup>].

#### 1-(5-nitro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etano-1,2-diol (**5d**)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 3.64-3.89 (m, 2H; CH<sub>2</sub>), 4.82-4.89 (dt, *J* = 6.1, 3.6 Hz, 1H; OH), 4.91-5.05 (br s, 1H; CH), 6.03-6.09 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H; OH), 7.64-7.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H; CH), 8.06-8.11 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H; CH), 8.38-8.41 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H; CH), 12.97 (br s, 1H; NH) ppm. <sup>13</sup>C RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 64.98, 69.30, 113.33, 117.26, 119.42, 139.79, 142.15, 144.89, 161.05 ppm. GC-MS, producto sililado, *m/z*

(%): 367 (100) [ $M^+$ ,  $C_{15}H_{25}N_3O_4Si_2^+$ ], 352 (27) [ $C_{14}H_{22}N_3O_4Si_2^+$ ], 337 (24) [ $C_{13}H_{19}N_3O_4Si_2^+$ ], 322 (58) [ $C_{12}H_{16}N_3O_4Si_2^+$ ], 248 (74) [ $C_{12}H_{16}N_2O_2Si^+$ ].

*2-(1,2-dihidroxietyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (5e)*

$^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 3.61-3.88 (m, 2H;  $CH_2$ ), 4.74 (s, 1H; OH), 4.80-4.89 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H; CH), 6.15-6.19 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H; OH), 7.50-7.56 (dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz, 1H; CH), 7.61-7.67 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H; CH), 8.01 (s, 1H; CH), 12.84 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}C$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 64.97, 69.20, 105.80, 115.62, 120.09, 122.23, 124.64, 134.69, 140.20, 144.57. GC-MS, producto sililado,  $m/z$  (%): 347 (71) [ $M^+$ ,  $C_{16}H_{25}N_3O_2Si_2^+$ ], 332 (16) [ $C_{15}H_{22}N_3O_2Si_2^+$ ], 317 (100) [ $C_{14}H_{19}N_3O_2Si_2^+$ ], 244 (28) [ $C_{11}H_{10}N_3O_2Si^+$ ].

*1-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etano-1,2-diol (5f)*

$^1H$  RMN (300 MHz DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 3.51 (s, 1H;  $CH_3$ ) 3.58-3.84 (m, 2H;  $CH_2$ ), 4.72-4.79 (dt,  $J = 6.3, 3.7$  Hz, 1H; OH), 4.84-4.91 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H; CH), 5.91-5.97 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H; OH), 6.91-6.98 (dd,  $J = 8.8, 1.9$  Hz, 1H; CH), 7.06 (s, 1H; CH), 7.32-7.39 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H; CH), 12.49 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}C$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 57.69, 65.20, 69.27, 99.49, 110.59, 117.38, 134.88, 143.41, 155.40, 161.68 ppm. GC-MS, producto sililado,  $m/z$  (%): 352 (58) [ $M^+$ ,  $C_{16}H_{28}N_2O_3Si_2^+$ ], 337 (44) [ $C_{15}H_{22}N_2O_3Si_2^+$ ], 321 (53) [ $C_{15}H_{25}N_2O_2Si_2^+$ ], 249 (100) [ $C_{12}H_{17}N_2O_2Si^+$ ], 234 (12) [ $C_{11}H_{14}N_2O_2Si^+$ ].

*1-(1H-nafto[2,3-d]imidazol-2-il)etano-1,2-diol (5g)*

$^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 3.67-3.93 (m, 2H;  $CH_2$ ), 4.83-4.90 (dt,  $J = 6.6, 4.5$  Hz, 1H; OH), 4.92-4.99 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H; CH), 5.97-6.02 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H; OH), 7.31-7.39 (m, 2H; CH), 7.94-8.01 (m, 2H; CH), 8.05-8.11 (m, 2H; CH), 12.37 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}C$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 65.11, 69.54, 107.10, 121.19, 124.43, 128.36, 137.37, 160.61 ppm. GC-MS, producto sililado,  $m/z$  (%): 372 (63) [ $M^+$ ,  $C_{19}H_{28}N_2O_2Si_2^+$ ], 357 (45) [ $C_{18}H_{25}N_2O_2Si_2^+$ ], 269 (100) [ $C_{14}H_{13}N_2O_2Si^+$ ].

*2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) (3aa)*

$^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.09-7.17 (m, 2H; CH), 7.46-7.51 (m, 2H; CH), 7.87-7.95 (m, 2H; CH), 8.14-8.21 (m, 2H; CH), 9.83 (s, 1H; CH), 12.28 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}C$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 117.25, 123.26, 129.15, 129.64, 130.61, 130.80, 141.51, 142.78, 142.90, 143.78, 144.60, 150.33 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 260 (100) [ $M^+$ ,  $C_{15}H_{10}N_4^+$ ], 207 (12) [ $C_{13}H_9N_3^+$ ], 158 (53) [ $C_{10}H_{10}N^+$ ].

6-metil-2-(6-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina +

7-metil-2-(6-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina (**3bb**)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>), δ: 2.44 (s, 6H; CH<sub>3</sub>), 2.59 (s, 6H; CH<sub>3</sub>), 7.05-7.10 (m, 2H; CH), 7.28-7.36 (m, 4H; CH), 7.44-7.51 (m, 2H; CH), 7.93-7.99 (m, 2H; CH), 8.06-8.13 (m, 2H; CH), 9.68 (s, 2H; CH), 12.41 (br s, 2H; NH) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>), δ: 21.23, 21.77, 21.80, 113.29, 113.99, 127.13, 127.79, 128.69, 129.06, 129.92, 131.61, 132.48, 135.67, 137.74, 140.76, 141.22, 141.32, 141.52, 141.72, 142.37, 143.95, 145.38, 145.81, 149.08 ppm. GC-MS *m/z* (%): 274 (100) [M<sup>+</sup>, C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub><sup>+</sup>], 262 (21) [C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup>], 207 (15) [C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup>], 158 (44) [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sup>+</sup>].

6-cloro-2-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina +

7-cloro-2-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina (**3cc**)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 7.16-7.21 (m, 2H; CH), 7.42-7.50 (m, 2H; CH), 7.56-7.62 (m, 2H; CH), 7.88-7.94 (m, 2H; CH), 8.04-8.11 (m, 2H; CH), 8.25-8.32 (m, 2H; CH), 9.81-9.84 (d, 2H; CH), 12.43 (br s, 2H; NH) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 113.26, 115.83, 124.87, 125.27, 128.05, 128.45, 129.04, 129.54, 130.64, 130.84, 134.71, 135.09, 135.21, 135.50, 139.36, 139.57, 142.06, 143.35, 143.53, 143.82, 146.72, 148.81 ppm. GC-MS *m/z* (%): 314 (100) [M<sup>+</sup>, C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub><sup>+</sup>], 279 (13) [C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>4</sub><sup>+</sup>], 207 (22) [C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup>], 158 (39) [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sup>+</sup>].

6-nitro-2-(6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina +

7-nitro-2-(6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina (**3dd**)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 7.74-7.79 (m, 2H; CH), 7.97-8.05 (m, 2H; CH), 8.21-8.29 (m, 2H; CH), 8.39-8.49 (m, 2H; CH), 8.70-8.78 (m, 2H; CH), 8.99-9.07 (m, 2H; CH), 9.70-9.72 (d, 2H; CH), 12.78 (br s, 2H; NH) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 115.48, 117.16, 120.46, 123.10, 123.94, 127.37, 130.39, 131.67, 136.89, 139.02, 140.27, 140.40, 140.56, 142.24, 142.53, 142.82, 144.68, 144.75, 146.69, 147.39, 148.25, 148.95 ppm. GC-MS *m/z* (%): 336 (100) [M<sup>+</sup>, C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>], 290 (31) [C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>], 244 (9) [C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub><sup>+</sup>], 207 (11) [C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup>], 158 (54) [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sup>+</sup>].

2-(6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina-6-carbonitrilo +

3-(6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina-6-carbonitrilo (**3ee**)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 7.49-7.56 (m, 2H; CH), 7.63-7.68 (m, 2H; CH), 7.73-7.82 (m, 2H; CH), 7.93-8.00 (m, 2H; CH), 8.37-8.44 (m, 2H; CH), 8.51-8.58 (m, 2H; CH), 9.80 (s, 1H; CH), 9.82 (s, 1H; CH), 12.66 (br s, 2H; NH) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 109.90, 110.90, 115.98, 119.37, 119.76, 120.47, 122.02, 123.19, 126.35, 129.51,

130.69, 131.67, 132.05, 136.55, 138.74, 140.45, 141.45, 142.25, 142.69, 143.58, 143.96, 144.06, 146.41, 148.92 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 296 (100) [ $M^+$ ,  $C_{17}H_8N_6^+$ ], 282 (12) [ $C_{17}H_8N_5^+$ ], 270 (19) [ $C_{16}H_8N_5^+$ ], 207 (14) [ $C_{13}H_9N_3^+$ ], 158 (38) [ $C_{10}H_{10}N^+$ ].

*6-metoxi-2-(6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina + 7-metoxi-2-(6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina (3ff)*

$^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 3.67-3.69 (d, 6H;  $CH_3$ ), 3.82-3.85 (d, 6H;  $CH_3$ ), 6.82-6.90 (m, 2H; CH), 7.04-7.07 (m, 2H; CH), 7.37-7.48 (m, 4H; CH), 7.52-7.57 (m, 2H; CH), 7.85-7.92 (m, 2H; CH), 9.65-9.68 (d, 2H; CH) 12.65 (br s, 2H; NH) ppm.  $^{13}C$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 55.29, 55.32, 101.95, 107.83, 108.29, 113.64, 113.72, 122.90, 125.19, 131.08, 135.97, 137.49, 138.40, 140.18, 140.53, 141.79, 142.15, 143.75, 144.00, 144.20, 145.79, 148.56, 158.70, 158.81, 160.40, 161.81 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 306 (100) [ $M^+$ ,  $C_{17}H_{14}N_4O_2^+$ ], 291 (30) [ $C_{16}H_{11}N_4O_2^+$ ], 275 (22) [ $C_{16}H_{11}N_4O^+$ ], 207 (11) [ $C_{13}H_9N_3^+$ ], 158 (27) [ $C_{10}H_{10}N^+$ ].

*2-(1H-nafto[2,3-d]imidazol-2-il)benzo[g]quinoxalina (3gg)*

$^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.44-7.55 (m, 4H; CH), 7.88-8.02 (m, 6H; CH), 8.77-8.81 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H; CH), 8.85-8.89 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H; CH), 9.92 (s, 1H; CH), 12.96 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}C$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 113.13, 125.99, 127.56, 131.27, 135.35, 135.97, 137.20, 137.56, 138.49, 146.26, 148.12, 150.61 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 346 (100) [ $M^+$ ,  $C_{23}H_{14}N_4^+$ ], 333 (10) [ $C_{22}H_{13}N_4^+$ ], 192 (28) [ $C_{13}H_8N_2^+$ ], 155 (23) [ $C_{10}H_7N_2^+$ ].

*2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-metilquinoxalina + 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-metilquinoxalina (3ab)*

$^1H$  RMN (300 MHz, Acetona- $d_6$ ),  $\delta$ : 2.57 (d, 6H;  $CH_3$ ), 7.24-7.37 (m, 4H; CH), 7.55-7.65 (m, 4H; CH), 7.67-7.82 (m, 6H; CH), 7.78-7.85 (m, 2H; CH), 9.70 (s, 2H; CH), 12.38 (br s, 2H; NH) ppm.  $^{13}C$  RMN (75 MHz, Acetona- $d_6$ ),  $\delta$ : 21.90, 21.95, 112.20, 119.37, 123.07, 123.25, 127.82, 128.11, 128.69, 128.78, 131.35, 132.12, 135.42, 140.87, 141.25, 141.42, 141.62, 141.99, 142.19, 142.27, 142.47, 144.11, 145.45, 146.00, 148.95 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 260 (100) [ $M^+$ ,  $C_{16}H_{12}N_4^+$ ], 248 (12) [ $C_{15}H_9N_4^+$ ], 144 (71) [ $C_9H_8N^+$ ].

*2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-cloroquinoxalina + 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-cloroquinoxalina (3ac)*

$^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.23-7.36 (m, 4H; CH), 7.38-7.45 (m, 2H; CH), 7.54-7.64 (m, 4H; CH), 7.66-7.77 (m, 2H; CH), 8.19-8.22 (m, 2H; CH), 9.93 (s, 2H; CH), 12.67 (br s, 2H; NH) ppm.  $^{13}C$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 112.18, 118.51, 123.24, 125.08,

127.99, 128.99, 129.42, 130.67, 130.83, 134.62, 135.29, 135.57, 139.24, 139.35, 142.02, 142.16, 143.40, 143.84, 146.48, 148.60 ppm. GC-MS *m/z* (%): 280 (100) [ $M^+$ ,  $C_{15}H_9ClN_4^+$ ], 245 (19) [ $C_{15}H_9N_4^+$ ], 144 (62) [ $C_9H_8N^+$ ].

*2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-nitroquinoxalina +*  
*2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-nitroquinoxalina (3ad)*

$^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.22-7.38 (m, 4H; CH), 7.54-7.64 (m, 2H; CH), 7.66-7.77 (m, 2H; CH), 8.05-8.13 (m, 2H; CH), 8.56-8.64 (m, 2H; CH), 8.97-9.04 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H; CH) 9.4 (s, 2H; CH), 12.43 (br s, 2H; NH) ppm.  $^{13}C$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 112.37, 119.42, 123.06, 123.31, 124.06, 127.11, 128.07, 130.26, 131.72, 135.47, 139.07, 140.24, 141.25, 142.25, 142.98, 144.69, 146.58, 147.31, 148.59, 149.20 ppm. GC-MS *m/z* (%): 291 (100) [ $M^+$ ,  $C_{15}H_9N_5O_2^+$ ], 261 (16) [ $C_{15}H_9N_4O^+$ ], 245 (8) [ $C_{15}H_9N_4^+$ ], 144 (77) [ $C_9H_8N^+$ ].

*2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina-6-carbonitrilo +*  
*3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina-6-carbonitrilo (3ae)*

$^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.22-7.37 (m, 4H; CH), 7.54-7.65 (m, 2H; CH), 7.67-7.77 (m, 2H; CH), 7.94-8.08 (m, 4H; CH), 8.35-8.44 (m, 2H; CH), 9.68 (s, 2H; CH), 12.40 (br s, 2H; NH) ppm.  $^{13}C$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 110.23, 111.50, 112.32, 119.33, 121.90, 123.49, 129.55, 130.51, 131.61, 132.28, 135.58, 139.75, 140.85, 141.98, 142.12, 142.65, 143.55, 144.06, 144.20, 147.08, 148.99 ppm. GC-MS *m/z* (%): 271 (100) [ $M^+$ ,  $C_{16}H_9N_5^+$ ], 257 (9) [ $C_{16}H_9N_4^+$ ], 245 (33) [ $C_{15}H_9N_4^+$ ], 144 (54) [ $C_9H_8N^+$ ].

*2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-metoxiquinoxalina +*  
*2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-metoxiquinoxalina (3af)*

$^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 3.85-3.88 (d, 6H;  $CH_3$ ), 7.23-7.38 (m, 6H; CH), 7.54-7.65 (m, 2H; CH), 7.67-7.76 (m, 4H; CH), 7.79-7.88 (m, 2H; CH), 9.77 (s, 2H; CH), 12.45 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}C$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 54.23, 108.02, 108.52, 112.36, 119.50, 122.89, 123.12, 124.80, 131.02, 135.57, 137.21, 140.34, 140.62, 141.76, 142.05, 142.26, 143.97, 144.19, 145.89, 148.04, 158.07, 159.07 ppm. GC-MS *m/z* (%): 276 (100) [ $M^+$ ,  $C_{16}H_{12}N_4O^+$ ], 261 (22) [ $C_{15}H_9N_4O^+$ ], 245 (14) [ $C_{15}H_9N_4^+$ ], 158 (37) [ $C_{10}H_{10}N^+$ ].

*2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzo[g]quinoxalina (3ag)*

$^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.17-7.31 (m, 2H; CH), 7.41-7.55 (m, 2H; CH), 7.59-7.72 (m, 2H; CH), 7.88-8.04 (m, 2H; CH), 8.72-8.88 (m, 2H; CH), 9.73 (s, 1H; CH), 12.81 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}C$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 112.29, 121.78, 126.10, 126.82,

128.77, 129.27, 135.10, 136.30, 137.25, 137.97, 139.19, 145.96, 148.12, 151.06 ppm. GC-MS *m/z* (%): 296 (100) [ $M^+$ ,  $C_{19}H_{12}N_4^+$ ], 283 (21) [ $C_{18}H_{11}N_4^+$ ], 192 (12) [ $C_{13}H_8N_2^+$ ], 154 (8) [ $C_{10}H_6N_2^+$ ].

*2-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina (3ba)*

$^1H$  RMN (300 MHz, Acetona- $d_6$ ),  $\delta$ : 2.39 (s, 3H;  $CH_3$ ), 7.15-7.21 (dd,  $J = 8.5, 1.6$  Hz, 1H; CH), 7.36-7.39 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H; CH), 7.46-7.53 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H; CH), 7.87-7.99 (m, 2H; CH), 8.13-8.24 (m, 2H; CH), 9.74 (s, 1H; CH), 12.10 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}C$  RMN (75 MHz, Acetona- $d_6$ ),  $\delta$ : 22.53, 114.37, 116.79, 123.64, 127.25, 127.99, 128.66, 129.15, 133.98, 137.27, 139.11, 141.91, 142.31, 144.68, 145.77, 155.29 ppm. GC-MS *m/z* (%): 260 (100) [ $M^+$ ,  $C_{16}H_{12}N_4^+$ ], 248 (17) [ $C_{15}H_9N_4^+$ ], 144 (77) [ $C_9H_8N^+$ ].

*2-(5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina (3ca)*

$^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.29-7.34 (dd,  $J = 8.6, 1.6$  Hz, 1H; CH), 7.61-7.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H; CH), 7.67-7.72 (m, 2H; CH), 7.90-7.99 (m, 2H; CH), 8.26-8.30 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H; CH), 9.82 (s, 1H; CH), 12.40 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}C$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 115.14, 118.48, 124.47, 128.05, 129.76, 129.99, 130.97, 131.69, 137.20, 139.85, 141.55, 142.00, 143.47, 145.13, 153.77 ppm. GC-MS *m/z* (%): 280 (100) [ $M^+$ ,  $C_{15}H_9ClN_4^+$ ], 245 (22) [ $C_{15}H_9N_4^+$ ], 144 (39) [ $C_9H_8N^+$ ].

*2-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina (3da)*

$^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.70-7.88 (m, 2H; CH), 8.05-8.18 (m, 3H; CH), 8.20-8.31 (td,  $J = 7.8, 1.9$  Hz, 1H; CH), 8.38-8.45 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H; CH), 8.33-8.37 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H; CH), 9.66 (s, 1H; CH), 12.92 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}C$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 111.80, 117.60, 118.84, 128.99, 129.50, 129.99, 131.21, 139.41, 140.64, 141.86, 142.60, 144.51, 146.17, 148.38, 155.67 ppm. GC-MS *m/z* (%): 291 (100) [ $M^+$ ], 261 (35) [ $C_{15}H_9N_4O^+$ ], 245 (22) [ $C_{15}H_9N_4^+$ ], 207 (31) [ $C_{15}H_9N_4^+$ ], 144 (87) [ $C_9H_8N^+$ ].

*2-(quinoxalin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (3ea)*

$^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.60-7.69 (dd,  $J = 8.4, 1.7$  Hz, 1H; CH), 7.70-7.82 (td,  $J = 8.2, 1.7$  Hz, 1H; CH), 7.85-7.94 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H; CH), 8.02-8.17 (m, 3H; CH), 8.19-8.31 (td,  $J = 8.3, 1.9$  Hz, 1H; CH), 9.80 (s, 1H; CH), 13.06 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}C$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 107.10, 117.27, 121.94, 125.80, 128.69, 129.421, 130.14, 131.58, 138.85, 139.53, 138.85, 139.53, 141.50, 145.60, 147.09, 148.04, 149.05 ppm. GC-MS *m/z* (%): 271 (100) [ $M^+$ ,  $C_{16}H_9N_5^+$ ], 257 (13) [ $C_{16}H_9N_4^+$ ], 245 (30) [ $C_{15}H_9N_4^+$ ], 144 (64) [ $C_9H_8N^+$ ].

**2-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina (3fa)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 3.87 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 6.98-7.07 (dd,  $J$  = 8.4, 1.7 Hz, 1H; CH), 7.10-7.17 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H; CH), 7.58-7.73 (m, 2H; CH), 7.83-7.94 (td,  $J$  = 8.3, 1.6 Hz, 1H; CH), 8.08-8.17 (dd,  $J$  = 8.2, 1.7 Hz, 1H; CH), 8.19-8.31 (td,  $J$  = 8.1, 1.8 Hz, 1H; CH), 9.73 (s, 1H; CH), 12.67 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 56.30, 100.13, 112.77, 118.12, 129.57, 129.84, 130.06, 131.05, 134.80, 134.91, 141.25, 142.21, 142.71, 144.17, 149.52, 157.82 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 276 (100) [ $\text{M}^+$ , C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sup>+</sup>], 261 (27) [C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub>O<sup>+</sup>], 245 (30) [C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub><sup>+</sup>], 158 (15) [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sup>+</sup>].

**2-(quinoxalin-2-il)-1H-nafto[2,3-d]imidazol (3ga)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.42-7.54 (m, 2H; CH), 7.71-7.83 (td,  $J$  = 8.1, 1.9 Hz, 1H; CH), 7.86-7.96 (m, 2H; CH), 7.96-8.02 (br s, 2H; CH), 8.06-8.17 (m, 2H; CH), 8.20-8.32 (td,  $J$  = 8.0, 1.8 Hz, 1H; CH), 9.90 (s, 1H; CH), 12.82 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 115.87, 127.06, 127.34, 129.20, 129.32, 130.28, 130.37, 132.06, 138.90, 142.09, 142.33, 143.89, 145.11, 150.39 ppm. GC-MS  $m/z$  (%): 296 (100) [ $\text{M}^+$ , C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub><sup>+</sup>], 283 (42) [C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub><sup>+</sup>], 192 (9) [C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>], 155 (12) [C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>].

## **2.5.4. Descripción de un experimento general**

### **2.4.4.1. Síntesis de compuestos quinoxalina**

En un experimento general se introduce en un matraz de fondo redondo de 10 mL el derivado 1,2-fenilendiamina (**1**, 0.5 mmol), el diol vecinal (**2**, 0.6 mmol), 1.5 mL de dietilenglicol dimetil éter (diglime) y una cantidad determinada de catalizador. Posteriormente, la mezcla de reacción se calienta a 140 °C en un baño de silicona provisto de agitación magnética y un controlador de temperatura.

En otros experimentos se siguió la misma metodología aunque algunas de las condiciones de reacción fueron variadas con el fin de analizar el efecto de la temperatura, la relación molar de los reactivos, la cantidad de catalizador, la presión de oxígeno.

Cuando la síntesis de quinoxalinas es llevada a cabo partiendo directamente de derivados de compuestos dinitrobenzeno a través de un proceso multiseccional de tres etapas, se introduce en un matraz de fondo redondo 0.5 mmol de 1,2-

dinitrobenceno, 0.6 mmol de **2a**, 10.5 mmol de diglime y 20 mg de Au/CeO<sub>2</sub> (4.5% en peso) como catalizador. A continuación la mezcla es presurizada a 10 bares de H<sub>2</sub> y la etapa de reducción se lleva a cabo a 80 °C de temperatura bajo agitación magnética. Una vez finalizada la reducción de los grupos nitro, el sistema se despresuriza y la 2ª etapa de oxidación-ciclación se lleva a cabo bajo presión atmosférica a 140 °C de temperatura.

Al final de cada reacción el catalizador es recogido mediante filtración y es lavado en primer lugar con dietiléter para eliminar los compuestos orgánicos, posteriormente con NaOH (0.2 mol·L<sup>-1</sup>) para eliminar cualquier producto ácido que pueda haber quedado retenido y finalmente se termina de lavar con agua para eliminar las trazas de NaOH sobre el catalizador. A continuación el catalizador es secado durante la noche para poder estar disponible para su reutilización. Por su parte, la disolución sin el catalizador es concentrada y analizada para poder cuantificar el alcance final de la reacción. La purificación de los productos obtenidos se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo como eluyentes. Cabe destacar que en todos los casos la masa final total de la reacción fue superior al 90% respecto a la masa total añadida inicialmente

#### *2.4.4.2. Síntesis de compuestos bencimidazoilquinoxalina con los mismos sustituyentes en cada anillo aromático*

En un matraz de dos bocas de fondo redondo de 10 mL se añade el derivado 1,2-fenilendiamina (**1**, 1.2 mmol), glicerol (**2**, 0.5 mmol), dietilenglicol dimetil éter (diglime, 1.5 mL) como disolvente y una cantidad de 42 mg del catalizador Au/CeO<sub>2</sub> (2,33% en peso). A continuación la mezcla es calentada a 140 °C en un baño de silicona provisto de un agitador magnético, bajo presión atmosférica. Para determinar los valores de conversión del compuesto diamina **1** y los valores de rendimiento y selectividad hacia el producto bencimidazoilquinoxalina **3** se emplearon las ecuaciones 1-3.



$$\text{Rendimiento (\%)} = \frac{n_{3_t}}{n_{2_t}} \cdot 100 \quad (1)$$

$$\text{Conversión (\%)} = \frac{n_{1_0} - n_{1_t}}{2 \cdot n_{2_0}} \cdot 100 \quad (2)$$

$$\text{Selectividad (\%)} = \frac{2 \cdot n_{3_t}}{n_{1_0} \cdot n_{1_t}} \cdot 100 \quad (3)$$

2.4.4.3. Síntesis de compuestos bencimidazoilquinoxalina con diferentes sustituyentes en cada anillo aromático

En una primera etapa, un reactor de vidrio de 3.0 mL se introduce el derivado 1,2-fenilendiamina (**1**, 0.5 mmol), gliceraldehído (**10**, 0.5 mmol), agua miliQ (2.0 mL), y una cantidad de 42 mg del catalizador Au/CeO<sub>2</sub> (2.33% en peso). A continuación, el reactor se presuriza con oxígeno puro hasta una presión de 3 bares y la reacción se lleva a cabo bajo agitación continua a temperatura ambiente. Posteriormente, en una segunda etapa el reactor se despresuriza y se añade otro derivado 1,2-fenilendiamina (**1'**, 0.6 mmol) y el disolvente diglime (1.5 mL). Además, el matraz se conecta a un refrigerante acoplado a un sistema Dean Stark para eliminar el agua de la mezcla de reacción por calentamiento durante 1 hora a 120 °C en un baño de silicona. Más tarde, se aumenta la temperatura hasta 140 °C y la mezcla se agita bajo presión atmosférica hasta que la reacción finaliza. Del mismo modo, a continuación se muestra en las ecuaciones 4-6 la metodología seguida para calcular los valores de conversión global de la reacción así como los valores de rendimiento y selectividad hacia el producto bencimidazoilquinoxalina (**3**) deseado.

$$\text{Rendimiento (\%)} = \frac{n_{3_t}}{n_{1_0}} \cdot 100 \quad (4)$$

$$\text{Conv. (\%)} = \text{Conv. (etapa1)} \times \text{Conv. (etapa2)} = \frac{(n_{1_0} - n_{1_t}) \cdot (n_{5_0} - n_{5_t})}{n_{1_0} \cdot n_{5_0}} \cdot 100 \quad (5)$$

$$\text{Selectividad (\%)} = \frac{\text{Rendimiento}}{\text{Conversión}} = \frac{n_{3_t} \cdot n_{5_0}}{(n_{1_0} - n_{1_t}) \cdot (n_{5_0} - n_{5_t})} \cdot 100 \quad (6)$$

Finalmente, la purificación de los diferentes productos obtenidos se realizó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo como eluyentes.



# Capítulo 3

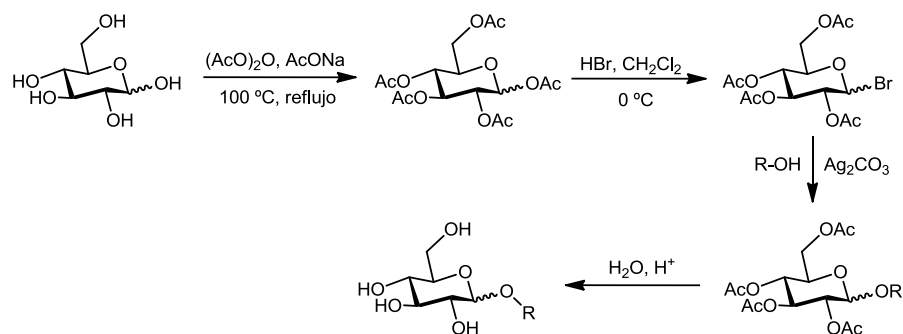
## Síntesis de Alquilglucósidos a partir de Celulosa

### 3.1. Introducción

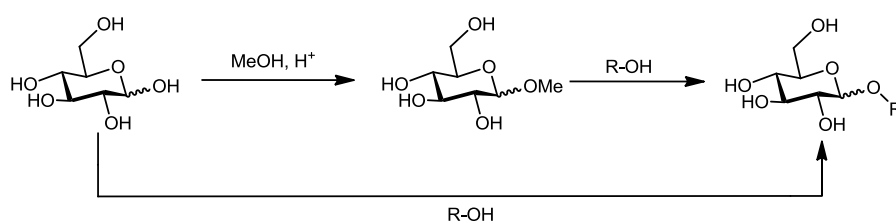
Dentro de la amplia variedad de los valiosos productos químicos que es posible obtener a partir de la biomasa, se encuentran los alquilglicósidos de cadena larga, los cuales poseen propiedades tensioactivas no iónicas con gran aplicación en la industria de los cosméticos, detergentes y farmacéutica.<sup>[265-268]</sup> Además de sus propiedades fisicoquímicas, los alquilglicósidos son compuestos biodegradables y de baja toxicidad, y son estables en presencia de agua y oxígeno, incluso en soluciones alcalinas a diferencia de otros tensioactivos.

La síntesis de alquilglucósidos se puede llevar a cabo a partir de dos rutas: la síntesis de Koenigs-Knorr<sup>[269,270]</sup> y la glicosilación de Fischer<sup>[271]</sup> (ver Esquema 3.1). La primera implica la reacción de sustitución de un haluro glucosílico con un alcohol en presencia de una base para obtener el alquilglucosílico correspondiente, mientras que la segunda, implica la acetalización del hidrato de carbono en presencia de un alcohol y un catalizador ácido. Además, la glicosidación de Fischer entre azúcares y alcoholes grasos se puede llevar a cabo de manera directa en una sola etapa o mediante transacetalización en dos etapas (ver Esquema 3.1).

Koenigs-Knorr



Glicosidación de Fischer

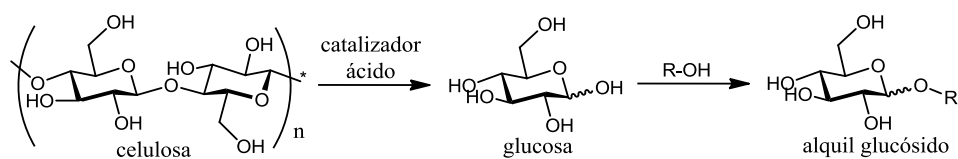


**Esquema 3.1. Síntesis de alquilglucósidos con propiedades surfactantes a partir de glucosa mediante el método Koenigs-Knorr y la glicosidación de Fischer**

Dado que la acetalización directa de la glucosa con alcoholes grasos es difícil y poco selectiva debido a la baja solubilidad de la glucosa con el alcohol graso (por ejemplo la solubilidad de la glucosa en *n*-octanol a 90 °C es de  $\sim 1.6 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ),<sup>[272]</sup> a nivel industrial, la síntesis de alquilglucósidos se lleva a cabo principalmente mediante un proceso en dos etapas en el cual en primer lugar la glucosa es acetalizada con un alcohol de cadena corta y posteriormente el alquilglucósido obtenido es transacetalizado con un alcohol de cadena larga (preferiblemente mezclas de *n*-dodecanol y *n*-tetradecanol obtenidos a partir de aceites vegetales) en presencia de un catalizador ácido homogéneo (generalmente ácido fosfórico) a temperaturas moderadas (100-125 °C) y bajo presión reducida (0.5-4.0 kPa) para eliminar el agua producida mediante destilación.<sup>[273-275]</sup> Las fuentes de glucosa empleadas en el proceso industrial o es monomérica (anhidra o monohidratada) o polimérica (en forma de jarabe).<sup>[96,268]</sup> Sin embargo, estas son materias primas comestibles, y

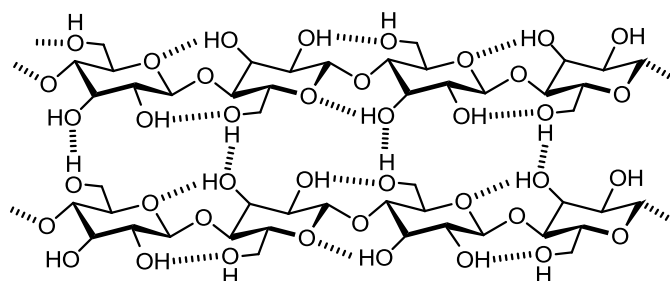
sería interesante poder reemplazarlas por otras fracciones de la biomasa no alimentarias como es la biomasa lignocelulósica.

En este sentido, para lograr obtener alquilglucósidos a partir de celulosa, parece interesante la obtención de unidades de glucosa a través de un proceso de hidrólisis ácida de la celulosa, seguida de la acetalización de la glucosa con un alcohol graso (ver Esquema 3.2).



**Esquema 3.2. Síntesis de alquilglucósidos mediante hidrólisis de celulosa y posterior alquilación**

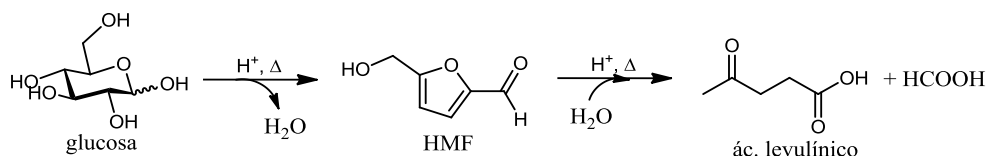
Sin embargo, la hidrólisis de la celulosa es un proceso difícil de llevar a cabo, ya que la robusta estructura cristalina de la celulosa a causa de los enlaces 1,4- $\beta$ -glucosídicos y los múltiples enlaces de hidrógeno existentes entre las distintas subunidades de glucosa (ver Figura 3.1), hace que su hidrólisis requiera el uso de catalizadores con gran fuerza ácida y condiciones de reacción muy drásticas.<sup>[90]</sup>



**Figura 3.1. Estructura cristalina de la celulosa**

La hidrólisis de celulosa ha sido llevada a cabo tanto mediante procesos enzimáticos,<sup>[276-278]</sup> como en presencia de ácidos minerales,<sup>[279-281]</sup> No obstante, los procesos biocatalíticos sufren de baja eficiencia y requieren largos tiempos de residencia, además de su alto coste, mientras que el uso de ácidos minerales conlleva problemas de corrosión, además de la compleja recuperación del catalizador junto a la necesidad de etapas adicionales de post-tratamiento de los residuos ácidos y la consiguiente generación de subproductos.<sup>[282,283]</sup>

El uso de catalizadores ácidos heterogéneos supondría la solución a todos estos problemas gracias a sus ya mencionadas ventajas. Dado que la hidrólisis de la celulosa se correlaciona directamente con la concentración y el  $pK_a$  del ácido empleado, los catalizadores sólidos deben poseer una alta densidad de centros ácidos Brønsted accesibles, fuertes y estables a altas temperaturas. En este sentido la hidrólisis de celulosa se ha llevado a cabo mediante el uso de óxidos metálicos,<sup>[284,285]</sup> resinas ácidas,<sup>[286-289]</sup> carbones sulfonados,<sup>[290-297]</sup> heteropoliácidos,<sup>[298-303]</sup> zeolitas,<sup>[304-306]</sup> o metales soportados.<sup>[307,308]</sup> No obstante, dada la baja densidad y fuerza de los centros ácidos de este tipo de materiales en comparación a los ácidos líquidos, su uso suele ir acompañado a diversas metodologías de pretratamiento de la celulosa con el fin de reducir su cristalinidad y mejorar la reacción de hidrólisis. Estos tratamientos incluyen por ejemplo la despolimerización de la celulosa mediante molino de bolas,<sup>[309]</sup> solubilización/precipitación en líquidos iónicos,<sup>[310]</sup> ácidos líquidos ( $H_3PO_4$ , ácido triflico)<sup>[276,311]</sup> o en soluciones alcalinas (NaOH/urea, amoníaco),<sup>[312,313]</sup> plasma atmosférico no térmico,<sup>[314,315]</sup> irradiación de microondas<sup>[292,300,305]</sup> o agua supercrítica.<sup>[307,316,317]</sup> No obstante, pese a que los resultados obtenidos son mejorados, la selectividad hacia la formación de glucosa sigue siendo baja debido principalmente a la degradación de la glucosa obtenida que derivan en diversos subproductos entre los que destacan 5-(hidroximetil)furfural (HMF), ácido levulínico y ácido fórmico (ver Esquema 3.3).



**Esquema 3.3. Generación de los subproductos HMF, ácido levulínico y ácido fórmico a partir de glucosa**

Una aproximación muy interesante para llevar a cabo la síntesis de alquilglucósidos directamente a partir de celulosa y alcoholes grasos ha sido desarrollada en nuestro grupo por Corma y col.<sup>[318,319]</sup> y corroborada por Vos y col.<sup>[320]</sup> Así, utilizando líquidos iónicos como medio de reacción y Amberlyst 15 como catalizador se ha logrado sintetizar alquilglucósidos con propiedades surfactantes (Rendimientos ~80%) mediante la reacción directa entre celulosa y alcoholes grasos ( $C_8$ - $C_{12}$ ). Además, se ha desarrollado una metodología para la separación de los

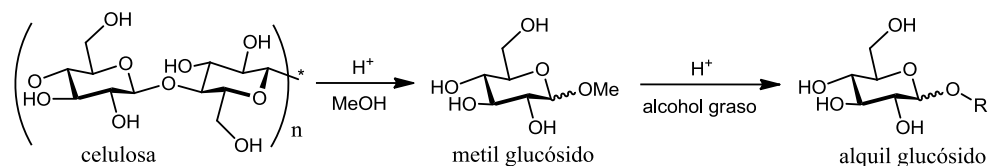
tensioactivos del líquido iónico siendo posible recuperar y reutilizar hasta un 99% del líquido iónico.<sup>[321]</sup>

Por el contrario, la obtención de alquilglucósidos de cadena corta tales como metil, etil o butil glucósidos a partir de celulosa y metanol, etanol o butanol ha sido mucho más estudiada y ha sido llevada a cabo utilizando catalizadores tanto homogéneos como heterogéneos como por ejemplo ácido sulfúrico, heteropoliácidos, resinas sulfónicas (A15), Nafion, zirconia sulfatada y carbones sulfonados.<sup>[319,322-326]</sup> Además, este proceso presenta la ventaja de que los metil/etil/butil glucósidos en medio metanol/etanol/butanol son más estables frente a la degradación que la glucosa en medio acuoso.

Así por ejemplo, en este sentido los trabajos llevados a cabo por Deng y col.<sup>[325,326]</sup> han mostrado que es posible llevar a cabo la transformación directa de celulosa en metilglucósidos en medio metanol con rendimientos del 50-60% en presencia del heteropoliácido  $H_3PW_{12}O_{40}$ , a 195 °C y 30 bar. No obstante, el heteropoliácido empleado tiene la desventaja de ser corrosivo y de presentar una compleja recuperación. De un modo similar Dora y col.<sup>[324]</sup> han logrado sintetizar metilglucósidos a partir de celulosa con buenos rendimientos empleando catalizadores de carbón sulfonado en metanol, tiempos cortos de reacción y altas temperaturas. No obstante, el empleo de temperaturas tan altas dificulta la reusabilidad del catalizador. Por último, Estrine y col.<sup>[322,323]</sup> han llevado a cabo la conversión simultánea de hemicelulosa y celulosa en butil pentósidos y butil glucósidos respectivamente con altos rendimientos mediante un procedimiento de depolimerización a baja temperatura con ácido sulfúrico seguido de la reacción de glucosilación con n-butanol. No obstante, el uso de ácido sulfúrico conlleva problemas de corrosión y manejo ya conocidos.

La reacción posterior de transacetalización entre el alquilglucósido de cadena corta obtenido y un alcohol graso se trata de un tipo de reacción muy empleada a lo largo de la historia dentro de la química orgánica y que puede ser llevada a cabo tanto mediante catálisis homogénea como heterogénea. En un estudio llevado en nuestro centro de investigación por Corma y col.<sup>[327]</sup> se llevó a cabo la transacetalización de butil glucósidos con octanol con rendimientos superiores al 90% empleando zeolita H-Beta como catalizador y una temperatura de 120 °C.

Bajo este contexto, en el presente capítulo se presenta el estudio de la síntesis de alquilglucósidos con propiedades surfactantes a través de un proceso de dos etapas con un único reactor (glicosilación de Fischer), donde en un primer paso se obtienen metilglucósidos mediante la reacción de metanólisis de la celulosa. En una segunda etapa, los metilglucósidos serán transacetalizados con un alcohol graso dando a lugar a alquilglucósidos con propiedades surfactantes. Ambas etapas se llevarán a cabo usando un catalizador ácido heterogéneo reutilizable bajo condiciones de reacción suaves (Esquema 3.4).



**Esquema 3.4. Obtención de alquilglucósidos con propiedades surfactantes vía metanólisis de celulosa y posterior transacetalización con un alcohol graso**

### 3.2. Resultados y Discusión

Con el objetivo de encontrar el catalizador ácido heterogéneo más adecuado para llevar a cabo tanto la reacción de metanólisis de celulosa como la reacción posterior de transacetalización entre los metilglucósidos obtenidos y un alcohol graso, inicialmente se llevó a cabo un estudio de cada etapa por separado para así optimizar las condiciones de reacción, y poder llevar a cabo la reacción global con los mejores resultados posibles. Las principales características de los diferentes catalizadores empleados en este capítulo se detallan en la Tabla 3.1.



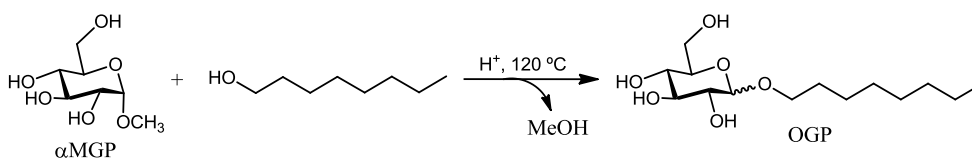
Tabla 3.1: Características principales de los catalizadores empleados en este capítulo

Catalizador	Si/Al	Topología	A <sub>BET</sub> (m <sup>2</sup> ·g <sup>-1</sup> )	V <sub>Poro</sub> (cm <sup>3</sup> ·g <sup>-1</sup> )	Acidez <sup>(a)</sup> (meqH <sup>+</sup> ·g <sup>-1</sup> )
Beta	13	3D-12MR	450	0.35	1.19 (0.00)
ITQ-2	15	deslaminada	841	0.39	1.04 (0.00)
Nafion SAC-13	-	-	218	0.60	0.13 (0.13)
Amberlyst-15	-	-	35	0.40	5.43 (5.43)
H <sub>0.5</sub> Cs <sub>2.5</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	-	-	135	0.61	0.15 (0.00)
OG	-	-	566	0.54	2.24 (0.00)
OG-SO <sub>3</sub> H	-	-	520	0.47	3.20 (0.68)
C-SO <sub>3</sub> H (1)	-	-	529	0.41	2.47 (0.72)
C-SO <sub>3</sub> H (2)	-	-	546	0.43	2.18 (0.57)
C-SO <sub>3</sub> H (3)	-	-	504	0.40	2.89 (1.11)
P-C-SO <sub>3</sub> H	-	-	32	0.37	3.89 (2.52)
MCM-41-C-SO <sub>3</sub> H	-	-	667	0.91	2.02 (0.44)

(a) Acidez total calculada mediante valoración con NaOH 0.01M. Los valores entre paréntesis corresponden a la acidez debida a grupos sulfónicos determinada mediante análisis elemental.

### 3.2.1. Estudio de la reacción de transacetalización entre $\alpha$ -metilglucósido y octanol

Teniendo en cuenta el trabajo realizado previamente en este Instituto,<sup>[327]</sup> la naturaleza del catalizador empleado puede jugar un papel importante en las diferentes etapas del proceso, es decir, la hidrólisis de la celulosa, la glucosidación y la transacetalización. Por ello, en primer lugar se estudió la reacción de transacetalización entre  $\alpha$ -metilglucósido ( $\alpha$ MGP) y n-octanol (relación molar 1:15), en presencia de diferentes catalizadores ácidos, a 120 °C y en ausencia de disolvente (ver Esquema 3.5).

Esquema 3.5. Reacción de transacetalización estudiada entre  $\alpha$ MGP y n-octanol

Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 3.2 y tal y como se puede observar, en todos los casos se obtienen buenos rendimientos de  $\alpha,\beta$ -octilglucósidos ( $\alpha,\beta$ OGP). No obstante, cabe destacar que los catalizadores con centros ácidos más fuertes, es decir, los que contienen grupos  $-\text{SO}_3\text{H}$ , muestran mayor actividad en comparación a las zeolitas. En el caso de las zeolitas cabe esperar que la accesibilidad de los reactivos a los centros ácidos, así como la difusión de los productos desde el interior de los poros sea un factor determinante de la actividad catalítica. De hecho, cuando se lleva a cabo en presencia de la zeolita deslaminada ITQ-2 donde la accesibilidad a los centros activos es mayor, se observa una mayor actividad catalítica en comparación a la zeolita beta, pese a poseer la zeolita ITQ-2 una menor cantidad de centros ácidos Brønsted (ver entradas 1 y 2, Tabla 3.2).

**Tabla 3.2: Resultados obtenidos en la reacción de transacetalización entre  $\alpha$ -metilglucósido y n-octanol empleando diferentes catalizadores ácidos<sup>(a)</sup>**

Nº	Catalizador	Tiempo (h)	Acidez <sup>(b)</sup> (meqH <sup>+</sup> ·g <sup>-1</sup> )	Conversión (%)	$\alpha,\beta$ OGP <sup>(c)</sup> (%)
1	Beta	8	1.19	62	58
2	ITQ-2	8	1.04	81	79
3	Nafion SAC13	8	0.13	85	73
4	Amberlyst-15	4	5.43	94	85
5	OG	4	1.53 (0)	84	79
6	OG-SO <sub>3</sub> H	4	1.94 (0.87)	88	82
7	C-SO <sub>3</sub> H	4	2.47 (0.72)	92	85
8	Amberlyst-15 <sup>(d)</sup>	3	4.32	99	83
9	Amberlyst-15 <sup>(e)</sup>	8	4.32	77	75

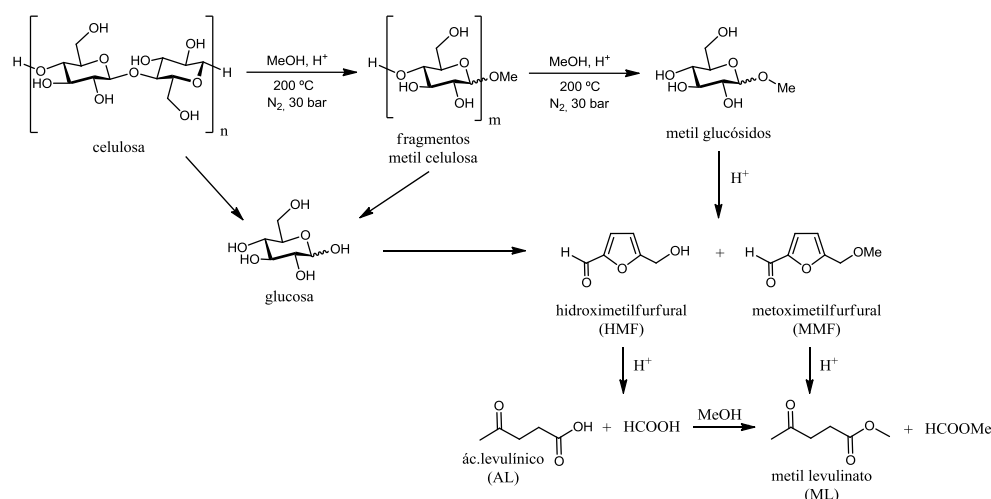
<sup>(a)</sup> Condiciones de reacción: temperatura, 120 °C; catalizador, 100 mg;  $\alpha$ -metilglucopiranosido, 250 mg; n-octanol, 3000 mg; Sistema Dean Stark y burbujeo de N<sub>2</sub>. <sup>(b)</sup> Concentración de centros ácidos determinados mediante valoración ácido-base, mientras que los valores entre paréntesis indican la concentración de centros ácidos calculados mediante análisis elemental <sup>(c)</sup> OGP representa la cantidad total de  $\alpha,\beta$ -octilglucopiranosidos. <sup>(d)</sup> Reacción llevada a cabo a 140 °C. <sup>(e)</sup> Reacción llevada a cabo a 100 °C.

Por otra parte, la temperatura de reacción juega un papel importante sobre la actividad y selectividad. Así, cuando la reacción es llevada a cabo en presencia de la resina sulfónica Amberlyst-15, se observa que un aumento de la temperatura produce un aumento de actividad pero conlleva un descenso en la selectividad hacia los  $\alpha,\beta$ -octilglucósidos, mientras que una disminución de la temperatura produce un efecto contrario (entradas 8 y 9 Tabla 3.2). Notar que la pérdida de selectividad al aumentar la temperatura se debe a la formación de glucosa por hidrólisis del alquilglucósido debido al agua generada durante la reacción de glucosidación.

Por lo tanto, de estos resultados se puede concluir que los sólidos con grupos sulfónicos podrían ser catalizadores adecuados en términos de actividad y selectividad para llevar a cabo la reacción de transacetalización entre metilglucósidos y alcoholes grasos bajo condiciones de reacción optimizadas.

### **3.2.2. Estudio de la reacción de metanólisis de la celulosa**

Teniendo en cuenta los resultados anteriores se procedió a estudiar la obtención de  $\alpha,\beta$ -metilglucósidos ( $\alpha$ MGP y  $\beta$ MGP) de un modo directo a partir de celulosa y metanol empleando catalizadores ácidos sólidos. Además, a modo comparativo, la reacción también se llevó a cabo con los catalizadores homogéneos  $H_2SO_4$  y  $H_3PW_{12}O_{40}$ . A destacar que en todas las experiencias, levulinato de metilo (LM) fue el principal subproducto detectado mientras que otros subproductos como  $\alpha,\beta$ -metilcelobiosa ( $\alpha,\beta$ MCb), 5-(hidroximetil)furfural (HMF), metoximetilfurfural (MMF) y ácido levulínico (AL) fueron detectados a nivel de trazas. La formación de HMF y MMF es debida a la reacción de deshidratación de glucosa y metilglucósidos respectivamente, mientras que la aparición de AL y LM se debe a la posterior hidratación de HMF y MMF<sup>[87]</sup> tal y como se muestra en el Esquema 3.6.



**Esquema 3.6. Generación de los subproductos durante la reacción de metanólisis de la celulosa**

Los resultados de la Tabla 3.3 muestran que los catalizadores ácidos inorgánicos H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> (entradas 1 y 2) son los más activos para llevar a cabo la reacción de metanólisis de la celulosa. En concreto, H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> resulta ser más activo que el ácido sulfúrico ya que es capaz de convertir un 87% de celulosa con un rendimiento del 64% a metilglucósidos tras 0.5 horas de reacción. Estos resultados están de acuerdo con los resultados publicados por Shimizu y col.,<sup>[302]</sup> quienes también comprobaron que los heteropoliácidos poseen una mayor actividad hacia la hidrólisis de celulosa en comparación a los ácidos minerales. Este hecho se puede explicar por la mayor fortaleza de los centros ácidos Brønsted del heteropoliácido en comparación al H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Con respecto a los aluminosilicatos microporosos, ni la zeolita Beta ni la zeolita deslaminaada ITQ-2 (entradas 3 y 4, Tabla 3.3) son capaces de catalizar la transformación de celulosa probablemente debido a problemas de difusión de los reactivos hasta los centros ácidos, especialmente en el caso de la zeolita Beta.

Teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos por H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> (entrada 2, Tabla 3.3), se procedió a preparar el heteropoliácido de carácter heterogéneo H<sub>0.5</sub>Cs<sub>2.5</sub>W<sub>12</sub>PO<sub>40</sub>. Sin embargo, los resultados obtenidos con este catalizador (entrada 5) resultaron ser semejantes a los obtenidos con las zeolitas probablemente debido a

la menor accesibilidad a los centros ácidos Brønsted en comparación a su homólogo líquido.

**Tabla 3.3: Resultados obtenidos en la reacción de metanólisis de la celulosa empleando diferentes catalizadores ácidos<sup>(a)</sup>**

N	Catalizador	Tiempo (h)	Acidez <sup>(b)</sup> (meqH <sup>+</sup> ·g <sup>-1</sup> )	TON <sup>(c)</sup>	Conv. <sup>(d)</sup> (%)	αMGP <sup>(e)</sup> (%)	βMGP <sup>(e)</sup> (%)	LM <sup>(e)</sup> (%)	Sel. (%)
1	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> <sup>(f)</sup>	1	9.90	1.81	82	38	21	11	72
2	H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub> <sup>(f)</sup>	0.5	1.02	1.92	87	40	24	9	74
3	Beta	3	1.19	0.39	3	1	1	-	82
4	ITQ-2	3	1.04	1.04	7	4	2	-	85
5	H <sub>0.5</sub> CS <sub>2.5</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	3	0.15	11.32	11	7	4	-	89
6	Nafion SAC-13	3	0.13 (0.13)	32.05	27	14	9	2	85
7	Amberlyst-15	1	5.43 (5.43)	2.61	92	49	27	8	82
8	OG	3	1.53 (0.00)	6.25	62	32	19	5	93
9	OG-SO <sub>3</sub> H	3	1.94 (0.87)	4.06	51	30	17	6	92
10	C-SO <sub>3</sub> H	3	2.47 (0.72)	3.07	58	29	17	4	79
11	P-C-SO <sub>3</sub> H	1	3.89 (2.52)	2.85	82	38	22	11	76
12	MCM41-C-SO <sub>3</sub> H	3	2.02 (0.44)	3.53	47	25	14	3	83

<sup>(a)</sup> Condiciones de reacción: temperatura, 200 °C; catalizador, 100 mg; celulosa, 250 mg; metanol, 10 mL. <sup>(b)</sup> Acidez determinada mediante valoración, mientras que los valores entre paréntesis corresponden a la acidez debida a grupos sulfónicos y calculada mediante análisis elemental. <sup>(c)</sup> Determinada como los mmol de anhidroglucosa convertidos dividido por los mmol totales de centros ácidos Brønsted determinados mediante valoración. <sup>(d)</sup> Conversión de celulosa. <sup>(e)</sup> αMGP, βMGP y LM corresponden a α-metilglucopiranosido, β-metilglucopiranosido y levulinato de metilo respectivamente. <sup>(f)</sup> [H<sup>+</sup>] = 7.0 mmol·L<sup>-1</sup>.

Por otra parte, los catalizadores con grupos sulfónicos más accesibles como Nafion SAC-13 y Amberlyst 15 (entradas 6 y 7, Tabla 3.3) mostraron una mayor actividad, principalmente en el caso de Amberlyst 15. No obstante, es interesante destacar que Nafion SAC-13 presenta el TON más alto (calculado como mmoles de anhidroglucosa convertidos por mmol de centros ácidos), por lo que su menor actividad en comparación a A15 podría atribuirse a su menor concentración centros activos, además de a la posible obstrucción de los centros activos por la adsorción de reactivos y/o productos. Este hecho refuerza la teoría de que una mayor accesibilidad

a los centros ácidos, así como una mayor fuerza de los mismos parece ser crucial para llevar a cabo esta reacción.

Teniendo en cuenta los excelentes resultados publicados precisamente en la hidrólisis de celulosa utilizando catalizadores de carbono sulfonados,<sup>[297,324,325,328]</sup> se procedió a estudiar la metanólisis de la celulosa empleando diferentes tipos de catalizadores de carbono: óxido de grafeno (OG), óxido de grafeno sulfonado (OG-SO<sub>3</sub>H), carbón sulfonado (C-SO<sub>3</sub>H), carbón sulfonado soportado sobre el polímero Amberlite XAD1180 (P-C-SO<sub>3</sub>H) y carbón sulfonado soportado sobre la matriz mesoporosa de sílice MCM-41 (MCM-41-C-SO<sub>3</sub>H). Tal y como se observa en la Tabla 3.3 (entradas 8-12), todos los catalizadores mostraron una alta actividad (ver valores de TON), lo cual puede ser atribuido a la afinidad de los materiales carbonáceos por moléculas hidrófilas, lo cual facilitaría la interacción entre los grupos -SO<sub>3</sub>H, las moléculas de MeOH y las cadenas de celulosa en disolución<sup>[329]</sup>

#### 3.2.2.1. Reutilización de los catalizadores más activos

Teniendo en cuenta que en este proceso se utiliza una cantidad de catalizador relativamente alta, resulta imprescindible el empleo de un catalizador estable que pueda ser reutilizado en varios ciclos consecutivos. Por ello, para seleccionar el catalizador más estable se realizó el estudio del reuso de los catalizadores más activos en la conversión de la celulosa en metilglucósidos. Para ello, al finalizar cada ciclo, la celulosa sin reaccionar y el catalizador se separaron del medio de reacción y tras reposición de la celulosa previamente convertida (calculada por la diferencia de peso entre el inicio y el final de la reacción) y la adición de otros 10 mL de metanol, la reacción se volvió a llevar a cabo en las mismas condiciones de reacción.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.4, donde se puede observar como cuando la resina polimérica A15 es reutilizada (entrada 1), la disminución de su actividad fue bastante acusada, lo cual se puede atribuir a su baja estabilidad a altas temperaturas. El mismo comportamiento fue observado para el catalizador P-C-SO<sub>3</sub>H (entrada 5), lo cual refuerza la teoría anterior, ya que este también posee una matriz polimérica en su estructura. Del mismo modo, el catalizador OG (entrada 2) también redujo considerablemente su actividad quizás por el hecho de que a altas

temperaturas este tipo de materiales sufren la descomposición de sus diferentes grupos oxigenados (grupos epoxi, -OH y -COOH).<sup>[330,331]</sup> Por otro lado, la reutilización de los catalizadores OG-SO<sub>3</sub>H, C-SO<sub>3</sub>H y MCM-41-C-SO<sub>3</sub>H (entradas 3, 4 y 6) condujo a resultados similares, lo cual parece indicar que los grupos sulfónicos presentes en estos materiales poseen una mayor estabilidad en estos catalizadores.

**Tabla 3.4: Resultados obtenidos en la reacción de metanólisis de la celulosa empleando diferentes catalizadores ácidos en dos ciclos consecutivos<sup>(a)</sup>**

N	Catalizador	Tiempo (h)	Acidez <sup>(b)</sup> (meqH <sup>+</sup> ·g <sup>-1</sup> )	Conv. <sup>(c),(e)</sup> (%)	αβMGP <sup>(d),(e)</sup> (%)	LM <sup>(d),(e)</sup> (%)	Sel. <sup>(e)</sup> (%)
1	A15	1	5.4 (5.4)	29 (92)	20 (76)	4 (8)	69 (82)
2	OG	3	1.5 (1.2)	22 (62)	17 (51)	2 (5)	77 (93)
3	OG-SO <sub>3</sub> H	3	1.9 (1.6)	45 (51)	39 (47)	3 (6)	86 (92)
4	C-SO <sub>3</sub> H	3	2.5 (2.4)	55 (58)	43 (46)	4 (4)	78 (79)
5	P-C-SO <sub>3</sub> H	1	3.9	15 (22)	11 (60)	2 (11)	73 (76)
6	MCM-41-C-SO <sub>3</sub> H	3	2.0 (1.9)	43 (47)	35 (39)	4 (3)	80 (83)

<sup>(a)</sup> Condiciones de reacción: temperatura, 200 °C; catalizador, 100 mg; celulosa, 250 mg; metanol, 10 mL. Durante el segundo uso, la reacción fue llevada a cabo bajo las mismas condiciones tras reponer la cantidad de celulosa transformada y añadiendo otros 10 mL de metanol. <sup>(b)</sup> Acidez determinada mediante valoración, mientras que los valores entre paréntesis corresponden a la acidez obtenida del mismo modo tras la utilización del catalizador. <sup>(c)</sup> Conversión de celulosa. <sup>(d)</sup> αβMGP y LM corresponden a α,β-metilglucopiranosidos y levulinato de metilo respectivamente. <sup>(e)</sup> Valores entre paréntesis corresponden a los resultados obtenidos durante el primer uso del catalizador.

Para profundizar en el estudio de la estabilidad del catalizador, la reacción de metanólisis de la celulosa se llevó a cabo hasta un total de 4 usos empleando los catalizadores C-SO<sub>3</sub>H y su homólogo MCM-41-C-SO<sub>3</sub>H con estructura mesoporosa y de mayor área superficial (667 m<sup>2</sup>·g<sup>-1</sup>) con objeto de comprobar si el soporte silíceo podía contribuir a mejorar la estabilidad tal y como ha sido descrito en la literatura.<sup>[332-334]</sup>

Los resultados presentados en la Figura 3.2 muestran como con ambos catalizadores se produce una gradual desactivación. Sin embargo, cuando se analizó el contenido de azufre después del cuarto uso, se observó que el porcentaje de azufre del catalizador C-SO<sub>3</sub>H había descendido desde el 2.3 % hasta el 1.4 % en peso, mientras que en el caso del catalizador MCM-41-C-SO<sub>3</sub>H el contenido en azufre se mantuvo en mayor medida, 1.5 y 1.3 % en peso antes de usar y tras cuatro usos respectivamente.

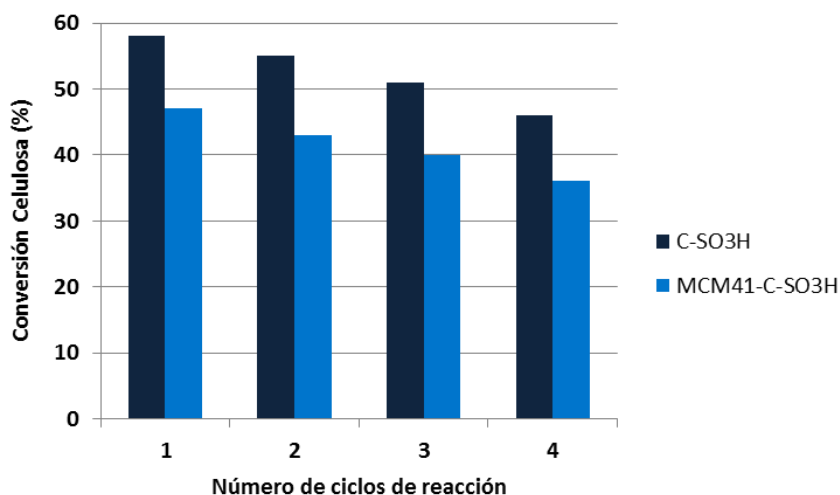


Figura 3.2. Evolución de la actividad de los catalizadores C-SO<sub>3</sub>H y MCM-41-C-SO<sub>3</sub>H tras sucesivos ciclos de reacción de metanólisis de la celulosa. Cond. Reacción: tiempo, 3h; temperatura, 200 °C; C-SO<sub>3</sub>H, 100 mg; celulosa, 250 mg; metanol, 10 mL. Cada reúso fue realizado bajo las mismas condiciones de reacción tras reposición de la celulosa reaccionada y adición de 10 mL de metanol

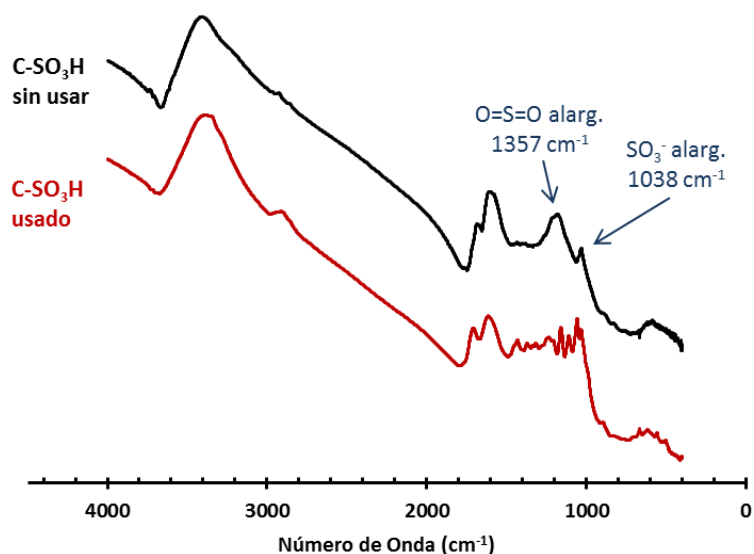


Figura 3.3. Espectro de infrarrojo del catalizador C-SO<sub>3</sub>H sin usar y tras su uso en la reacción de metanólisis de la celulosa. Condiciones de reacción: tiempo, 3h; temperatura, 200 °C; C-SO<sub>3</sub>H, 100 mg; celulosa, 250 mg; metanol, 10 mL. Cada reúso fue realizado bajo las mismas condiciones de reacción tras reposición de la celulosa reaccionada y la adición de otros 10 mL de metanol.



Además, en el espectro FTIR del catalizador C-SO<sub>3</sub>H representado en la Figura 3.3 se observa cómo tras cuatro usos se produce una considerable disminución de intensidad de las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de los grupos sulfónicos a ~1038 (alargamiento SO<sub>3</sub><sup>-</sup>) y ~1357 cm<sup>-1</sup> (alargamiento O=S=O en -SO<sub>3</sub>H), mientras que el espectro de FTIR del catalizador MCM-41-C-SO<sub>3</sub>H no mostró variaciones conllevó variaciones considerables en estas bandas de adsorción (ver Figura 3.4).

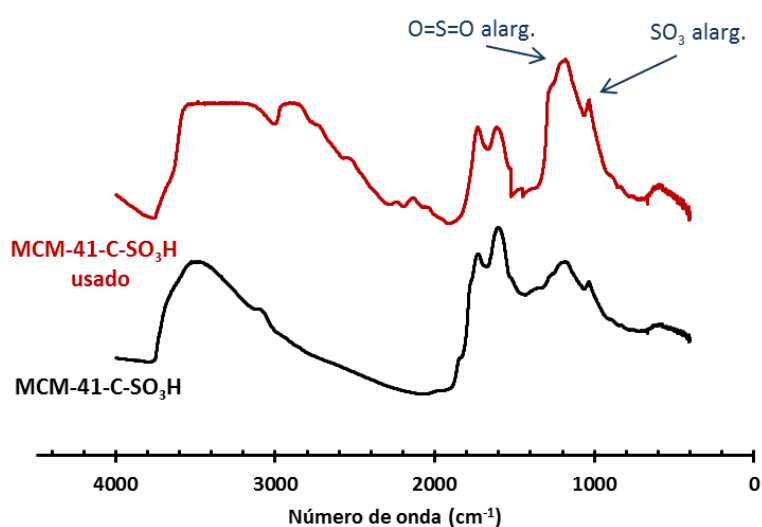


Figura 3.4. Espectro de infrarrojo del catalizador MCM-41-C-SO<sub>3</sub>H sin usar y tras su uso en la reacción de metanólisis de la celulosa. Condiciones de reacción: tiempo, 3h; temperatura, 200 °C; MCM-41-C-SO<sub>3</sub>H, 100 mg; celulosa, 250 mg; metanol, 10 mL. Cada reuso fue realizado bajo las mismas condiciones de reacción tras reposición de la celulosa reaccionada y la adición de otros 10 mL de metanol.

Estos estudios muestran que la pérdida de actividad del catalizador MCM-41-C-SO<sub>3</sub>H no debe ser atribuida a la pérdida de grupos sulfónicos, sino que probablemente la pérdida de actividad debe estar causada por la adsorción de materia orgánica sobre la superficie del catalizador, con el consiguiente bloqueo de los centros activos. Con el fin de eliminar la materia orgánica, tras los cuatro ciclos de reacción, el catalizador fue sometido a un tratamiento de calcinación a alta temperatura. Cuando la reacción se llevó a cabo con el catalizador calcinado se apreció una ligera mejora en su actividad, aunque no se logró recuperar completamente su actividad inicial (conversión de celulosa de 41% en lugar del 49% inicial), lo que fue atribuido a la pérdida de grupos

sulfónicos durante el proceso de calcinación. De hecho, el análisis elemental del catalizador calcinado mostró que durante el tratamiento de calcinación se produce un descenso del porcentaje de azufre desde el 1.31 hasta el 0.97 %.

Considerando los resultados presentados hasta el momento y teniendo en cuenta que la preparación del catalizador C-SO<sub>3</sub>H es más sencilla y económica, continuamos el estudio con este catalizador.

### 3.2.2.2. Influencia del contenido de grupos sulfónicos del catalizador C-SO<sub>3</sub>H

Para evaluar la importancia de la concentración de centros ácidos sulfónicos sobre el catalizador para llevar a cabo la reacción de metanólisis de la celulosa, la reacción se llevó a cabo utilizando diversos catalizadores C-SO<sub>3</sub>H con diferente contenido de S. Para conseguir catalizadores con diferente contenido de S, el proceso de sulfonación del material carbonáceo con ácido sulfúrico se realizó a diferentes tiempos de tratamiento. Se prepararon así tres catalizadores C-SO<sub>3</sub>H con diferente contenido de S y en la Tabla 3.5 se presentan los resultados obtenidos en la metanólisis de la celulosa llevada a cabo con cada uno de estos catalizadores.

**Tabla 3.5: Resultados obtenidos en la reacción de metanólisis de la celulosa empleando catalizadores C-SO<sub>3</sub>H de diferente concentración de S<sup>(a)</sup>**

Entrada	S (%)	Acidez <sup>(b)</sup> (meqH <sup>+</sup> ·g <sup>-1</sup> )	Conv. <sup>(c)</sup> (%)	αMGP <sup>(d)</sup> (%)	βMGP <sup>(d)</sup> (%)	LM <sup>(d)</sup> (%)	Sel. (%)
1	1.83	1.78 (0.57)	48	27	16	3	89
2	2.30	2.47 (0.72)	58	29	17	4	79
3	3.55	2.89 (1.11)	63	33	20	7	84

<sup>(a)</sup> Condiciones de reacción: temperatura, 200 °C; tiempo, 3h; C-SO<sub>3</sub>H, 100 mg; celulosa, 250 mg; metanol, 10 mL. <sup>(b)</sup> Acidez determinada mediante valoración, mientras que los valores entre paréntesis corresponden a la acidez correspondiente a los grupos sulfónicos y calculada mediante análisis elemental. <sup>(c)</sup> Determinada como los mmol de anhidroglucosa convertidos dividido por los mmol totales de centros ácidos Brønsted. <sup>(d)</sup> αMGP, βMGP y LM corresponden a α-metilglucopiranosido, β-metilglucopiranosido y levulinato de metilo respectivamente.

De estos resultados se puede deducir que la conversión de la celulosa aumenta a medida que el número de grupos sulfónicos sobre el material carbonáceo se incrementa. No obstante, el aumento de centros ácidos conlleva un aumento en la formación del subproducto levulinato de metilo. Por lo tanto, con objeto de conseguir un compromiso entre actividad y selectividad para maximizar así el rendimiento de la reacción, se escogió el catalizador C-SO<sub>3</sub>H con un contenido del 2.3% de S como catalizador óptimo.

### 3.2.2.3. Influencia de la temperatura

Tras haber seleccionado el catalizador C-SO<sub>3</sub>H (2.3% S) como catalizador óptimo para llevar a cabo la etapa de la metanólisis de la celulosa, se prosiguió con la optimización de las condiciones de la reacción llevando a cabo un estudio de la influencia de la temperatura (Tabla 3.6).

**Tabla 3.6: Resultados obtenidos en la reacción de metanólisis de la celulosa bajo diferentes temperaturas y utilizando C-SO<sub>3</sub>H como catalizador<sup>(a)</sup>**

Entrada	Temperatura (°C)	Conv. (%)	αMGP <sup>(b)</sup> (%)	βMGP <sup>(b)</sup> (%)	LM <sup>(b)</sup> (%)	Sel. (%)
1	160	18	10	6	1	89
2 <sup>(c)</sup>	160	24	13	8	2	87
3	180	37	20	12	3	86
4	200	58	29	17	4	79
5	220	70	33	19	9	74

<sup>(a)</sup> Condiciones de reacción: tiempo, 3h; C-SO<sub>3</sub>H, 100 mg; celulosa, 250 mg; metanol, 10 mL. <sup>(b)</sup> αMGP, βMGP y LM corresponden a α-metilglucopiranosido, β-metilglucopiranosido y levulinato de metilo respectivamente. <sup>(c)</sup> Reacción llevada a cabo con la cantidad duplicada de catalizador.

Los resultados muestran como un aumento de temperatura conlleva una disminución de la selectividad. Del mismo modo, también se observa como temperaturas bajas provocan una considerable disminución en el rendimiento del producto, incluso trabajando con el doble de cantidad del catalizador (ver entrada 2, Tabla 3.6). Por ello, con el fin de trabajar a una temperatura donde se mantenga una actividad y selectividad adecuada, se escogió la temperatura de 200 °C como la temperatura óptima.

### 3.3. Proceso multietapa para producir alquilglucósidos de cadena larga a partir de celulosa empleando C-SO<sub>3</sub>H como catalizador

Una vez estudiadas por separado tanto la etapa de transacetalización entre  $\alpha$ -metilglucósidos y n-octanol, como la etapa de metanólisis de celulosa, se llevó a continuación la síntesis de alquilglucósidos con propiedades surfactantes a través de un proceso multietapa en un único reactor y empleando C-SO<sub>3</sub>H como único catalizador. Para lograr este objetivo se estudiaron diferentes estrategias: en primer lugar se llevó a cabo la transformación de celulosa en  $\alpha,\beta$ -octilglucósidos reproduciendo las condiciones optimizadas de la etapa de la metanólisis pero en presencia del alcohol graso n-octanol (estrategia A). La reacción se llevó a cabo en primer lugar con una relación molar octanol:metanol de 1:3 y los resultados se encuentran detallados en la entrada 1 de la Tabla 3.7, donde se puede observar cómo, aunque la conversión de celulosa es prácticamente completa, el rendimiento de  $\alpha,\beta$ -octilglucósidos es bastante bajo tras 8 horas de reacción. Por otra parte, cuando se utilizó un exceso de alcohol graso con una relación molar octanol/metanol igual a 3 (entrada 2), se logró aumentar ligeramente el rendimiento de  $\alpha,\beta$ -octilglucósidos aunque el valor sigue siendo demasiado bajo. Además, se observó la formación de octil levulinato (OL) como principal subproducto, el cual puede provenir de la transesterificación del metil levulinato con octanol y/o de la transformación del octilglucósido de un modo similar al presentado en el Esquema 3.3, en el cual mediante un proceso en dos etapas el octilglucósido puede ser transformado en OL a través de una primera etapa de deshidratación a octiloximetilfurfural cuya posterior hidratación genera octil levulinato y formiato de octilo. El hecho de que solo se detecte formiato de octilo en el medio de reacción a nivel de trazas parece indicar que la formación de OL proviene principalmente de la transesterificación del metil levulinato.

Debido a los bajos rendimientos obtenidos con esta estrategia, se procedió a estudiar una segunda estrategia en dos etapas, en donde en primer lugar se realiza la metanólisis de la celulosa y en una segunda etapa se añade el alcohol graso y se realiza la transacetalización (estrategia B). Las entradas 3 y 4 de la Tabla 3.7 muestran

los resultados obtenidos siguiendo esta metodología, y tal y como se puede comprobar, la mayor conversión de celulosa se alcanzó prolongando el tiempo de reacción hasta las 12 horas. Sin embargo, el aumento del tiempo de reacción también generó un aumento en la formación de subproductos, fundamentalmente del levulinato de octilo.

**Tabla 3.7: Resultados de las diferentes estrategias desarrolladas para llevar a cabo la síntesis de  $\alpha,\beta$ -octil glucopiranosidos a partir de celulosa**

N	Estrategia	Etapa Metanólisis				Etapa Transacetalización			
		Tiempo (h)	Conv. <sup>(b)</sup> (%)	$\alpha\beta$ MGP <sup>(a)</sup> (%)	LM <sup>(a)</sup> (%)	Tiempo (h)	Conv. <sup>(c)</sup> (%)	$\alpha\beta$ OGP <sup>(a)</sup> (%)	LO <sup>(a)</sup> (%)
1	A <sup>(d)</sup>	8	93	51	14	-	-	16	3
2	A <sup>(e)</sup>	8	87	36	6	-	-	26	8
3	B <sup>(f)</sup>	3	58	46	4	4	90	41	2
4	B <sup>(f)</sup>	12	97	72	17	4	88	59	13
5	C <sup>(g)</sup>	3x3	97	84	6	4	94	73	5

<sup>(a)</sup>  $\alpha\beta$ MGP, LM,  $\alpha\beta$ OGP y LO corresponden a  $\alpha,\beta$ -metilglucósidos, levulinato de metilo,  $\alpha,\beta$ -octilglucósidos y levulinato de octilo respectivamente. <sup>(b)</sup> Conversión de celulosa. <sup>(c)</sup> Conversión de  $\alpha\beta$ MGP. <sup>(d)</sup> Condiciones de reacción: temperatura, 200 °C; C-SO<sub>3</sub>H, 100 mg; celulosa, 250 mg; metanol, 7.5 mL; n-octanol, 2.5 mL. <sup>(e)</sup> Condiciones de reacción: temperatura, 200 °C; C-SO<sub>3</sub>H, 100 mg; celulosa, 250 mg; metanol, 2.5 mL; n-octanol, 7.5 mL. <sup>(f)</sup> Condiciones de reacción: 1ª etapa, temperatura, 200 °C; C-SO<sub>3</sub>H, 100 mg; celulosa, 250 mg y metanol, 10 mL. 2ª etapa, temperatura, 120 °C; n-octanol, 3000 mg; Continuo burbujeo de N<sub>2</sub>. <sup>(g)</sup> Condiciones de reacción: 1ª etapa, temperatura, 200 °C; C-SO<sub>3</sub>H, 100 mg; celulosa, 250 mg y metanol, 10 mL. Tras 3 horas de reacción, el catalizador junto con la celulosa no transformada son recogidos por filtración y llevados a reaccionar de nuevo tras adición de otros 10 mL de metanol. Este proceso es repetido 3 veces. 2ª etapa, temperatura, 120 °C; n-octanol, 3000 mg; Continuo burbujeo de N<sub>2</sub>.

Finalmente, con el fin de intentar mejorar estos resultados se estudió una tercera estrategia (estrategia C). Con el objetivo de reducir la generación de subproductos procedentes de reacciones de degradación de los  $\alpha,\beta$ -metilglucósidos, los cuáles se ven favorecidos a mayores tiempos de reacción, la metanólisis de la celulosa se llevó a cabo recirculando la celulosa no convertida mediante 3 ciclos consecutivos de tres horas. Con este fin, tras cada ciclo el catalizador junto a la celulosa no transformada se recogieron por filtración y se sometió de nuevo a

reacción tras la adición de otros 10 mL de metanol. Una vez finalizado este proceso, la conversión de la celulosa fue prácticamente cuantitativa (97% de conversión, entrada 5). Los filtrados conteniendo el metilglucósido junto con el catalizador se recurrieron en un mismo sistema de reacción, se añadió el octanol y la etapa de transacetalización se llevó a cabo a 120 °C bajo flujo de N<sub>2</sub> para retirar el exceso de metanol. Con esta estrategia, tal y como se puede comprobar en la entrada 5 de la Tabla 3.7, se logró tanto un aumento del rendimiento del tensoactivo (73%) como una considerable de disminución de subproductos. Adicionalmente esta estrategia se utilizó para llevar a cabo la síntesis de  $\alpha,\beta$ -decilglucósidos ( $\alpha,\beta$ -DGP) usando n-decanol como alcohol graso bajo las mismas condiciones de reacción alcanzándose rendimientos similares del alquilglucósido correspondiente.

Para comprobar la capacidad tensoactiva de los surfactantes obtenidos tanto con octanol como con decanol, se realizaron medidas de tensión superficial en disoluciones acuosas y a diferentes concentraciones para poder determinar el valor de concentración micelar crítica.

**Tabla 3.8: Propiedades tensoactivas de los productos surfactantes obtenidos a partir de celulosa**

Entrada	Surfactante	cmc <sup>(a)</sup> (g·L <sup>-1</sup> )	$\gamma_{\text{surf-cmc}}$ <sup>(b)</sup> (mN·m <sup>-1</sup> )
1	$\alpha,\beta$ -OGP + $\alpha,\beta$ -octiloligosacáridos	5.70	31.68
2	$\beta$ -OGP patrón	6.07	33.71
3	$\alpha,\beta$ -DGP + $\alpha,\beta$ -deciloligosacáridos	0.76	25.09
4	$\beta$ -DGP patrón	0.82	27.34

<sup>(a)</sup> Concentración micelar crítica (cmc) fue calculada a temperatura ambiente mediante representación gráfica de la tensión superficial frente a la concentración de surfactante. <sup>(b)</sup> Valor de tensión superficial calculado a la cmc mediante el método de la gota colgante.

En la Tabla 3.8 se muestran los valores de tensión superficial obtenidos bajo concentración micelar crítica de los crudos de reacción tras eliminación del exceso del alcohol graso, y se comparan con los compuestos puros  $\beta$ -octil glucopiranosido y  $\beta$ -decil glucopiranosido. Tal y como se puede observar, los crudos de reacción obtenidos a través de la estrategia C presentan valores similares a sus homólogos puros, por lo

que poseen un gran potencial para su utilización directa como surfactantes sin necesidad de una etapa posterior de purificación de los alquilglucósidos

### 3.4. Estabilidad del catalizador C-SO<sub>3</sub>H

Con el fin de comprobar la estabilidad del catalizador C-SO<sub>3</sub>H para llevar a cabo la síntesis completa de  $\alpha,\beta$ -octilglucósidos a partir de celulosa siguiendo las condiciones tanto de la estrategia B (conversión completa de la celulosa alargando el tiempo de reacción y posterior adición de n-octanol) como de la estrategia C (conversión completa de celulosa llevando la primera etapa en sucesivos ciclos de 3 horas para añadir n-octanol a posteriori) explicadas en el apartado anterior.

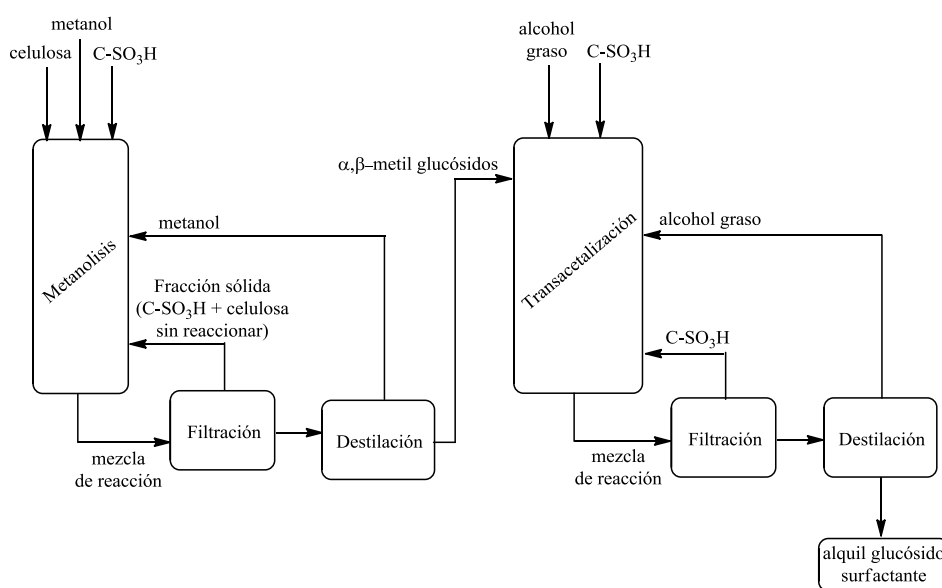
**Tabla 3.9: Resultados obtenidos cuando el catalizador C-SO<sub>3</sub>H es reutilizado en la conversión completa de celulosa en  $\alpha,\beta$ -octilglucósidos mediante dos estrategias diferentes**

Estrategia	Etapa Metanólisis				Etapa Transacetalización			
	Tiempo (h)	Conv. <sup>(b)</sup> (%)	$\alpha\beta$ MGP <sup>(a)</sup> (%)	LM <sup>(a)</sup> (%)	Tiempo (h)	Conv. <sup>(c)</sup> (%)	$\alpha\beta$ OGP <sup>(a)</sup> (%)	LO <sup>(a)</sup> (%)
B, 1 <sup>er</sup> uso <sup>(d)</sup>	12	97	72	17	4	88	59	13
B, 2 <sup>o</sup> uso <sup>(d)</sup>	24	83	58	19	4	83	51	13
C, 1 <sup>er</sup> uso <sup>(e)</sup>	3x3	97	84	6	4	94	73	4
C, 2 <sup>o</sup> uso <sup>(e)</sup>	4x3	93	81	9	4	88	67	6

<sup>(a)</sup>  $\alpha\beta$ MGP, LM,  $\alpha\beta$ OGP y LO corresponden a  $\alpha,\beta$ -metilglucósidos, levulinato de metilo,  $\alpha,\beta$ -octilglucósidos y levulinato de octilo respectivamente. <sup>(b)</sup> Conversión de celulosa. <sup>(c)</sup> Conversión de  $\alpha\beta$ MGP. <sup>(d)</sup> Condiciones de reacción: 1<sup>a</sup> etapa, temperatura, 200 °C; C-SO<sub>3</sub>H, 100 mg; celulosa, 250 mg y metanol, 10 mL. 2<sup>a</sup> etapa, temperatura, 120 °C; n-octanol, 3000 mg; Continuo burbujeo de N<sub>2</sub>. <sup>(e)</sup> Condiciones de reacción: 1<sup>a</sup> etapa, temperatura, 200 °C; C-SO<sub>3</sub>H, 100 mg; celulosa, 250 mg y metanol, 10 mL. Tras 3 horas de reacción, el catalizador junto con la celulosa no transformada son recogidos por filtración y llevados a reaccionar de nuevo tras adición de otros 10 mL de metanol. Este proceso es repetido 3 veces. 2<sup>a</sup> etapa, temperatura, 120 °C; n-octanol, 3000 mg; Continuo burbujeo de N<sub>2</sub>.

Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 3.9 donde se puede apreciar como con ambas estrategias el catalizador sufre una ligera pérdida de actividad, aunque cabe destacar que ésta es más acusada cuando se emplea la estrategia B ya que el rendimiento global de  $\alpha,\beta$ -octilglucósidos descendió desde el 59% hasta el 51%. Sin embargo, a través de la estrategia C, la caída de rendimiento tan sólo fue del

6% (desde el 73 al 67%). Estos resultados parecen indicar que empleando la estrategia B, es decir, prolongando el tiempo de reacción de la etapa de la metanólisis, se produce una mayor pérdida de centros sulfónicos del catalizador causada por estar más tiempo el catalizador  $C-SO_3H$  sometido a condiciones severas. De hecho, cuando se realizó el análisis elemental del contenido de S del catalizador tras haber sido reutilizado en ambos protocolos, se comprobó que la cantidad de azufre disminuyó desde el 2.30 hasta el 1.71 % (prolongando el tiempo de reacción) mientras que cuando la reacción fue realizada llevando a cabo la metanólisis de la celulosa en 3 ciclos de 3 horas cada uno (estrategia C), la pérdida de grupos sulfónicos fue menor ya que en este caso el contenido en azufre tan sólo disminuyó hasta el 1.98 %. Por lo tanto, teniendo en cuenta estos resultados, podemos concluir que el mejor protocolo para obtener alquilglucósidos con mayor selectividad y además, mantener en mayor medida la estabilidad del catalizador sulfonado  $C-SO_3H$  es llevar a cabo la etapa de metanólisis con recirculación de la celulosa en repetidos ciclos cortos. Dicha estrategia con posible utilidad práctica a nivel industrial se presenta en el Esquema 3.7.



**Esquema 3.7. Diagrama del proceso propuesto para la conversión de celulosa en alquilglucósidos con propiedades tensioactivas**



### **3.5. Conclusiones**

- El catalizador C-SO<sub>3</sub>H ha resultado ser el catalizador más activo y estable capaz de llevar a cabo la formación de alquilglucósidos con propiedades surfactantes a partir de celulosa mediante un proceso multiseccional catalizando en primer lugar la metanólisis de la celulosa, y en segundo lugar la transacetalización entre los metilglucósidos obtenidos y un alcohol graso.
- La reacción de transacetalización entre  $\alpha$ -metil glucopiranosido y n-octanol ha sido llevada a cabo utilizando una gran variedad de catalizadores ácidos como zeolitas, resinas ácidas o materiales carbonáceos sulfonados, obteniéndose excelentes resultados en todos los casos.
- Se ha demostrado que para llevar a cabo la metanólisis de la celulosa tanto la accesibilidad de los reactivos hasta los centros ácidos, como la fortaleza de los mismos resultan ser factores importantes, siendo los catalizadores que presentan grupos sulfónicos en su estructura los más activos.
- La síntesis de  $\alpha,\beta$ -metil glucopiranosidos a partir de la transformación de celulosa en medio metanol ha sido llevada a cabo con catalizadores sólidos sulfonados y óxido de grafeno con resultados similares a los obtenidos con los catalizadores homogéneos H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. y H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>.
- Los catalizadores Amberlyst-15 y óxido de grafeno pierden drásticamente su actividad al ser reutilizados en la metanólisis de la celulosa, mientras que el carbón sulfonado es mucho más estable.
- En la metanólisis de la celulosa se observa que el aumento de la concentración de grupos sulfónicos así como, el aumento de la temperatura de reacción induce a una mayor actividad del catalizador, aunque también se aumenta la formación de subproductos derivados de la degradación de los  $\alpha,\beta$ -metil glucósidos.
- La síntesis directa de  $\alpha,\beta$ -octilglucósidos a partir de celulosa en un solo reactor mediante la adición de metanol y octanol desde el inicio de la reacción no proporcionó rendimientos satisfactorios del tensoactivo. En cambio la síntesis llevada a cabo mediante un proceso multiseccional en el cual en una primera etapa se realiza la transformación completa de celulosa en metilglucósidos y a continuación se transacetalizan en una segunda etapa con un alcohol graso ha sido mucho más efectiva para la obtención de surfactantes. Particularmente cuando la metanólisis de la celulosa se realiza en ciclos cortos y se recircula el reactivo, se

obtienen los mejores rendimientos del surfactante a la vez que se preserva la actividad del catalizador.

- Las medidas de la capacidad tensoactiva de los crudos de reacción ha demostrado que estos poseen propiedades surfactantes similares a los alquiglucósidos puros.

### 3.6. Procedimientos experimentales

#### 3.6.1. Reactivos de partida y catalizadores empleados

Los reactivos:  $\alpha$ -microcelulosa,  $\alpha$ -metilglucopiranosido, n-octanol, n-decanol, metanol (grado HPLC) y heptano fueron suministrados por Sigma Aldrich, mientras que los disolventes fueron suministrados por Scharlab y el gas  $N_2$  fue suministrado por Abelló Linde.

En cuanto a los catalizadores,  $H_2SO_4$  conc.,  $H_3PW_{12}O_{40}$ , Nafion SAC-13 y Amberlyst 15 fueron comprados a Sigma Aldrich, la zeolita Beta (relación Si/Al = 13) fue adquirida a través de zeolitas PQ BV en su forma ácida y fue calcinada a  $580\text{ }^\circ\text{C}$  durante 3 horas antes de su uso, mientras que el resto fueron preparados tal y como se detalla a continuación:

*ITQ-2*: La zeolita deslaminada ITQ-2 se preparó mediante un proceso de expansión-exfoliación de su correspondiente estructura MWW inicial tal y como se describe en bibliografía.<sup>[49]</sup>

*C-SO<sub>3</sub>H*: El catalizador carbón sulfonado se preparó siguiendo la metodología publicada por Hara y col.<sup>[297]</sup> Así, 7 g carbón activo se introducen en 150 mL de ácido sulfúrico concentrado (> 97%) y se calientan a  $80\text{ }^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de  $N_2$ . Tras 15 horas, la mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente y entonces el material carbonáceo se recoge por filtración y se lava abundantemente con agua destilada caliente hasta que no se detectan iones sulfato en las agua de lavado. Finalmente, el catalizador se calienta a  $150\text{ }^\circ\text{C}$  y a vacío durante 2 horas antes de su utilización.

*Óxido de grafeno (OG)*: A partir de grafito y siguiendo el método de Hummers.<sup>[337]</sup> A una disolución de  $H_2SO_4$  concentrado (360 mL) se le añade grafito

(7.5 g) y  $\text{NaNO}_3$  (7.5 g), y la mezcla es enfriada a 0 °C en un baño de hielo. A continuación, se añade  $\text{KMnO}_4$  (45 g) lentamente en pequeñas dosis para que la temperatura de la mezcla no supere la temperatura de 20 °C. Una vez todo el  $\text{KMnO}_4$  ha sido todo añadido, la disolución se calienta a 35 °C y se mantiene bajo agitación durante 3 horas. Posteriormente, se añade lentamente  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 3% v/v (1.5 L). Después, la mezcla se deja en agitación 30 min más, y por último se centrifuga (3700 rpm durante 30 min) para separar mediante decantación la disolución sobrenadante. Esta operación es repetida añadiendo agua miliQ con el fin de lavar el material sólido hasta que el pH obtenido sea neutro.

*OG-SO<sub>3</sub>H*: La síntesis del óxido de grafeno sulfonado se realizó siguiendo la metodología descrita en bibliografía.<sup>[338]</sup> Para ello, 1 g de OG diluidos en 200 mL de agua miliQ en un vaso de precipitados de 500 mL se somete a un tratamiento de ultrasonidos durante 30 min. Posteriormente se ajusta el pH a ~ 9-10 mediante adición de la disolución  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 5% en peso. Después se añaden 200 mg de  $\text{NaBH}_4$  (5.2 mmol) a la mezcla de reacción a 80 °C durante 1 hora bajo fuerte agitación. Posteriormente, el óxido de grafeno reducido es recogido mediante centrifugación (3500 rpm durante 5 min) y es lavado 3 veces con agua miliQ (3 x 30 mL). A continuación, el óxido de grafeno obtenido se vuelve a dispersar en 100 mL de agua llevándolo de nuevo a ultrasonidos. Por otra parte, para llevar a cabo la sulfonación se prepara una sal de diazonio mediante reacción de 900 mg de ácido p-aminobenzenosulfónico (5 mmol) y 360 mg (5.2 mmol) de nitrito de sodio en 100 mL de agua y 10 g de disolución HCl 1M en un baño de hielo. Esta disolución de la sal de diazonio se añade al óxido de grafeno reducido y se dispersa bajo agitación constante en un baño de hielo durante 2.5 horas. Finalmente, el catalizador OG-SO<sub>3</sub>H es obtenido mediante centrifugación y lavado con abundante agua miliQ. Del mismo modo que en los casos anteriores, previo a su uso el catalizador se calienta a 150 °C y a vacío durante dos horas.

*H<sub>0.5</sub>Cs<sub>2.5</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>*: el heteropoliácido de Cs se preparó siguiendo la síntesis llevada a cabo por Okuhara y col.<sup>[339]</sup> tal y como se describe a continuación: 5.15 g de  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  se disuelven en 19.5 mL de agua miliQ y otra disolución acuosa formada por 0.63 g de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  en 15.6 mL de agua miliQ se va añadiendo lentamente a una velocidad de 1 mL·min<sup>-1</sup> bajo constante agitación. Posteriormente, el agua es lentamente evaporada mediante calentamiento a 40 °C hasta que se obtiene un

residuo sólido seco. Antes de reacción, el sólido se calcinó a 300 °C durante 3 h en aire.

*P-C-SO<sub>3</sub>H*: El catalizador compuesto por el polímero Amberlite XAD1180 (un copolímero de estireno/divinilbenceno poliaromático poroso) y el carbón sulfonado fue preparado siguiendo la metodología publicada por Mo y col.<sup>[335]</sup> Una disolución acuosa de glucosa (1.2 g de glucosa en 3 mL de agua miliQ) junto a una pequeña cantidad de ácido sulfúrico concentrado (0.2 g) se añade gota a gota al polímero previamente secado a vacío a 100 °C. A continuación, el sólido se seca a 300 °C durante 1 h bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Tras esto, el polímero es sulfonado empleando ácido sulfúrico concentrado (20 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> por cada g de sólido) bajo agitación constante a 160 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y durante 15 horas. Finalmente, la mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente, y el catalizador es recogido mediante filtración y lavado con abundante agua destilada caliente hasta que ya no se detectan iones sulfato en las agua de lavado. Previa a su utilización el catalizador fue secado a 100 °C a vacío durante 2 horas.

*MCM-41-C-SO<sub>3</sub>H*: Este material compuesto de sílice y carbono sulfonado se preparó siguiendo la síntesis llevada a cabo por Valle-Vigón y col.<sup>[340]</sup> en la cual una disolución acuosa de glucosa (1.2 g de glucosa en 3 mL de agua desionizada) en ácido sulfúrico concentrado (0.2 g) se adiciona gota a gota al material MCM-41 previamente secado a vacío a 100 °C. Después, el catalizador se seca a 100 °C durante toda la noche. Posteriormente se realiza la carbonización de la glucosa retenida en el material silíceo a una temperatura de 400 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y durante 15 h. Tras este proceso, el material cambia de color de blanco al negro. Finalmente, el sólido se vierte sobre ácido sulfúrico concentrado (20 mL por cada g de catalizador) y se calienta a 150 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 15 h para generar los grupos -SO<sub>3</sub>H sobre los anillos de carbono aromáticos. Tras enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, el catalizador se recoge mediante filtración y se lava con abundante agua destilada hasta que no se detectan iones sulfato en las aguas de disolución. Notar que MCM-41-C-SO<sub>3</sub>H fue activado a 150 °C y a vacío durante dos horas antes de su utilización.

### 3.6.2. Caracterización de los catalizadores

Para obtener información de las propiedades texturales de los materiales, la superficie específica de cada catalizador se determinó mediante la técnica de adsorción/desorción de nitrógeno a  $-195\text{ }^{\circ}\text{C}$  sobre muestras desgasificadas durante 18 horas a vacío ( $5 \cdot 10^{-2}$  mmHg) y a la temperatura adecuada en función de la naturaleza del catalizador, para que así a partir de las isotermas registradas y haciendo uso de la del modelo matemático de Brunauer-Emmet-Teller [BET]<sup>[153]</sup> poder calcular la superficie específica de cada catalizador, mientras que el volumen de microporo se obtuvo a partir del gráfico *t*-plot empleando el espesor estadístico de adsorbato de Harkins-Jura.<sup>[341]</sup> La cantidad de muestra utilizada para llevar a cabo estos análisis fue de aproximadamente 200 mg de muestra con un tamaño de *pellet* comprendido entre 0.25-0.8 mm, tratadas a vacío durante 12 horas antes de cada medida de adsorción en un equipo Micrometrics ASAP 2000.

**Tabla 3.10: Distribución de acidez de los diferentes catalizadores de carbono empleados**

Catalizador	Acidez (meqH <sup>+</sup> ·g <sup>-1</sup> )			
	Total <sup>(a)</sup>	-SO <sub>3</sub> H <sup>(b)</sup>	-COOH <sup>(c)</sup>	-OH <sup>(d)</sup>
C-SO <sub>3</sub> H (1)	2.47	0.72	1.01	0.74
C-SO <sub>3</sub> H (2)	2.18	0.57	1.03	0.78
C-SO <sub>3</sub> H (3)	2.89	1.11	1.06	0.72
OG	2.24	0.00	1.58	0.66
OG-SO <sub>3</sub> H	3.20	0.68	1.68	0.84

<sup>(a)</sup> Calculado mediante valoración con NaOH (0.01 M). <sup>(b)</sup> Calculado mediante análisis elemental. <sup>(c)</sup> Calculado mediante valoración con NaHCO<sub>3</sub> (0.01 M) tras descontar la cantidad de grupos -SO<sub>3</sub>H. <sup>(d)</sup> Calculado por diferencia entre el valor de la acidez total y la cantidad de grupos -SO<sub>3</sub>H y -COOH.

La acidez total se calculó mediante valoración con NaOH (0.01 M). Para ello, una cantidad conocida del catalizador se pone en contacto con una disolución acuosa de NaCl 1M con el fin de intercambiar los H<sup>+</sup> del catalizador por los Na<sup>+</sup> en disolución. Finalmente, tras 2 horas de agitación, al líquido resultante se le adiciona una gota de fenolftaleína y se valora con NaOH 0.01M empleando además, un pHmetro Crison GLP 21. Por otra parte, la acidez correspondiente a los grupos sulfónicos fue determinada a partir del % de azufre medido mediante análisis elemental con un equipo EA-1.108 CHNS Fisons y sulfanilamida como patrón. Adicionalmente, para caracterizar los catalizadores carbonáceos con grupos sulfónicos se realizó una

valoración con  $\text{NaHCO}_3$  0.01M siguiendo el mismo procedimiento anteriormente descrito. La cantidad de grupos  $-\text{COOH}$  se determinó por diferencia entre el valor obtenido y la cantidad de grupos  $-\text{SO}_3\text{H}$  obtenida mediante análisis elemental. Finalmente, la cantidad de grupos  $-\text{OH}$  fue determinada mediante diferencia entre al valor total de acidez, y la cantidad de grupos  $-\text{SO}_3\text{H}$  y  $-\text{COOH}$  (ver Tabla 3.10).

Además, el carbón sulfonado se caracterizó mediante espectroscopía de IR. En la Figura 3.5 se observa como el carbón antes y después del tratamiento de sulfonación presenta bandas de absorción alrededor de 1717 y 1605  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a vibraciones de flexión de los  $-\text{C}=\text{O}$  (carbonilo) y de los  $-\text{OH}$  (hidroxilo) respectivamente, y bandas alrededor de 3407 y 1605  $\text{cm}^{-1}$  que se pueden atribuir a vibraciones de alargamiento de los  $\text{C}-\text{OH}$  y de flexión de los  $-\text{OH}$ . En el catalizador sulfonado se observa además, bandas de absorción alrededor de 1038 (alargamiento de  $\text{SO}_3^-$ ) y 1357  $\text{cm}^{-1}$  (alargamiento de  $\text{O}=\text{S}=\text{O}$  en los grupos  $-\text{SO}_3\text{H}$ ). Para la realización de estos espectros, cada muestra de catalizador fue pastillada y a continuación analizada en un espectrofotómetro Nicolet 750 utilizando pellets de KBr calcinado y deshidratado en la región de 3800 a 400  $\text{cm}^{-1}$  con una resolución de 4  $\text{cm}^{-1}$  por acumulación de 40 scans, a 150, 250 y 350  $^\circ\text{C}$  utilizando piridina como molécula sonda.

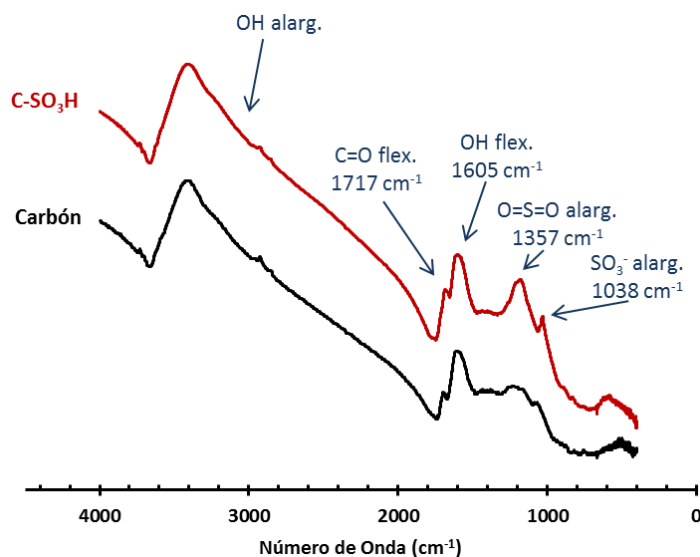


Figura 3.5. Espectros de IR del material carbón activo antes y después de añadirle grupos sulfónicos

El porcentaje de Cs en el heteropoliácido sólido ( $H_{0.5}Cs_{2.5}PW_{12}O_{40}$ ) se determinó mediante el análisis por ICP (mediante un equipo SPECTRAA-10 plus Varian) de la disolución acuosa resultante al agitar una cantidad conocida del sólido en una solución acuosa de NaOH 0.1M.

### **3.6.3. Seguimiento e identificación de los compuestos obtenidos**

Los productos de reacción se determinaron mediante la combinación de las técnicas de espectroscopía RMN, cromatografía HPLC y cromatografía GC. En concreto los metilglucósidos, alcoholes y la mayor parte de los productos de reacción fueron cuantificados mediante  $^1H$ -RMN (300 MHz Bruker Avance) y DMSO- $d_6$  como disolvente, mientras que los octilglucósidos fueron cuantificados por HPLC diluyendo las muestras en  $H_2O$  miliQ y acidificándola previamente con una disolución  $H_2SO_4$  acuoso 1.4 M. Este análisis se llevó a cabo mediante el uso de una columna 87H Coregel (Waters 1.525 Binary Pump HPLC, volumen de inyección = 10 mL, temperatura de columna = 70 °C, eluyente =  $H_2SO_4$  4 mM, caudal = 0.7 mL·min $^{-1}$ ) y un detector de índice de refracción (Waters 2410). Finalmente, los octil oligoglucósidos se cuantificaron mediante análisis de GC tras sililación de las muestras con N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida en piridina empleando un cromatógrafo Varian CP-3800 [inyección en columna, volumen de inyección = 0.6  $\mu$ L, columna Varian Select Biodiesel de glicéridos con el siguiente programa de temperatura: 50 °C (1 min), 50-180 °C (15 °C·min $^{-1}$ ), 180-230 °C (7 °C·min $^{-1}$ ), 230-370 °C (10 °C·min $^{-1}$ ), 370 °C (5 min), gas portador:  $N_2$ , flujo = 2.5 min $^{-1}$ , detector de ionización de llama]. La purificación de los productos se llevó a cabo mediante extracción líquido-líquido con  $H_2O$  y heptano.

La cantidad de materia orgánica presente en el catalizador después de cada reacción, así como el porcentaje de centros ácidos perdidos tras cada uso se realizó mediante análisis elemental. Para ello se utilizó un equipo EA-1.108 CHNS Fisons empleando sulfanilamida como patrón. Adicionalmente, mediante análisis termogravimétrico (TGA) se estudiaron los cambios másicos sufridos por el catalizador durante el calentamiento a temperatura y velocidad programada. Para ello, los análisis se efectuaron entre 20 y 800 °C en un equipo Metler Toledo TGA/SDTA851e utilizando entre 5 y 10 mg de muestra a 10 °C·min $^{-1}$  y un flujo de aire de 20 mL·min $^{-1}$ .

El valor de la tensión superficial de los crudos de reacción obtenidos en la transformación de celulosa,  $\alpha,\beta$ -octilglucopiranosido/  $\alpha,\beta$ -octiloligosacáridos y  $\alpha,\beta$ -decilglucopiranosido/ $\alpha,\beta$ -deciloligosacáridos previa eliminación del alcohol graso en exceso por destilación fue determinada a concentraciones de  $4\text{-}8\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  y  $0.5\text{-}2.0\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  respectivamente a temperatura ambiente mediante el método de gota colgante (Pendant drop method), y utilizando disoluciones  $\beta$ -octilglucopiranosido y  $\beta$ -octilglucopiranosido comerciales a modo comparativo. El equipo utilizado fue OCA-20 Contact Angle System de DataPhysics Instruments GmbH con un software SCA20. El perfil de gota se analizó por medio de una cámara de vídeo y fue procesado mediante el software para obtener el correspondiente valor de tensión superficial.

#### **3.6.4. Descripción de un experimento general**

##### *3.6.4.1. Reacción de transacetalización entre $\alpha$ -metilglucósido y n-octanol*

Para llevar a cabo el estudio del proceso de transacetalización se hizo reaccionar  $\alpha$ -metilglucósido (300 mg, 1.54 mmol, 1 equivalente) con n-octanol (3,000 mg, 23 mmol, 15 equivalentes) y el catalizador ácido correspondiente (100 mg) a una temperatura de  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$  bajo constante agitación magnética mientras que el metanol generado durante la reacción fue desplazado mediante destilación con la ayuda de un sistema de Dean Stark y burbujeando  $\text{N}_2$  en la mezcla de reacción.

##### *3.6.4.2. Reacción de metanólisis de la celulosa*

La síntesis de  $\alpha,\beta$ -metilglucósidos a partir de celulosa se llevó a cabo en un autoclave de 15 mL de acero (Autoclave Engineers) donde se introdujo  $\alpha$ -microcelulosa (250 mg, 1.55 mmol calculado como anhidroglucosa  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5$ ) y el catalizador correspondiente (100 mg). A continuación tras añadir metanol (10 mL) y presurizar el sistema con  $\text{N}_2$  (30 bar), la mezcla de reacción fue calentada hasta  $200\text{ }^{\circ}\text{C}$  (rampa:  $8\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ ) y mantenida a esta temperatura durante el tiempo de reacción deseado. El montaje experimental se muestra en la Imagen 3.1.

Al finalizar la reacción, el crudo de reacción fue filtrado con lo que la celulosa no transformada junto con el catalizador heterogéneo fueron separados de la mezcla de reacción. Esta fracción sólida fue pesada, y así la conversión de la celulosa fue



calculada por la diferencia de peso entre la celulosa inicial y la final. La cuantificación de los productos se realizó tal y como se explica en el apartado 5.6.3.



Imagen 3.1. Montaje de reacción empleado para llevar a cabo reacciones a altas presiones

#### 3.6.4.3. Síntesis de $\alpha,\beta$ -octilglucósidos a partir de celulosa empleando $C-SO_3H$ como catalizador

*Estrategia A:* La síntesis de  $\alpha,\beta$ -octilglucósidos mediante la estrategia A fue llevada a cabo utilizando una relación molar octanol:metanol de 3:1 y de 1:3. En el caso de la reacción con una relación molar de 3:1,  $\alpha$ -microcelulosa (250 mg, 1,55 mmol calculada como anhidroglucosa  $C_6H_{10}O_5$ ),  $C-SO_3H$  (100 mg), metanol (2.5 mL) y octanol (7.5 mL) fueron añadidos a un autoclave de acero de 15 mL. A continuación, la mezcla de reacción se calienta a 200 °C (rampa: 8 °C·min<sup>-1</sup>) durante el tiempo deseado. Al final de la reacción, la celulosa no transformada junto al catalizador carbonáceo se recogen mediante filtración. La cuantificación de los productos se realizó tal y como se explica en el apartado 5.6.3.

*Estrategia B:* Esta estrategia se llevó a cabo haciendo reaccionar  $\alpha$ -microcelulosa (250 mg, 1.55 mmol calculado como anhidroglucosa  $C_6H_{10}O_5$ ), el catalizador  $C-SO_3H$  (100 mg) y metanol (10 mL) en un autoclave de acero de 15 ml a la

temperatura de 200 °C (rampa: 8 °C·min<sup>-1</sup>) durante el tiempo requerido. Para llevar a cabo la etapa de transacetalización la temperatura se disminuye hasta 120 °C, se añade n-octanol (3000 mg, 23 mmol) y la mezcla de reacción se burbujea con una corriente de N<sub>2</sub> con el fin de desplazar el metanol (ver Imagen 3.2). Más tarde, y tras finalizar la reacción de transacetalización, la celulosa sin reaccionar junto con el catalizador heterogéneo se recogen mediante filtración. Los productos presentes en disolución se analizaron y purificaron tal y como se describe en el apartado 5.6.3.



**Imagen 3.2. Montaje de reacción empleado con el fin de desplazar el metanol mediante continuo burbujeo de N<sub>2</sub>**

*Estrategia C:* La reacción entre celulosa y metanol se lleva a cabo en las mismas condiciones que en la estrategia B durante un tiempo de reacción de 3 horas. Transcurrido este, el catalizador y la celulosa no reaccionada se filtran y se vuelven a introducir en el reactor junto con 10 mL de metanol fresco, y se hacen reaccionar a la temperatura de 200 °C. Tras repetir el proceso 3 veces, la conversión de la celulosa es prácticamente cuantitativa. Entonces, se reúnen todos los filtrados donde se encuentran los metilglucósidos, se añade octanol y el mismo catalizador, y se efectúa la etapa de transacetalización a la temperatura de 120 °C tal y como está descrito en la estrategia B. Finalmente, los productos se cuantifican y purifican tal y como se explica en el apartado 5.6.3.

# Conclusiones Generales

A lo largo de esta Tesis se ha llevado a cabo la síntesis de diferentes compuestos de interés para la industria de la Química Fina tratando de aplicar los principios de la Química Verde, fundamentalmente mediante el uso de la catálisis heterogénea y partiendo de compuestos derivados de la biomasa. Durante todo este proceso de estudio se han llegado a numerosas conclusiones parciales que, aunque han sido enumeradas al final de cada Capítulo, a continuación están resumidas con el fin de dar una visión general sobre el trabajo de la Tesis que se ha realizado:

Se ha llevado a cabo la síntesis de ésteres de carbonato de glicerol mediante reacción de esterificación entre el derivado de la biomasa carbonato de glicerol y ácidos carboxílicos de diferente longitud alifática utilizando diferentes catalizadores heterogéneos. El catalizador más óptimo para llevar a cabo esta síntesis ha resultado ser el Nafion SAC-13, el cual pese a tener una menor concentración de centros ácidos, posee una mayor fuerza los mismos, así como una mejor accesibilidad. Se ha podido comprobar que el agua generada como coproducto durante la reacción de esterificación es la responsable de la aparición de subproductos derivados de la hidrólisis de la función carbonato, y que su eliminación mediante destilación azeotrópica con tolueno permite mejorar sustancialmente la selectividad hacia el producto deseado. Adicionalmente, tras observar una pérdida de actividad a medida que se realizaba la reacción de esterificación del carbonato de glicerol con ácidos de diferentes longitudes de cadena alifática, se realizó un estudio cinético del proceso para poder concluir que este comportamiento puede atribuirse tanto a efectos inductivos como a efectos estéricos causados por el plegamiento de la cadena alifática del ácido carboxílico adsorbido. Y finalmente, la pérdida de actividad del catalizador Nafion SAC-13 tras cada reuso debida a la acumulación de material orgánico sobre el mismo se ha comprobado que puede ser en gran parte recuperada mediante un proceso de oxidación con el reactivo de Fenton a baja temperatura.

Posteriormente se ha llevado a cabo la síntesis de los compuestos heterocíclicos quinoxalina y bencimidazolquinoxalina, con gran aplicación farmacéutica, mediante reacción de oxidación-ciclación entre compuestos o-fenilendiamina y glicoles derivados de la biomasa y empleando nanopartículas de oro soportadas como catalizador, en ausencia de cualquier base homogénea, a una temperatura moderada y utilizando únicamente el aire a presión atmosférica como fuente de oxígeno. De entre todos los catalizadores estudiados, Au/HT y Au/CeO<sub>2</sub> han

demostrado ser los más activos, no obstante, mientras que el catalizador Au/CeO<sub>2</sub> puede ser recuperado y reutilizado mediante eliminación de la materia orgánica adsorbida con un sencillo tratamiento de calcinación, el catalizador Au/HT no es óptimo para ser reutilizado, ya que el mismo tratamiento provoca una modificación estructural del soporte. Posteriormente la síntesis ha sido extendida a diferentes sustratos alcanzándose excelentes resultados en todos los casos exceptuando en aquellos en los cuales el diol posee un anillo aromático en su estructura, ya que entonces su tendencia a generar subproductos mediante ruptura oxidativa se ve aumentada probablemente debido a la capacidad para poder estabilizar el radical intermedio mediante resonancia. A su vez, también se ha comprobado que la presencia de sustituyentes dadores de electrones en posición 4 del anillo 1,2-fenilendiamina favorece la formación del compuesto quinoxalina, mientras que el efecto contrario se observa con sustituyentes aceptores electrones. Adicionalmente se ha llevado a cabo la síntesis de quinoxalinas a partir de glicoles y derivados 1,2-dinitrobenceno con altos rendimientos a través de un proceso de tres etapas (reducción, oxidación y ciclación) en un único reactor empleando Au/CeO<sub>2</sub> como único catalizador. En particular para la síntesis de bencimidazolquinoxalinas, cuando en su ruta sintética partiendo de glicerol, tan sólo es posible obtener bencimidazolquinoxalinas con los mismos sustituyentes en cada heterociclo, no obstante, partiendo de gliceraldehído, es posible llevar a cabo la reacción en dos etapas, y de este modo lograr la síntesis de bencimidazolquinoxalinas con diferentes sustituyentes en cada heterociclo si así se desea.

Y finalmente se ha llevado a cabo la síntesis de alquilglucósidos con propiedades tensioactivas a partir de celulosa mediante un proceso multisequencial catalizado donde en primer lugar se realiza la metanólisis de la celulosa, y en segundo lugar la transacetalización entre el metilglucósido obtenido y un alcohol graso. De entre todos los catalizadores estudiados, el C-SO<sub>3</sub>H ha resultado ser el catalizador más activo y estable, demostrándose que tanto la accesibilidad de los reactivos hasta los centros ácidos, como la fortaleza de los mismos resultan ser los factores más importantes. A su vez, se ha comprobado que la mejor metodología a seguir para llevar a cabo la síntesis de  $\alpha,\beta$ -octilglucósidos consiste en un proceso multisequencial en el cual en una primera etapa se realiza la transformación completa de celulosa en metilglucósidos en ciclos cortos y recirculando el los reactivos sin

### *Conclusiones Generales*

---

reaccionar, y a continuación se lleva a cabo la transacetalización en una segunda etapa con un alcohol graso. Adicionalmente, las medidas de la capacidad tensioactiva de los crudos de reacción han demostrado que estos poseen propiedades surfactantes similares a los alquiglucósidos puros.

# Referencias Bibliográficas

- [1] I. Burton. *Environment: Science and Policy for Sustainable Development* **1987**, 29(5), 25-29.
- [2] Report of the United Nations Conference on Environment and Development. 1992. Río de Janeiro.
- [3] A. E. Rey, J. M. Álvarez-Campana Gallo. *Evaluación ambiental y desarrollo sostenible*, Pirámide, **2007**.
- [4] P. T. Anastas, L. G. Heine, T. C. Williamson. *ACS Symp. Ser.* **2000**, 767(Green Chemical Syntheses and Processes), 1-6.
- [5] A. S. Matlack. *Introduction to Green Chemistry*, Basel, **2001**.
- [6] M. Lancaster. *Green Chemistry: An Introductory Text*, Royal Society of Chemistry, **2002**, p. 310.
- [7] P. Anastas, J. Warner. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford Univ Press, **1998**, p. 160.
- [8] P. T. Anastas, M. M. Kirchoff, T. C. Williamson. *Appl. Catal. , A* **2001**, 221(1-2), 3-13.
- [9] C. J. Li, P. T. Anastas. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41(4), 1413-1414.
- [10] P. T. Anastas. *Tetrahedron* **2010**, 66(5), 1026-1027.
- [11] P. Metivier. Catalysis for fine chemicals: An industrial perspective, In: (Ed.: F. V. M. Avelino Corma), *Studies in Surface Science and Catalysis. 12th International Congress on Catalysis Proceedings of the 12th ICC*, Elsevier, **2000**, pp. 167-176.
- [12] M. Guisnet, J. Barbier, J. Barrault, C. Bouchoule, D. Duprez, G. Perot, C. Montassier, Editors. *Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals III. (Proceedings of the 3rd International Symposium, Poitiers, April 5-8, 1993.) [In: Stud. Surf. Sci. Catal., 1993; 78]*, Elsevier, **1993**, p. 719.
- [13] F. J. Waller. *J. Mol. Catal.* **1985**, 31(2), 123-136.
- [14] H. U. Blaser. *Catal. Today* **2000**, 60(3-4), 161-165.
- [15] R. A. Sheldon. *Green Chemistry* **2007**, 9(12), 1273-1283.
- [16] B. M. Trost. *Science* **1991**, 254(5037), 1471-1477.
- [17] R. A. Sheldon, J. Dakka. *Catal. Today* **1994**, 19(2), 215-245.



- [18] P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, T. C. Williamson. *Appl. Catal. , A* **2001**, 221(1-2), 3-13.
- [19] H. U. Blaser. *Catalysis Today* **2000**, 60(3-4), 161-165.
- [20] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra. *RSC Adv.* **2012**, 2(1), 16-58.
- [21] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2011**, 111(2), 1072-1133.
- [22] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra. *ChemSusChem* **2009**, 2(6), 500-506.
- [23] A. Corma, J. M. Serra. *Catal. Today* **2005**, 107-108, 3-11.
- [24] A. Corma, H. Garcia. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S. )* **2002**, 102(10), 3837-3892.
- [25] A. Corma, H. Garcia. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S. )* **2003**, 103(11), 4307-4365.
- [26] P. Howard, G. Morris, G. Sunley. *Met.-Catal.Ind.Org.Processes* **2006**, 1-22.
- [27] A. Corma. *Chemical Reviews* **1995**, 95(3), 559-614.
- [28] J. H. Clark. *Accounts of Chemical Research* **2002**, 35(9), 791-797.
- [29] R. M. Barrer. *Zeolites and Clay Minerals as Sorbents and Molecular Sieves*, Academic, **1978**, p. 496.
- [30] A. Dyer. *An introduction to zeolite molecular sieves*, New York, John Wiley and Sons Inc., **1988**.
- [31] B. Van, E. M. Flanigan, J. C. Jansen, Editors. *Studies in Surface Science and Catalysis, Vol. 58: Introduction to Zeolite Science and Practice*, Elsevier, **1991**, p. 754.
- [32] H. Van Koningsveld, H. Van Bekkum, P. A. Jacobs, E. M. Flanigen, J. C. Jansen, Introduction to zeolite science and practice. *Studies in Surface Science and Catalysis* **1991**, 58, 13-33. Elsevier Sciences Publishers BV: Amsterdam, The Netherlands.
- [33] S. M. Csicsery. *Zeolites* **1984**, 4(3), 202-213.
- [34] E. M. Flanigen, R. L. Patton. *Silica polymorph.* [US4073865A], 7. 14-2-1978. Union Carbide Corp., USA .

- [35] W. M. Meier, D. H. Olson. *Zeolites* **1992**, 12(5), 206.
- [36] J. B. Uytterhoeven, L. G. Christner, W. K. Hall. *The Journal of Physical Chemistry* **1965**, 69(6), 2117-2126.
- [37] L. A. Pine, P. J. Maher, W. A. Wachter. *Journal of Catalysis* **1984**, 85(2), 466-476.
- [38] Corma, A., Fornes, V., Melo, F., and Pariente, J. Perez. Fluid Catalytic Cracking. ACS Symposium Series 375, 17. 1988.
- [39] G. Garralon, V. Fornes, A. Corma. *Zeolites* **1988**, 8(4), 268-272.
- [40] A. Corma, V. Fornes, A. Martinez, F. Melo, O. Pallota. *Studies in Surface Science and Catalysis* **1988**, 37, 495-503.
- [41] P. S. Dai, D. E. Sherwood Jr, B. H. Bartley. Synthesis of zeolites. 9-7-1996. US Patent.
- [42] A. Corma, C. Rodellas, V. Fornes. *Journal of Catalysis* **1984**, 88(2), 374-381.
- [43] P. B. Venuto, E. T. Habib Jr. **1979**.
- [44] M. A. Cambor, A. Corma, S. Valencia. *Journal of Materials Chemistry* **1998**, 8(9), 2137-2145.
- [45] J. F. Haw. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2002**, 4(22), 5431-5441.
- [46] A. Corma, F. J. Llopis, C. Martínez, G. Sastre, S. Valencia. *Journal of Catalysis* **2009**, 268(1), 9-17.
- [47] P. Simonicic, T. Armbruster. *American Mineralogist* **2004**, 89(2-3), 421-431.
- [48] A. Dhakshinamoorthy, M. Alvaro, A. Corma, H. Garcia. *Dalton Transactions* **2011**, 40(24), 6344-6360.
- [49] A. Corma, V. Fornes, S. B. Pergher, T. Maesen, J. G. Buglass. *Nature* **1998**, 396(6709), 353-356.
- [50] Y. Ono. Heteropoly acid catalysis: a unique blend of acid-base and redox properties. *Perspect.Catal.* **1992**, 431-464. Blackwell.
- [51] C. H. Liu, B. H. Chen, C. L. Hsueh, J. R. Ku, M. S. Jeng, F. Tsau. *International Journal of Hydrogen Energy* **2009**, 34(5), 2153-2163.
- [52] K. A. Mauritz, R. B. Moore. *Chemical Reviews* **2004**, 104(10), 4535-4586.

- [53] F. J. Waller, R. W. Van Scoyoc. **1987**, *17*(7), 438-441.
- [54] M. A. Harmer, Q. Sun. *Applied Catalysis A: General* **2001**, *221*(1-2), 45-62.
- [55] M. A. Harmer, W. E. Farneth, Q. Sun. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*(33), 7708-7715.
- [56] M. A. Harmer, Q. Sun, A. J. Vega, W. E. Farneth, A. Heidekum, W. F. Hoelderich. *Green Chemistry* **2000**, *2*(1), 7-14.
- [57] N. P. Brandon, S. Skinner, B. C. Steele. *Annual Review of Materials Research* **2003**, *33*(1), 183-213.
- [58] R. E. Offeman, W. S. Hummers. *J Am Chem Soc* **1958**, *80*, 1339.
- [59] A. Lerf, A. Buchsteiner, J. Pieper, S. Schoettl, I. Dekany, T. Szabo, H. P. Boehm. *J. Phys. Chem. Solids* **2006**, *67*(5-6), 1106-1110.
- [60] S. Eigler, C. Dotzer, F. Hof, W. Bauer, A. Hirsch. *Chemistry-A European Journal* **2013**, *19*(29), 9490-9496.
- [61] D. Pandey, R. Reifemberger, R. Piner. *Surface Science* **2008**, *602*(9), 1607-1613.
- [62] R. M. Westervelt. *Science* **2008**, *320*(5874), 324-325.
- [63] M. Latorre-Sanchez, P. Atienzar, G. Abellán, M. Puche, V. Fornés, A. Ribera, H. García. *Carbon* **2012**, *50*(2), 518-525.
- [64] G. Ning, Z. Fan, G. Wang, J. Gao, W. Qian, F. Wei. *Chemical Communications* **2011**, *47*(21), 5976-5978.
- [65] V. Stengl, D. Popelková, P. Vlácil. *The Journal of Physical Chemistry C* **2011**, *115*(51), 25209-25218.
- [66] G. Liao, S. Chen, X. Quan, H. Yu, H. Zhao. *Journal of Materials Chemistry* **2012**, *22*(6), 2721-2726.
- [67] X. An, C. Y. Jimmy. *RSC Advances* **2011**, *1*(8), 1426-1434.
- [68] D. S. Su, J. Zhang, B. Frank, A. Thomas, X. Wang, J. Paraknowitsch, R. Schlögl. *ChemSusChem* **2010**, *3*(2), 169-180.
- [69] A. Dhakshinamoorthy, M. Álvaro, P. Concepción, V. Fornés, H. García. *Chemical Communications* **2012**, *48*(44), 5443-5445.

- [70] F. Zeng, Z. Sun, X. Sang, D. Diamond, K. T. Lau, X. Liu, D. S. Su. *ChemSusChem* **2011**, 4(11), 1587-1591.
- [71] G. C. Bond, P. A. Sermon, G. Webb, D. A. Buchanan, P. B. Wells. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, (13), 444-445.
- [72] G. J. Hutchings. *J. Catal.* **1985**, 96(1), 292-295.
- [73] M. Haruta, T. Kobayashi, H. Sano, N. Yamada. *Chem. Lett.* **1987**, (2), 405-408.
- [74] M. Haruta. *The Chemical Record* **2003**, 3(2), 75-87.
- [75] M. Böyükata. *Physica E: Low-dimensional Systems and Nanostructures* **2006**, 33(1), 182-190.
- [76] C. González-Arellano, A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2008**, 2008(7), 1107-1115.
- [77] M. Haruta, S. Tsubota, T. Kobayashi, H. Kageyama, M. J. Genet, B. Delmon. *J. Catal.* **1993**, 144(1), 175-192.
- [78] S. Tsubota, T. Nakamura, K. Tanaka, M. Haruta. *Catal. Lett.* **1998**, 56(2-3), 131-135.
- [79] A. Sanchez, S. Abbet, U. Heiz, W. D. Schneider, H. Haekkinen, R. N. Barnett, U. Landman. *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103(48), 9573-9578.
- [80] C. K. Chang, Y. J. Chen, C. t. Yeh. *Appl. Catal., A* **1998**, 174(1-2), 13-23.
- [81] V. V. Pushkarev, V. I. Kovalchuk, J. L. D'Itri. *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108(17), 5341-5348.
- [82] C. Milone, R. Ingoglia, G. Neri, A. Pistone, S. Galvagno. *Appl. Catal., A* **2001**, 211(2), 251-257.
- [83] L. D. Burke, P. F. Nugent. *Gold Bull. (London)* **1998**, 31(2), 39-50.
- [84] A. Abad, P. Concepcion, A. Corma, H. Garcia. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44(26), 4066-4069.
- [85] L. F. Tietze. *Chemical Reviews* **1996**, 96(1), 115-136.
- [86] H. H. Szmant. *Organic Building Blocks of the Chemical Industry*, New York, Wiley, **1989**, p. 4.
- [87] G. W. Huber, S. Iborra, A. Corma. *Chemical Reviews* **2006**, 106(9), 4044-4098.

- [88] J. P. Lange. *Biofuels, Bioproducts and Biorefining* **2007**, 1(1), 39-48.
- [89] H. Röper. *Starch - Stärke* **2002**, 54(3-4), 89-99.
- [90] F. W. Lichtenthaler, S. Peters. *Comptes Rendus Chimie* **2004**, 7(2), 65-90.
- [91] L. Petrus, M. A. Noordermeer. *Green Chemistry* **2006**, 8(10), 861-867.
- [92] D. Klemm, B. Heublein, H.-P. Fink, A. Bohn. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, 44(22), 3358-3393.
- [93] G. W. Huber, J. A. Dumesic. *Catalysis Today* **2006**, 111(1-2), 119-132.
- [94] J. H. Clark, V. Budarin, F. E. Deswarte, J. J. Hardy, F. M. Kerton, A. J. Hunt, R. Luque, D. J. Macquarrie, K. Milkowski, A. Rodriguez. *Green Chemistry* **2006**, 8(10), 853-860.
- [95] P. Gallezot. *Catalysis Today* **2007**, 121(1-2), 76-91.
- [96] A. Corma, S. Iborra, A. Velty. *Chemical Reviews* **2007**, 107(6), 2411-2502.
- [97] W. A. Smeaton. *Endeavour* **1986**, 10(1), 28-30.
- [98] M. Pagliaro. *Glycerol: the platform biochemical of the chemical industry (2013)*, Narcissus. me, **2013**.
- [99] L. R. Morrison. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* **2000**.
- [100] S. Behzadi, M. M. Farid. *Asia-Pacific Journal of Chemical Engineering* **2007**, 2(5), 480-486.
- [101] Y. Zheng, X. Chen, Y. Shen. *Chemical Reviews* **2008**, 108(12).
- [102] P. P. Naoúm, E. M. Symmes. *Nitroglycerine and nitroglycerine explosives*, Williams & Wilkins, **1928**.
- [103] M. Pagliaro, R. Ciriminna, H. Kimura, M. Rossi, C. Della Pina. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, 46(24), 4434-4440.
- [104] S. Carrettin, P. McMorn, P. Johnston, K. Griffin, C. J. Kiely, G. J. Hutchings. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, 5(6), 1329-1336.
- [105] S. Carrettin, P. McMorn, P. Johnston, K. Griffin, C. J. Kiely, G. A. Attard, G. J. Hutchings. *Top. Catal.* **2004**, 27(1-4), 131-136.
- [106] C. Gätgens, U. Degner, S. Bringer-Meyer, U. Herrmann. *Appl Microbiol Biotechnol* **2007**, 76(3), 553-559.

- [107] K. Klepacova, D. Mravec, E. Hajekova, M. Bajus. *Pet. Coal* **2003**, 45(1-2), 54-57.
- [108] K. Klepacova, D. Mravec, A. Kaszonyi, M. Bajus. *Appl. Catal. , A* **2007**, 328(1), 1-13.
- [109] S. Wang, H. Liu. *Catal Lett* **2007**, 117(1-2), 62-67.
- [110] Z. L. Xiu, A. P. Zeng. *Appl Microbiol Biotechnol* **2008**, 78(6), 917-926.
- [111] A. Neher, T. Haas, D. Arntz, H. Klenk, W. Girke (1995). *U.S. Patent No. 5,387,720*. Washington, DC.
- [112] L. Ott, M. Bicker, H. Vogel. *Green Chemistry* **2006**, 8(2), 214-220.
- [113] H. Baumann, M. Bühler, H. Fochem, F. Hirsinger, H. Zobelein, J. Falbe. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1988**, 27(1), 41-62.
- [114] A. Corma, S. Iborra, S. Miquel, J. Primo. *Journal of Catalysis* **1998**, 173(2), 315-321.
- [115] A. Corma, S. B. A. Hamid, S. Iborra, A. Velty. *Journal of Catalysis* **2005**, 234(2), 340-347.
- [116] G. Villorbina, A. Tomàs, M. Escribà, M. Oromí-Farrús, J. Eras, M. Balcells, R. Canela. *Tetrahedron Letters* **2009**, 50(23), 2828-2830.
- [117] E. Santacesaria, R. Tesser, M. Di Serio, L. Casale, D. Verde. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2009**, 49(3), 964-970.
- [118] J. Barrault, Y. Pouilloux, C. Vanhove, K. Cottin, S. Abro, J. M. Clacens. *Chemical Industries-New York-Marcel Dekker* **1998**, 13-24.
- [119] H. Behrens, G. Mieth. *Nahrung* **1984**, 28(8), 815-835.
- [120] H. Hensen, T. Loehl, H. Tesmann, J. Kahre. *Patent No. DE19756454 to Henkel KGAA* **1999**.
- [121] F. M. Kerton, Editor. *Alternative solvents for green chemistry*, Royal Society of Chemistry Publishing, **2009**, p. 226.
- [122] D. Herault, A. Eggers, A. Strube, J. Reinhardt. Use of glycerol carbonate and its derivatives as solvents. [DE10110855A1], 4. 12-9-2002. Cognis Deutschland G.m.b.H. & Co. K.-G., Germany.

- [123] J. Kahre, T. Loehl, H. Tesmann, H. Hensen. Glycerin carbonate as emulsifier in cosmetic preparations. [DE19756454C1], 10. 17-6-1999. Henkel K.-G.a.A., Germany.
- [124] T. O. Gassenmeier, T. Loehl, A. Ansmann, J. Kahre, D. Fischer. Use of cyclic carbonates as moisturizers. [WO2000015186A1], 23. 23-3-2000. Henkel Kommanditgesellschaft auf Aktien, Germany .
- [125] T. L. Ward, R. R. Benerito. *Journal of Applied Polymer Science* **1977**, 21(7), 1933-1944.
- [126] H. Otsubo, K. Ishii, K. Kubo, M. Yanagi. Resist stripping agent containing glycerol carbonate. [WO2014002151A1], 24pp. 3-1-2014. Nomura Micro Science Co., Ltd., Japan .
- [127] D. P. Abraham. Electrolytes comprising glycerol carbonate for lithium and lithium-ion batteries. [US20110117445A1], 26pp. 19-5-2011. UChicago Argonne, LLC, USA .
- [128] C. Magniont, G. Escadeillas, C. Oms-Multon, P. De Caro. *Cement and Concrete Research* **2010**, 40(7), 1072-1080.
- [129] M. Selva, M. Fabris. *Green Chemistry* **2009**, 11(8), 1161-1172.
- [130] M. O. Sonnati, S. Amigoni, E. P. T. de Givenchy, T. Darmanin, O. Choulet, F. d. r. Guittard. *Green Chemistry* **2013**, 15(2), 283-306.
- [131] J. H. Clements. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2003**, 42(4), 663-674.
- [132] T. Mizuno, T. Nakai, M. Mihara. *Heteroatom Chemistry* **2010**, 21(7), 541-545.
- [133] J. W. Yoo, Z. Mouloungui. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **2001**, 135(Zeolites and Mesoporous Materials at the Dawn of the 21st Century), 3806-3813.
- [134] A. Dibenedetto, A. Angelini, M. Aresta, J. Ethiraj, C. Fragale, F. Nocito. *Tetrahedron* **2011**, 67(6), 1308-1313.
- [135] D. Balthasart, P. Gilbeau, P. Krafft. Process for manufacturing epichlorohydrin. [FR2966825A1], 16pp. 4-5-2012. Solvay SA, Belgium.
- [136] N. Nghi, D. Yasar. *Journal of Sustainable Bioenergy Systems* **2013**, 3, 209.

- [137] P. J. Seong, B. W. Jeon, M. Lee, D. H. Cho, D. K. Kim, K. S. Jung, S. W. Kim, S. O. Han, Y. H. Kim, C. Park. *Enzyme and Microbial Technology* **2011**, *48*(6), 505-509.
- [138] A. A. G. Shaikh, S. Sivaram. *Chemical Reviews* **1996**, *96*(3), 951-976.
- [139] Z. Mouloungui, S. Pelet. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2001**, *103*(4), 216-222.
- [140] J. Oehlschläger, G. Gercken. *Lipids* **1978**, *13*(8), 557-562.
- [141] S. Hamaguchi, H. Yamamura, J. Hasegawa, K. Watanabe. *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*(5), 1509-1511.
- [142] D. V. Palaskar, P. S. Sane, P. P. Wadgaonkar. *Reactive and Functional Polymers* **2010**, *70*(12), 931-937.
- [143] J. Britz, W. H. Meyer, G. Wegner. *Macromolecules* **2007**, *40*(21), 7558-7565.
- [144] G. Grahe, A. Lachowicz. Esters of cyclic carbonates for use in urethane coatings. [DE3804820A1], 15. 17-8-1989. Dainippon Ink Chemical Industry Co., Japan.
- [145] G. F. D'Alelio, T. F. Huemmer. *J. Polym. Sci. , Part A-1: Polym. Chem.* **1967**, *5*(2), 307-321.
- [146] J. C. Fang. Polymerizable esters of acrylic and methacrylic acid, and polymers thereof. [US2967173]. 3-1-1961. E. I. du Pont de Nemours & Co.
- [147] B. Schmitt, M. Caspari. Catalytic esterification process for the manufacture of glycerol carbonate methacrylate [i.e., (2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)methyl methacrylate] from glycerol carbonate and methyl methacrylate. [DE10355830A1], 6. 9-6-2005. Roehm GmbH & Co. KG, Germany .
- [148] A. Lachowicz, G. F. Grahe. Preparation of cyclic carbonate esters. [DE3937116A1], 9. 8-5-1991. Dainippon Ink Chemical Industry Co., Japan .
- [149] S. Jana, H. Yu, A. Parthiban, C. L. L. Chai. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2010**, *48*(7), 1622-1632.
- [150] A. Corma, S. B. A. Hamid, S. Iborra, A. Velty. *ChemSusChem* **2008**, *1*(1-2), 85-90.
- [151] J. M. Chézeau, L. Delmotte, J. L. Guth, M. Soulard. *Zeolites* **1989**, *9*(1), 78-80.



- [152] R. F. Lobo, S. I. Zones, M. E. Davis. *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1995**, 21(1-4), 47-78.
- [153] C. A. Emeis. *J. Catal.* **1993**, 141(2), 347-354.
- [154] P. Botella, A. Corma, J. M. López-Nieto. *Journal of Catalysis* **1999**, 185(2), 371-377.
- [155] R. Ronnback, T. Salmi, A. Vuori, H. Haario, J. Lehtonen, A. Sundqvist, E. Tirronen. *Chem. Eng. Sci.* **1997**, 52(19), 3369-3381.
- [156] M. S. Newman. *John Wiley & Sons, Inc., New York, N. Y.* **1956**, 710.
- [157] H. Fujimoto, Y. Mizutani, J. Endo, Y. Jinbu. *The Journal of Organic Chemistry* **1989**, 54(11), 2568-2573.
- [158] M. Charton. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97(6), 1552-1556.
- [159] Y. Liu, E. Lotero, J. Goodwin. *Journal of Catalysis* **2006**, 243(2), 221-228.
- [160] D. Datta, D. Majumdar. *Journal of Physical Organic Chemistry* **1991**, 4(10), 611-617.
- [161] T. Fujita, C. Takayama, M. Nakajima. *The Journal of Organic Chemistry* **1973**, 38(9), 1623-1630.
- [162] F. Eder, M. Stockenhuber, J. A. Lercher. *The Journal of Physical Chemistry B* **1997**, 101(27), 5414-5419.
- [163] X. Mo, D. E. López, K. Suwannakarn, Y. Liu, E. Lotero, J. Goodwin, C. Lu. *Journal of Catalysis* **2008**, 254(2), 332-338.
- [164] I. Melian-Cabrera, A. H. Osman, E. R. H. van Eck, A. P. M. Kentgens, E. Polushkin, F. Kapteijn, J. A. Moulijn. *Studies in Surface Science and Catalysis* **2007**, 648-654.
- [165] I. Melian-Cabrera, F. Kapteijn, J. A. Moulijn. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **2006**, 162, 37-46.
- [166] I. Melian-Cabrera. *NPT Procestechol.* **2006**, 13(5), 12-14.
- [167] S. Valencia. *PhD, Universitat Politècnica de València (UPV-CSIC), Valencia* **1997**.
- [168] A. Corma, C. Corell, F. Llopis, A. Martínez, J. Pérez-Pariente. *Applied Catalysis A: General* **1994**, 115(1), 121-134.

## Referencias Bibliográficas

---

- [169] M. E. Leonowicz, J. A. Lawton, S. L. Lawton, M. K. Rubin. *Science* **1994**, 264(5167), 1910-1913.
- [170] T. R. Hughes, H. M. White. *The Journal of Physical Chemistry* **1967**, 71(7), 2192-2201.
- [171] A. Carta, M. Loriga, G. Paglietti, A. Mattana, P. L. Fiori, P. Mollicotti, L. Sechi, S. Zanetti. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39(2), 195-203.
- [172] A. Carta, S. Piras, G. Loriga, G. Paglietti. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2006**, 6(11), 1179-1200.
- [173] D. Benitez, M. Cabrera, P. Hernández, L. Boiani, M. L. Lavaggi, R. Di Maio, G. Yaluff, E. Serna, S. Torres, M. E. Ferreira, N. Vera de Bilbao, E. Torres, S. Pérez-Silanes, B. Solano, E. Moreno, I. Aldana, A. López de Ceráin, H. Cerecetto, M. González, A. Monge. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 54(10), 3624-3636.
- [174] E. Torres, E. Moreno-Viguri, S. Galiano, G. Devarapally, P. W. Crawford, A. Azqueta, L. Arbillaga, J. Varela, E. Birriel, R. Di Maio, H. Cerecetto, M. González, I. Aldana, A. Monge, S. Pérez-Silanes. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, 66(0), 324-334.
- [175] E. Vicente, P. R. Duchowicz, D. Benítez, E. A. Castro, H. Cerecetto, M. González, A. Monge. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, 20(16), 4831-4835.
- [176] E. Vicente, L. M. Lima, E. Bongard, S. Charnaud, R. Villar, B. Solano, A. Burguete, S. Perez-Silanes, I. Aldana, L. Vivas, A. Monge. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, 43(9), 1903-1910.
- [177] A. Marin, L. Moreira Lima, B. Solano, E. Vicente, S. Pérez Silanes, S. Maurel, M. Sauvain, I. Aldana, A. Monge, E. Deharo. *Experimental Parasitology* **2008**, 118(1), 25-31.
- [178] A. Burguete, Y. Estevez, D. Castillo, G. González, R. Villar, B. Solano, E. Vicente, S. P. Silanes, I. Aldana, A. Monge. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* **2008**, 103(8), 778-780.
- [179] S. Asghari, M. Qandalee, Z. Naderi, Z. Sobhaninia. *Mol. Diversity* **2010**, 14(3), 569-574.
- [180] J. P. Kleim, M. Rösner, I. Winkler, A. Paessens, R. Kirsch, Y. Hsiou, E. Arnold, G. Riess. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1996**, 93(1), 34-38.

- [181] J. P. Kleim, M. Winters, A. Dunkler, J. R. Suarez, G. Rieb, I. Winkler, J. Balzarini, D. Oette, T. C. Merigan, Study Group. *Journal of Infectious Diseases* **1999**, *179*(3), 709-713.
- [182] V. Junnotula, A. Rajapakse, L. Arbillaga, A. López de Cerain, B. Solano, R. Villar, A. Monge, K. S. Gates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18*(9), 3125-3132.
- [183] S. Piras, M. Loriga, A. Carta, G. Paglietti, M. P. Costi, S. Ferrari. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*(3), 541-548.
- [184] P. Corona, A. Carta, M. Loriga, G. Vitale, G. Paglietti. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*(4), 1579-1591.
- [185] B. Zarranz, A. Jaso, I. Aldana, A. Monge. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, *12*(13), 3711-3721.
- [186] A. Carta, M. Loriga, S. Piras, G. Paglietti, P. La Colla, B. Busonera, G. Collu, R. Loddo. *Med. Chem.* **2006**, *2*(2), 113-122.
- [187] A. Gomtsyan, E. K. Bayburt, R. G. Schmidt, G. Z. Zheng, R. J. Perner, S. Didomenico, J. R. Koenig, S. Turner, T. Jinkerson, I. Drizin, S. M. Hannick, B. S. Macri, H. A. McDonald, P. Honore, C. T. Wismer, K. C. Marsh, J. Wetter, K. D. Stewart, T. Oie, M. F. Jarvis, C. S. Surowy, C. R. Faltynek, C. H. Lee. *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *48*(3), 744-752.
- [188] M. M. F. Ismail, Y. A. Ammar, M. K. Ibrahim, H. S. A. El-Zahaby, S. S. Mahmoud. *Arzneimittel-Forschung* **2005**, *55*(12), 738-743.
- [189] A. Burguete, E. Pontiki, D. Hadjipavlou-Litina, S. Ancizu, R. Villar, B. Solano, E. Moreno, E. Torres, S. Pérez, I. Aldana, A. Monge. *Chemical Biology & Drug Design* **2011**, *77*(4), 255-267.
- [190] J. L. Nuñez, L. L. Bambrick, B. K. Krueger, M. M. McCarthy. *European Journal of Neuroscience* **2005**, *21*(12), 3251-3261.
- [191] H. Foks, K. Wisterowicz, A. Nasal, B. Damasiewicz, A. Radwanska. *Acta poloniae pharmaceutica* **1999**, *56*, 201-206.
- [192] U. J. Ries, H. W. M. Priepke, N. H. Huel, E. E. J. Haaksma, J. M. Stassen, W. Wielen, H. Nar. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, *13*(14), 2291-2295.

## Referencias Bibliográficas

---

- [193] U. J. Ries, H. W. M. Priepe, N. H. Huel, S. Handschuh, G. Mihm, J. M. Stassen, W. Wienen, H. Nar. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, *13*(14), 2297-2302.
- [194] E. D. Brock, D. M. Lewis, T. I. Yousaf, H. H. Harper. Reactive dyes and their use. [WO9951688A1], 41. 14-10-1999. The Procter & Gamble Company, USA.
- [195] J. L. Sessler, H. Maeda, T. Mizuno, V. M. Lynch, H. Furuta. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*(45), 13474-13479.
- [196] K. J. Thomas, M. Velusamy, J. T. Lin, C. H. Chuen, Y. T. Tao. *Journal of Materials Chemistry* **2005**, *15*(41), 4453-4459.
- [197] S. Dailey, W. J. Feast, R. J. Peace, I. C. Sage, S. Till, E. L. Wood. *Journal of Materials Chemistry* **2001**, *11*(9), 2238-2243.
- [198] M. J. Crossley, L. A. Johnston. *Chemical Communications* **2002**, (10), 1122-1123.
- [199] S. Ott, R. Faust. *Synlett* **2004**, (9), 1509-1512.
- [200] D. J. Brown, E. C. Taylor, J. A. Ellman. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Quinoxalines: Supplement II*, John Wiley & Sons, **2004**.
- [201] R. S. Bhosale, S. R. Sarda, S. S. Ardhapure, W. N. Jadhav, S. R. Bhusare, R. P. Pawar. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*(42), 7183-7186.
- [202] S. V. More, M. N. V. Sastry, C. C. Wang, C. F. Yao. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*(37), 6345-6348.
- [203] H. Darabi, K. Aghapoor, F. Mohsenzadeh, F. Taala, N. Asadollahnejad, A. Badiei. *Catal Lett* **2009**, *133*(1-2), 84-89.
- [204] T. k. Huang, R. Wang, L. Shi, X. x. Lu. *Catalysis Communications* **2008**, *9*(6), 1143-1147.
- [205] J. Y. Liu, J. Liu, J. D. Wang, D. Q. Jiao, H. W. Liu. *Synthetic Communications* **2010**, *40*(14), 2047-2056.
- [206] C. Srinivas, C. Kumar, V. J. Rao, S. Palaniappan. *Catal Lett* **2008**, *121*(3-4), 291-296.
- [207] M. M. Heravi, K. Bakhtiari, F. F. Bamoharram, M. H. Tehrani. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*(5), 465-467.

- [208] P. Hazarika, P. Gogoi, D. Konwar. *Synthetic Communications* **2007**, 37(19), 3447-3454.
- [209] M. M. Heravi, K. Bakhtiari, H. A. Oskooie, S. Taheri. *Heteroatom Chemistry* **2008**, 19(2), 218-220.
- [210] M. M. Heravi, S. Taheri, K. Bakhtiari, H. A. Oskooie. *Catalysis Communications* **2007**, 8(2), 211-214.
- [211] H. M. Meshram, P. Ramesh, G. Santosh Kumar, B. Chennakesava Reddy. *Tetrahedron Letters* **2010**, 51(33), 4313-4316.
- [212] S. V. More, M. N. V. Sastry, C. F. Yao. *Green Chemistry* **2006**, 8(1), 91-95.
- [213] J. J. Cai, J. P. Zou, X. Q. Pan, W. Zhang. *Tetrahedron Letters* **2008**, 49(52), 7386-7390.
- [214] C. H. Christensen, J. Rass-Hansen, C. C. Marsden, E. Taarning, K. Egeblad. *ChemSusChem* **2008**, 1(4), 283-289.
- [215] P. Gallezot. *Green Chemistry* **2007**, 9(4), 295-302.
- [216] J. v. Haveren, E. L. Scott, J. Sanders. *Biofuels, Bioproducts and Biorefining* **2008**, 2(1), 41-57.
- [217] V. Lehr, M. Sarlea, L. Ott, H. Vogel. *Catalysis Today* **2007**, 121(1-2), 121-129.
- [218] C. H. C. Zhou, J. N. Beltramini, Y. X. Fan, G. M. Lu. *Chemical Society Reviews* **2008**, 37(3), 527-549.
- [219] C. S. Cho, S. G. Oh. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47(32), 5633-5636.
- [220] D. Venu Gopal, M. Subrahmanyam. *Catalysis Communications* **2001**, 2(6-7), 219-223.
- [221] K. V. Subba Rao, M. Subrahmanyam. *Chemistry Letters* **2002**, 31(2), 234-235.
- [222] I. Tamm, M. M. Nemes. *Virology* **1957**, 4(3), 483-498.
- [223] T. Roth, M. L. Morningstar, P. L. Boyer, S. H. Hughes, W. Robert, C. J. Michejda. *Journal of Medicinal Chemistry* **1997**, 40(26), 4199-4207.
- [224] A. R. Porcari, R. V. Devivar, L. S. Kucera, J. C. Drach, L. B. Townsend. *Journal of Medicinal Chemistry* **1998**, 41(8), 1252-1262.

## Referencias Bibliográficas

---

- [225] M. T. Migawa, J. L. Girardet, J. A. Walker, G. W. Koszalka, S. D. Chamberlain, J. C. Drach, L. B. Townsend. *Journal of Medicinal Chemistry* **1998**, 41(8), 1242-1251.
- [226] J. Mann, A. Baron, Y. Opoku-Boahen, E. Johansson, G. Parkinson, L. R. Kelland, S. Neidle. *Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, 44(2), 138-144.
- [227] E. Novellino, B. Cosimelli, M. Ehlaro, G. Greco, M. Iadanza, A. Lavecchia, M. G. Rimoli, A. Sala, A. Da Settimo, G. Primofiore, F. Da Settimo, S. Taliani, C. La Motta, K. N. Klotz, D. Tuscano, M. L. Trincavelli, C. Martini. *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, 48(26), 8253-8260.
- [228] G. Sarodnick, G. Kempter. *Z. Chem.* **1982**, 22(8), 300-301.
- [229] T. Mizutani, K. Yoshida, S. Kawazoe. *Drug Metab. Dispos.* **1994**, 22(5), 750-755.
- [230] E. Lippmann, W. Shilov. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1984**, 49(5), 1304-1310.
- [231] A. A. Kalinin, O. G. Isaikina, V. A. Mamedov. *Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y., NY, U. S. )* **2007**, 43(10), 1307-1314.
- [232] A. A. Kalinin, V. A. Mamedov, Y. Levin. *Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y. )* **2001**, 36(7), 882-883.
- [233] V. A. Mamedov, A. A. Kalinin, A. T. Gubaidullin, A. V. Chernova, I. A. Litvinov, Y. Levin, R. R. Shagidullin. *Russ. Chem. Bull.* **2004**, 53(1), 164-175.
- [234] V. A. Mamedov, D. F. Saifina, I. K. Rizvanov, A. T. Gubaidullin. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49(31), 4644-4647.
- [235] V. A. Mamedov, N. A. Zhukova, T. N. Beschastnova, A. T. Gubaidullin, A. A. Balandina, S. K. Latypov. *Tetrahedron* **2010**, 66(51), 9745-9753.
- [236] M. B. Smith, J. March. *March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure*, John Wiley & Sons, **2007**.
- [237] T. Mallat, A. Baiker. *Chemical Reviews* **2004**, 104(6), 3037-3058.
- [238] T. Mallat, A. Baiker. *Catalysis Today* **1994**, 19(2), 247-283.
- [239] A. Abad, C. Almela, A. Corma, H. García. *Chemical Communications* **2006**, (30), 3178-3180.

- [240] M. Haruta, N. Yamada, T. Kobayashi, S. Iijima. *Journal of Catalysis* **1989**, *115*(2), 301-309.
- [241] M. Haruta. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1997**, *110* (3<sup>rd</sup> World Congress on Oxidation Catalysis, 1997), 123-134.
- [242] M. Haruta, M. Date. *Appl. Catal. , A* **2001**, *222*(1-2), 427-437.
- [243] R. G. Jacob, L. G. Dutra, C. S. Radatz, S. R. Mendes, G. Perin, E. J. Lenardão. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*(13), 1495-1497.
- [244] R. E. Benfield. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions* **1992**, *88*(8), 1107-1110.
- [245] R. Van Hardeveld, F. Hartog. *Surface Science* **1969**, *15*(2), 189-230.
- [246] A. Corma, H. Garcia. *Chemical Society Reviews* **2008**, *37*(9), 2096-2126.
- [247] L. Zhang, S. A. Kozmin. *J Am Chem Soc* **2004**, *126*(38), 11806-11807.
- [248] Q. Fu, H. Saltsburg, M. Flytzani-Stephanopoulos. *Science* **2003**, *301*(5635), 935-938.
- [249] J. Guzman, S. Carrettin, J. C. Fierro-Gonzalez, Y. Hao, B. C. Gates, A. Corma. *Angew. Chem. , Int. Ed.* **2005**, *44*(30), 4778-4781.
- [250] J. Guzman, S. Carrettin, A. Corma. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*(10), 3286-3287.
- [251] K. Ebitani, K. Motokura, T. Mizugaki, K. Kaneda. *Angew. Chem. , Int. Ed.* **2005**, *44*(22), 3423-3426.
- [252] T. Mitsudome, A. Noujima, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda. *Green Chem.* **2009**, *11*(6), 793-797.
- [253] T. Mitsudome, Y. Mikami, K. Ebata, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda. *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2008**, (39), 4804-4806.
- [254] T. Mitsudome, Y. Mikami, H. Funai, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda. *Angew. Chem. , Int. Ed.* **2008**, *47*(1), 138-141.
- [255] F. Rey, V. Fornes, J. M. Rojo. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions* **1992**, *88*(15), 2233-2238.
- [256] I. S. Nielsen, E. Taarning, K. Egeblad, R. Madsen, C. H. Christensen. *Catal Lett* **2007**, *116*(1-2), 35-40.

- [257] R. S. Robinson, R. J. K. Taylor. *Synlett* **2005**, (6), 1003-1005.
- [258] S. A. Raw, C. D. Wilfred, R. J. K. Taylor. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2(5), 788-796.
- [259] Z. Zhao, D. D. Wisnoski, S. E. Wolkenberg, W. H. Leister, Y. Wang, C. W. Lindsley. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45(25), 4873-4876.
- [260] A. Corma, P. Serna. *Science* **2006**, 313(5785), 332-334.
- [261] Y. Azizi, C. Petit, V. Pitchon. *Journal of Catalysis* **2008**, 256(2), 338-344.
- [262] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, L. L. Santos. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15(35), 8834-8841.
- [263] M. J. Climent, A. Corma, J. C. Hernandez, A. B. Hungria, S. Iborra, S. Martinez-Silvestre. *J. Catal.* **2012**, 292, 118-129.
- [264] F. Cavani, F. Trifiro, A. Vaccari. *Catal. Today* **1991**, 11(2), 173-301.
- [265] F. A. Hughes, B. W. Lew. *J Am Oil Chem Soc* **1970**, 47(5), 162-167.
- [266] D. B. Sarney, E. N. Vulfson. *Trends in Biotechnology* **1995**, 13(5), 164-172.
- [267] H. Sjögren, C. A. Ericsson, J. Evenäs, S. Ulvenlund. *Biophysical Journal* **2005**, 89(6), 4219-4233.
- [268] W. von Rybinski, K. Hill. *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, 37(10), 1328-1345.
- [269] W. J. De Grip, P. H. M. Bovee-Geurts. *Chemistry and Physics of Lipids* **1979**, 23(4), 321-335.
- [270] K. Igarashi. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* **1977**, 34, 243-283.
- [271] H. Luders. *Surfactant Sci. Ser.* **2000**, 91(Nonionic Surfactants), 19-75.
- [272] A. J. J. Straathof, H. van Bekkum, A. P. G. Kieboom. *Starch - Stärke* **1988**, 40(6), 229-234.
- [273] Wolf, Gerhard and Wolf, Helmut. Preparation of alkyl glycosides as surfactants. [DE4227752A1], 7. 24-2-1994. BASF A.-G., Germany .
- [274] K. Hill, W. Wuest, J. Wollmann, M. Biermann, H. Rossmailer, R. Eskuchen, A. Bruns, G. Hellmann, K. H. Ott, et al. Process for manufacture of alkyl



- glycosides for surfactants. [DE3833780A1], 10. 12-4-1990. Henkel K.-G.a.A., Germany.
- [275] D. D. Farris. Alkyl glycosides. [EP96917A1], 17. 28-12-1983. Procter and Gamble Co., USA .
- [276] J. Zhang, B. Zhang, J. Zhang, L. Lin, S. Liu, P. Ouyang. *Biotechnology Advances* **2010**, 28(5), 613-619.
- [277] P. Engel, R. Mladenov, H. Wulfhorst, G. Jäger, A. C. Spiess. *Green Chemistry* **2010**, 12(11), 1959-1966.
- [278] Y. H. P. Zhang, L. R. Lynd. *Biotechnology and bioengineering* **2004**, 88(7), 797-824.
- [279] R. Palkovits, K. Tajvidi, J. Procelewska, R. Rinaldi, A. Ruppert. *Green Chemistry* **2010**, 12(6), 972-978.
- [280] M. A. Harmer, A. Fan, A. Liauw, R. K. Kumar. *Chemical Communications* **2009**, (43), 6610-6612.
- [281] S. Deguchi, K. Tsujii, K. Horikoshi. *Green Chemistry* **2008**, 10(6), 623-626.
- [282] R. W. Torget, J. S. Kim, Y. Y. Lee. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2000**, 39(8), 2817-2825.
- [283] J. F. Saeman. *Industrial & Engineering Chemistry* **1945**, 37(1), 43-52.
- [284] A. Takagaki, C. Tagusagawa, K. Domen. *Chemical Communications* **2008**, (42), 5363-5365.
- [285] F. Zhang, X. Deng, Z. Fang, H. Zeng, X. Tian, J. A. Kozinski. *Petrochemical Technology* **2011**, 40(1), 43-48.
- [286] J. Hegner, K. C. Pereira, B. DeBoef, B. L. Lucht. *Tetrahedron Letters* **2010**, 51(17), 2356-2358.
- [287] S. J. Kim, A. A. Dwiatmoko, J. W. Choi, Y. W. Suh, D. J. Suh, M. Oh. *Bioresource Technology* **2010**, 101(21), 8273-8279.
- [288] R. Rinaldi, N. Meine, J. vom Stein, R. Palkovits, F. Schüth. *ChemSusChem* **2010**, 3(2), 266-276.
- [289] R. Rinaldi, R. Palkovits, F. Schüth. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, 47(42), 8047-8050.

- [290] J. Pang, A. Wang, M. Zheng, T. Zhang. *Chemical Communications* **2010**, 46(37), 6935-6937.
- [291] H. Guo, X. Qi, L. Li, J. Smith. *Bioresource Technology* **2012**, 116, 355-359.
- [292] Y. Wu, Z. Fu, D. Yin, Q. Xu, F. Liu, C. Lu, L. Mao. *Green Chemistry* **2010**, 12(4), 696-700.
- [293] M. Hara. *Energy & environmental science* **2010**, 3(5), 601-607.
- [294] K. Fukuhara, K. Nakajima, M. Kitano, H. Kato, S. Hayashi, M. Hara. *ChemSusChem* **2011**, 4(6), 778-784.
- [295] S. Suganuma, K. Nakajima, M. Kitano, D. Yamaguchi, H. Kato, S. Hayashi, M. Hara. *Solid State Sciences* **2010**, 12(6), 1029-1034.
- [296] M. Kitano, D. Yamaguchi, S. Suganuma, K. Nakajima, H. Kato, S. Hayashi, M. Hara. *Langmuir* **2009**, 25(9), 5068-5075.
- [297] S. Suganuma, K. Nakajima, M. Kitano, D. Yamaguchi, H. Kato, S. Hayashi, H. Michikazu. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130(38), 12787-12793.
- [298] Z. Sun, M. Cheng, H. Li, T. Shi, M. Yuan, X. Wang, Z. Jiang. *RSC Advances* **2012**, 2(24), 9058-9065.
- [299] J. Tian, J. Wang, S. Zhao, C. Jiang, X. Zhang, X. Wang. *Cellulose* **2010**, 17(3), 587-594.
- [300] X. Li, Y. Jiang, L. Wang, L. Meng, W. Wang, X. Mu. *RSC Advances* **2012**, 2(17), 6921-6925.
- [301] Y. Ogasawara, S. Itagaki, K. Yamaguchi, N. Mizuno. *ChemSusChem* **2011**, 4(4), 519-525.
- [302] K. Shimizu, H. Furukawa, N. Kobayashi, Y. Itaya, A. Satsuma. *Green Chemistry* **2009**, 11(10), 1627-1632.
- [303] J. Geboers, S. Van de Vyver, K. Carpentier, K. de Blochouse, P. Jacobs, B. Sels. *Chemical Communications* **2010**, 46(20), 3577-3579.
- [304] J. González-Rivera, I. R. Galindo-Esquivel, M. Onor, E. Bramanti, I. Longo, C. Ferrari. *Green Chemistry* **2014**, 16(3), 1417-1425.
- [305] Z. Zhang, Z. K. Zhao. *Carbohydrate Research* **2009**, 344(15), 2069-2072.

- [306] A. Onda, T. Ochi, K. Yanagisawa. *Green Chemistry* **2008**, *10*(10), 1033-1037.
- [307] T. Komanoya, H. Kobayashi, K. Hara, W. J. Chun, A. Fukuoka. *Applied Catalysis A: General* **2011**, *407*(1-2), 188-194.
- [308] H. Kobayashi, T. Komanoya, K. Hara, A. Fukuoka. *ChemSusChem* **2010**, *3*(4), 440-443.
- [309] D. K. Sidiras, E. G. Koukios. *Biomass* **1989**, *19*(4), 289-306.
- [310] R. P. Swatloski, S. K. Spear, J. D. Holbrey, R. D. Rogers. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*(18), 4974-4975.
- [311] H. Zhao, J. E. Holladay, J. H. Kwak, Z. C. Zhang. *The Journal of Physical Chemistry B* **2007**, *111*(19), 5295-5300.
- [312] H. B. Klinke, A. B. Thomsen, B. K. Ahring. *Appl Microbiol Biotechnol* **2004**, *66*(1), 10-26.
- [313] T. H. Kim, Y. Y. Lee. *Bioresource Technology* **2005**, *96*(18), 2007-2013.
- [314] M. Benoit, A. Rodrigues, K. De Oliveira Vigier, E. Fourre, J. Barrault, J. M. Tatibouet, F. Jerome. *Green Chem.* **2012**, *14*(8), 2212-2215.
- [315] M. Benoit, A. Rodrigues, Q. H. Zhang, E. Fourre, K. De Oliveira Vigier, J. M. Tatibouet, F. Jerome. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*(38), 8964-8967.
- [316] S. Deguchi, K. Tsujii, K. Horikoshi. *Chem. Commun.* **2006**, (31), 3293-3295.
- [317] M. Sasaki, B. Kabyemela, R. Malaluan, S. Hirose, N. Takeda, T. Adschiri, K. Arai. *The Journal of Supercritical Fluids* **1998**, *13*(1-3), 261-268.
- [318] N. Villandier, A. Corma. *Chemical Communications* **2010**, *46*(24), 4408-4410.
- [319] N. Villandier, A. Corma. *ChemSusChem* **2011**, *4*(4), 508-513.
- [320] I. A. Ignatyev, P. G. Mertens, C. Van Doorslaer, K. Binnemans, D. E. De Vos. *Green Chemistry* **2010**, *12*(10), 1790-1795.
- [321] A. V. Puga, A. Corma. *ChemSusChem* **2014**, *7*(12), 3362-3373.
- [322] N. Hausser, S. Marinkovic, B. Estrine. *Cellulose* **2013**, *20*(5), 2179-2184.
- [323] B. Estrine, S. Marinkovic, N. Hausser. Preparation of alkyl glycosides from lignocellulosic biomass. [FR2988094A1], 18pp. 20-9-2013. Agro Industrie Recherches Et Developpements A.R.D. , France.

## Referencias Bibliográficas

---

- [324] S. Dora, T. Bhaskar, R. Singh, D. V. Naik, D. K. Adhikari. *Bioresource Technology* **2012**, *120*(0), 318-321.
- [325] W. Deng, M. Liu, Q. Zhang, X. Tan, Y. Wang. *Chemical Communications* **2010**, *46*(15), 2668-2670.
- [326] W. Deng, M. Liu, Q. Zhang, Y. Wang. *Catalysis Today* **2011**, *164*(1), 461-466.
- [327] A. Corma, S. Iborra, S. Miquel, J. Primo. *Journal of Catalysis* **1998**, *180*(2), 218-224.
- [328] F. Rataboul, N. Essayem. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2010**, *50*(2), 799-805.
- [329] Y. B. Huang, Y. Fu. *Green Chemistry* **2013**, *15*(5), 1095-1111.
- [330] I. Jung, D. A. Field, N. J. Clark, Y. Zhu, D. Yang, R. D. Piner, S. Stankovich, D. A. Dikin, H. Geisler, C. A. Ventrice, R. S. Ruoff. *The Journal of Physical Chemistry C* **2009**, *113*(43), 18480-18486.
- [331] D. Yang, A. Velamakanni, G. Bozoklu, S. Park, M. Stoller, R. D. Piner, S. Stankovich, I. Jung, D. A. Field, J. Ventrice, R. S. Ruoff. *Carbon* **2009**, *47*(1), 145-152.
- [332] P. A. Russo, M. M. Antunes, P. Neves, P. V. Wiper, E. Fazio, F. Neri, F. Barreca, L. Mafra, M. Pillinger, N. Pinna. *Green Chemistry* **2014**, *16*(9), 4292-4305.
- [333] P. Valle-Vigón, M. Sevilla, A. B. Fuertes. *Applied Surface Science* **2012**, *261*, 574-583.
- [334] N. Viswanadham, D. Nandan. Sulfonated carbon silica composite for catalysts. [US20140057778A1], 18pp. 27-2-2014. Council of Scientific & Industrial Research, India .
- [335] X. Mo, E. Lotero, C. Lu, Y. Liu, J. Goodwin. *Catal Lett* **2008**, *123*(1-2), 1-6.
- [336] H. Nishihara, Y. Fukura, K. Inde, K. Tsuji, M. Takeuchi, T. Kyotani. *Carbon* **2008**, *46*(1), 48-53.
- [337] W. S. Hummers, R. E. Offeman. *Journal of the American Chemical Society* **1958**, *80*(6), 1339.
- [338] D. Verma, R. Tiwari, A. K. Sinha. *RSC Advances* **2013**, *3*(32), 13265-13272.

- [339] T. Okuhara, M. Yamashita, K. Na, M. Misono. *Chemistry Letters* **1994**, (8), 1451-1454.
- [340] P. Valle-Vigón, M. Sevilla, A. B. Fuertes. *Applied Surface Science* **2012**, 261, 574-583.
- [341] W. D. Harkins, G. Jura. *Journal of the American Chemical Society* 1944, 66(8), 1366-1373.

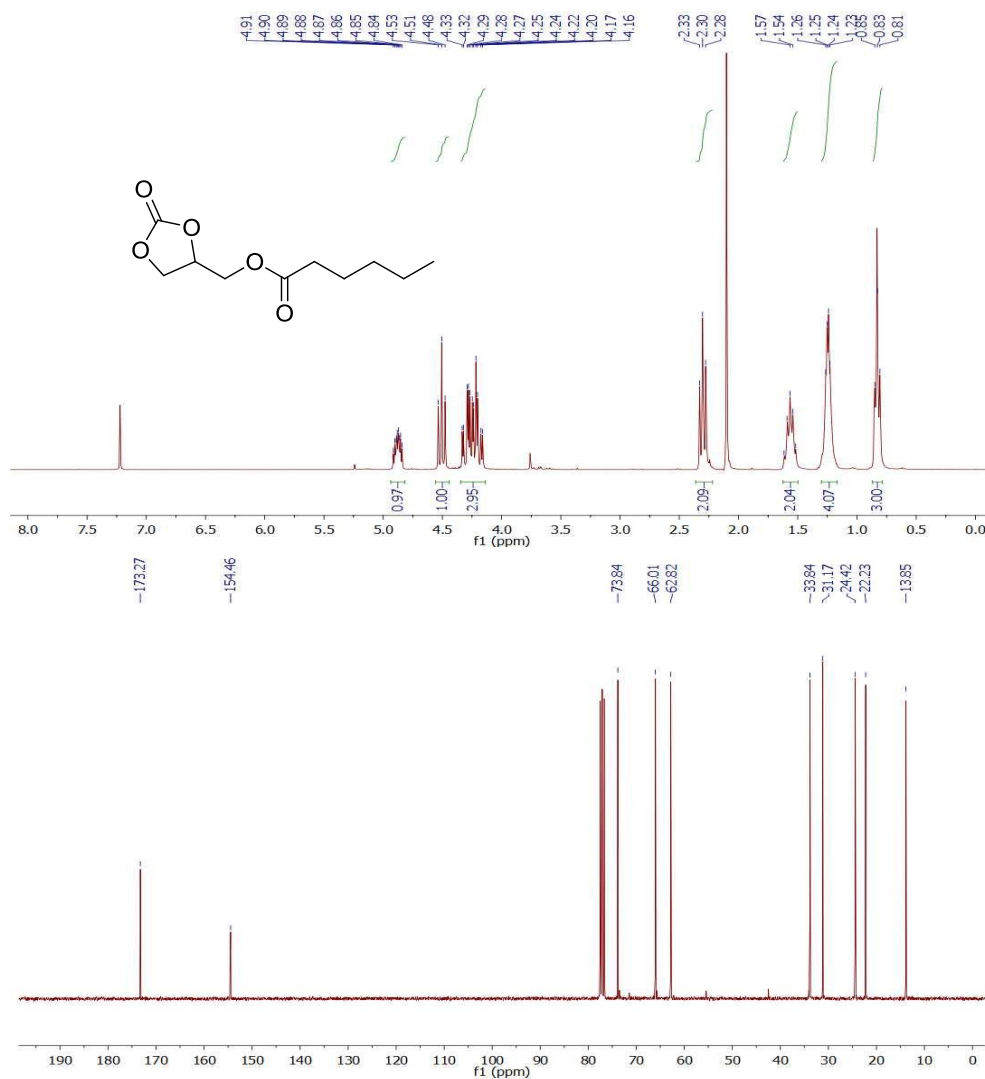


# Anexos

## I. Espectros RMN

### Hexanoato de metil(2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo) (C6-ECG)

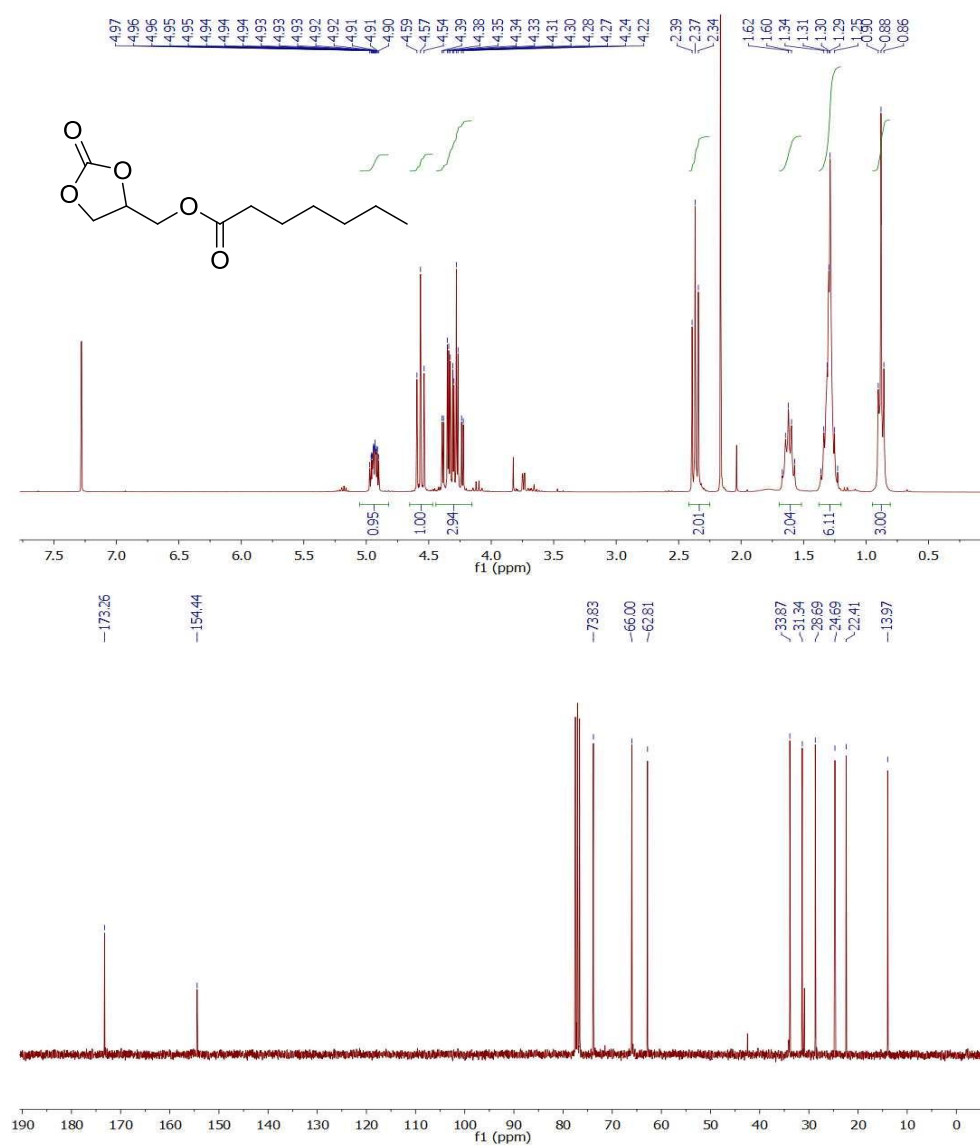
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.79-0.87 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 1.17-1.34 (m, 4H;  $\text{CH}_2$ ), 1.49-1.63 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 2.26-2.34 (t;  $J = 7.5$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 4.14-4.35 (m; 4H;  $\text{CH}_2$ ), 4.46-4.55 (t;  $J = 8.6$  Hz, 1H;  $\text{CH}_2$ ), 4.82-4.92 (m, 1H; CH).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 13.85, 22.23, 24.42, 31.17, 33.84, 62.82, 66.01, 73.84, 154.46, 173.27 ppm.





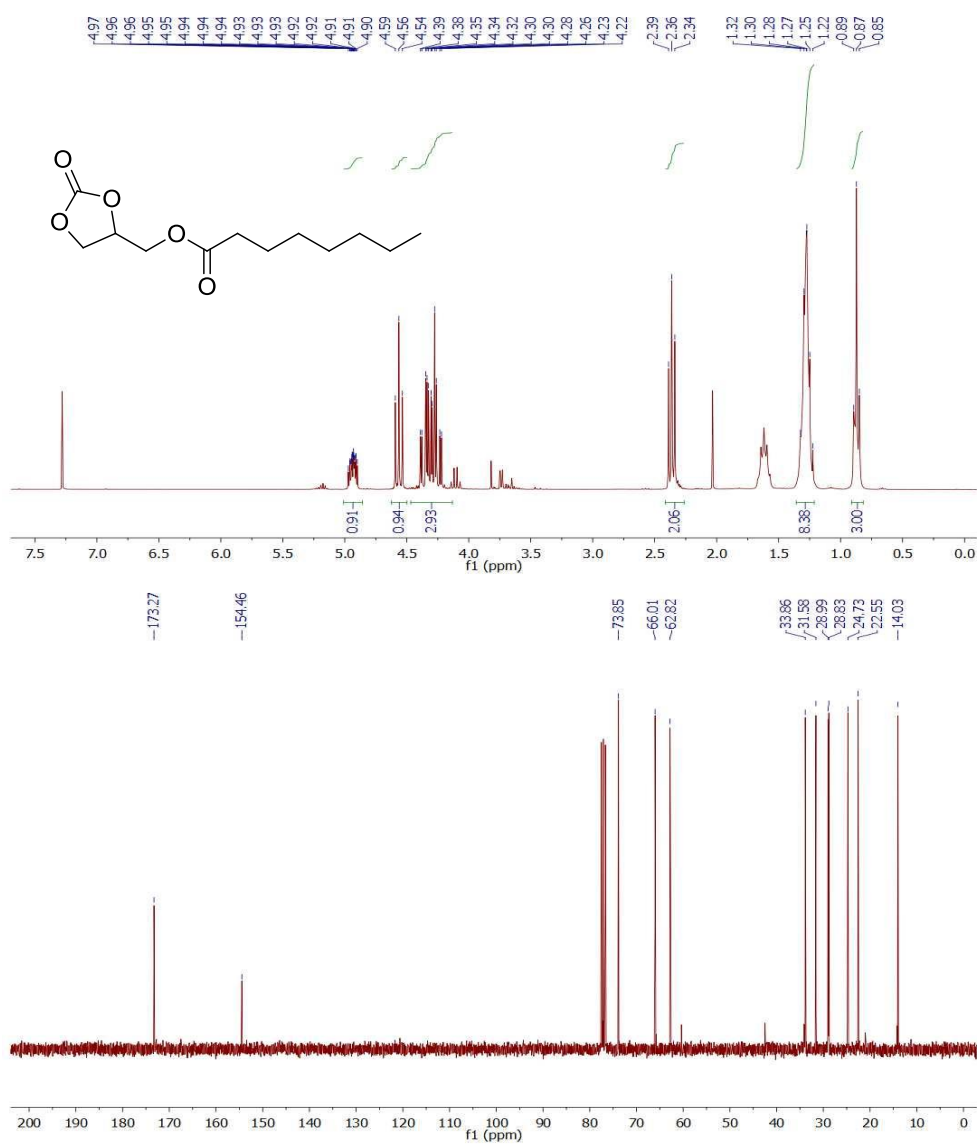
**Heptanoato de metil(2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo) (C7-ECG)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.84-0.92 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 1.21-1.38 (m, 6H;  $\text{CH}_2$ ), 1.54-1.69 (q;  $J = 7.1$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 2.32-2.41 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 4.21-4.40 (m, 3H;  $\text{CH}_2$ ), 4.53-4.60 (t;  $J = 8.6$  Hz, 1H;  $\text{CH}_2$ ), 4.89-4.98 (m, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 13.97, 22.41, 24.69, 28.69, 31.34, 33.87, 62.81, 66.00, 73.83, 154.44, 173.26 ppm.



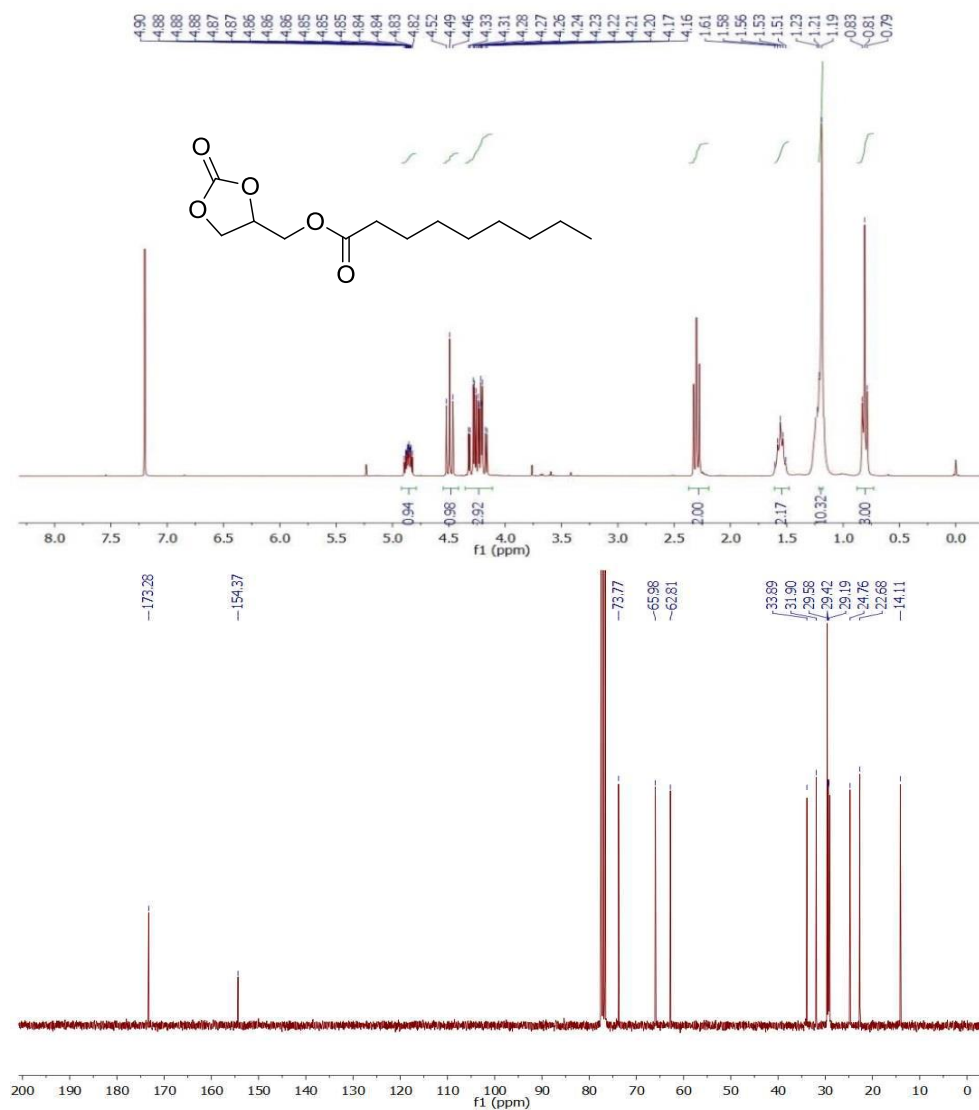
**Octanoato de metil(2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo) (C8-ECG)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.84-0.91 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 1.21-1.37 (m, 8H;  $\text{CH}_2$ ), 1.54-1.69 (q;  $J = 7.1$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 2.32-2.40 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 4.21-4.40 (m, 3H;  $\text{CH}_2$ ), 4.52-4.60 (t;  $J = 8.6$  Hz, 1H;  $\text{CH}_2$ ), 4.89-4.98 (m, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 14.03, 22.55, 24.73, 28.83, 28.99, 31.58, 33.86, 62.82, 66.01, 73.85, 154.46, 173.27 ppm.



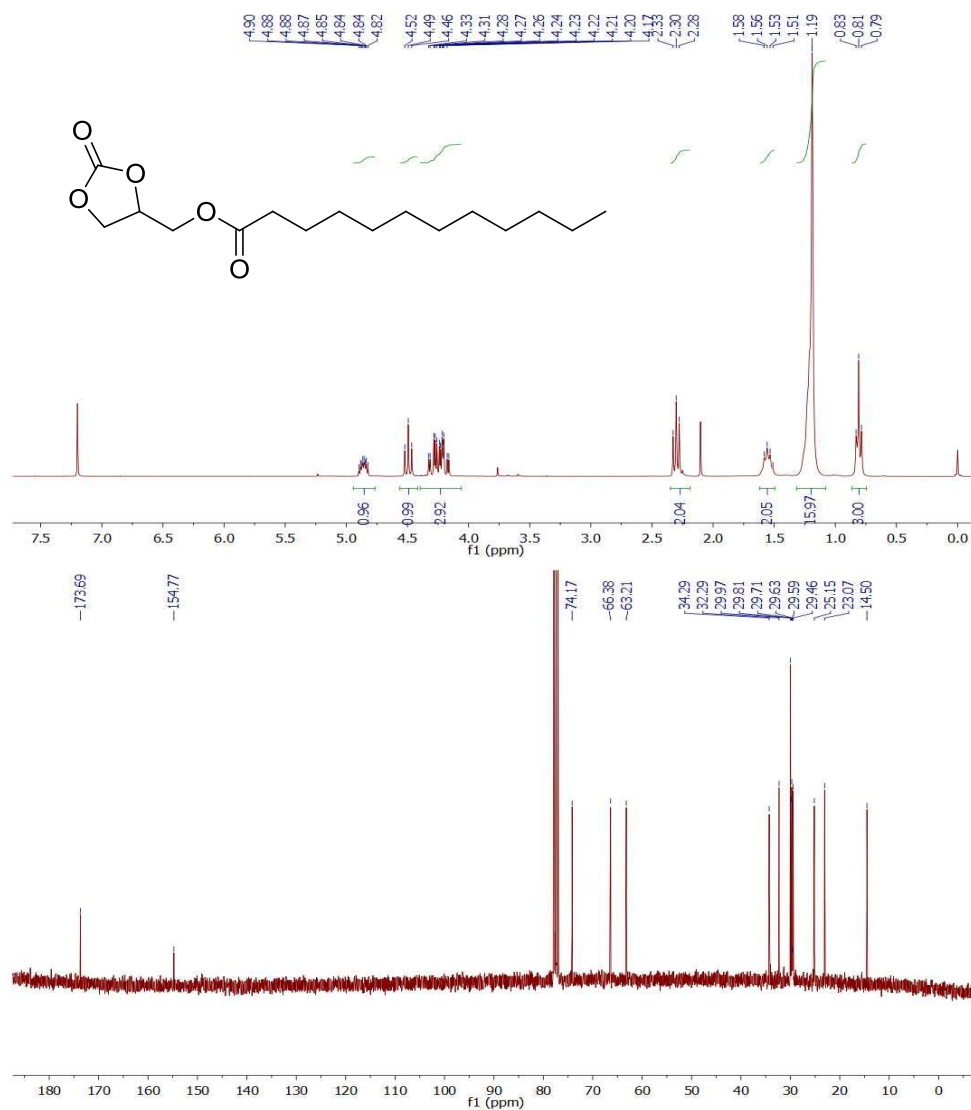
**Nonanoato de metil(2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo) (C9-ECG)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.77-0.85 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 1.13-1.30 (m, 10H;  $\text{CH}_2$ ), 1.48-1.63 (q;  $J = 7.3$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 2.25-2.34 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 4.15-4.33 (m, 3H;  $\text{CH}_2$ ), 4.45-4.54 (t;  $J = 8.6$  Hz, 1H;  $\text{CH}_2$ ), 4.81-4.91 (m, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 14.11, 22.68, 24.76, 29.19, 29.42, 29.58, 31.90, 33.89, 62.81, 65.98, 73.77, 154.37, 173.28 ppm.



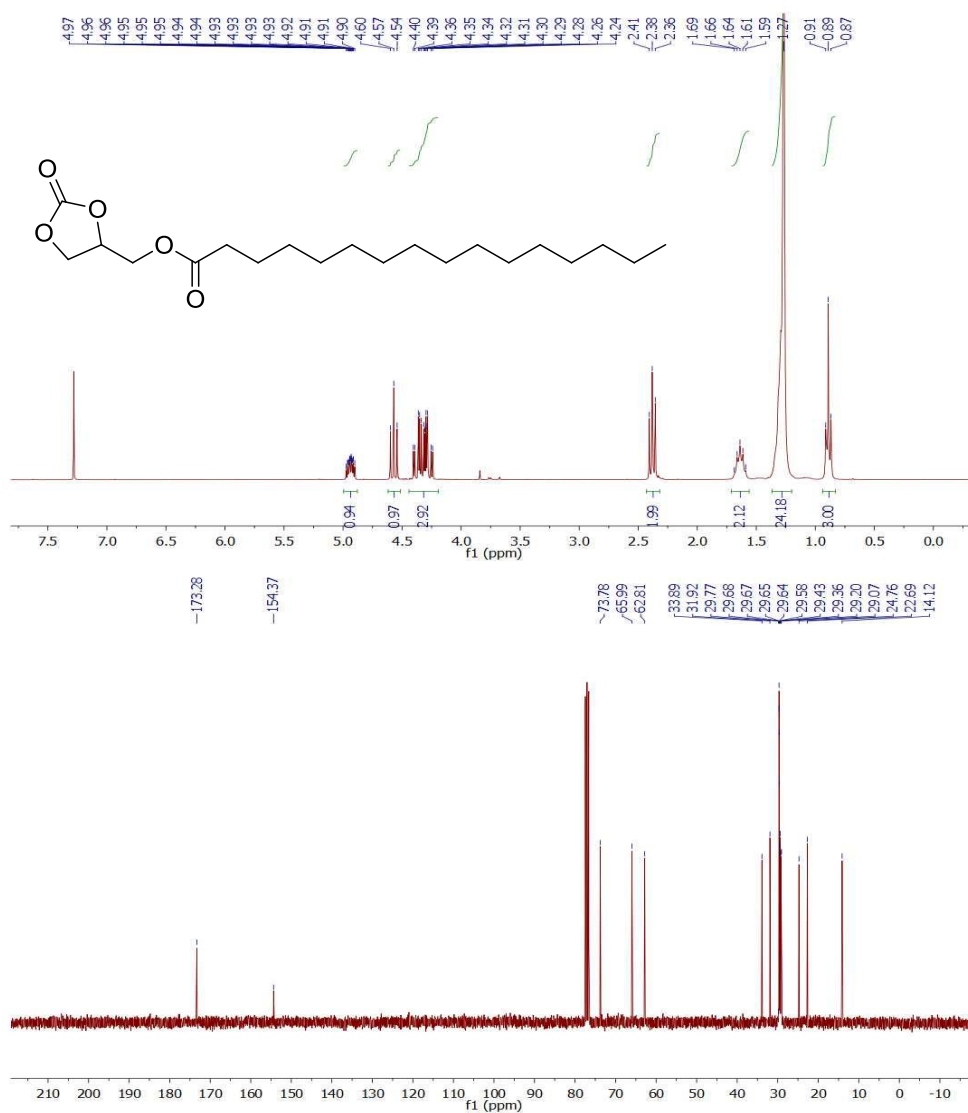
**Dodecanoato de metil(2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo) (C12-ECG)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.77-0.85 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 1.12-1.32 (m, 16H;  $\text{CH}_2$ ), 1.48-1.63 (q;  $J = 7.2$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 2.24-2.35 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 4.14-4.34 (m, 3H;  $\text{CH}_2$ ), 4.45-4.54 (t;  $J = 8.6$  Hz, 1H;  $\text{CH}_2$ ), 4.81-4.91 (m, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 14.50, 23.07, 25.15, 29.46, 29.59, 29.63, 29.71, 29.81, 29.97, 32.29, 34.29, 63.21, 66.38, 74.17, 154.77, 173.69 ppm.



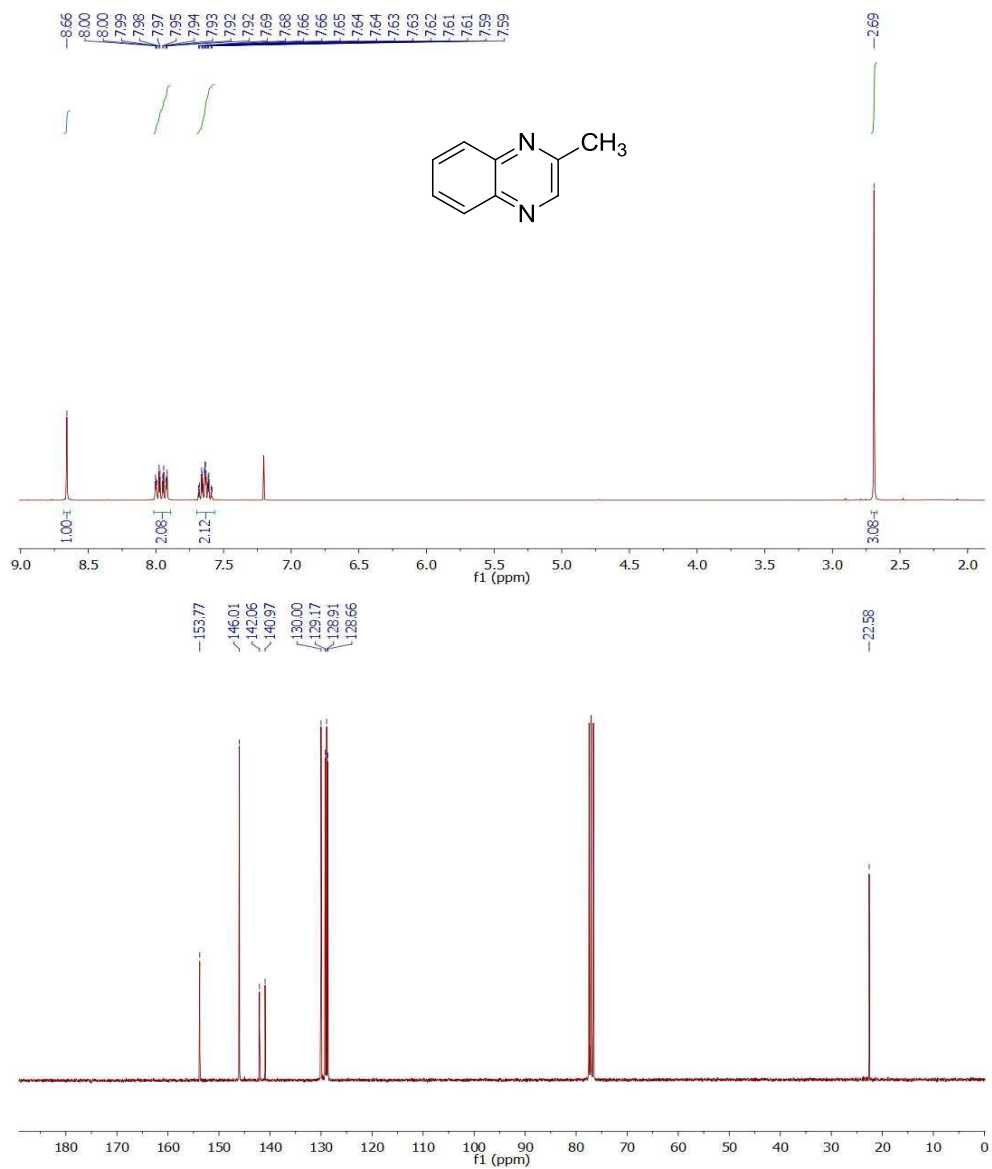
**Hexadecanoato de metil(2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo) (C16-ECG)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.85-0.93 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 1.22-1.36 (br s, 24H;  $\text{CH}_2$ ), 1.56-1.71 (q;  $J = 7.3$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 2.34-2.42 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 4.23-4.42 (m, 3H;  $\text{CH}_2$ ), 4.53-4.61 (t;  $J = 8.6$  Hz, 1H;  $\text{CH}_2$ ), 4.89-4.98 (m, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 14.12, 22.69, 24.76, 29.07, 29.20, 29.36, 29.43, 29.58, 29.64, 29.65, 29.67, 29.68, 29.77, 31.92, 33.89, 62.81, 65.99, 73.78, 154.37, 173.28 ppm.



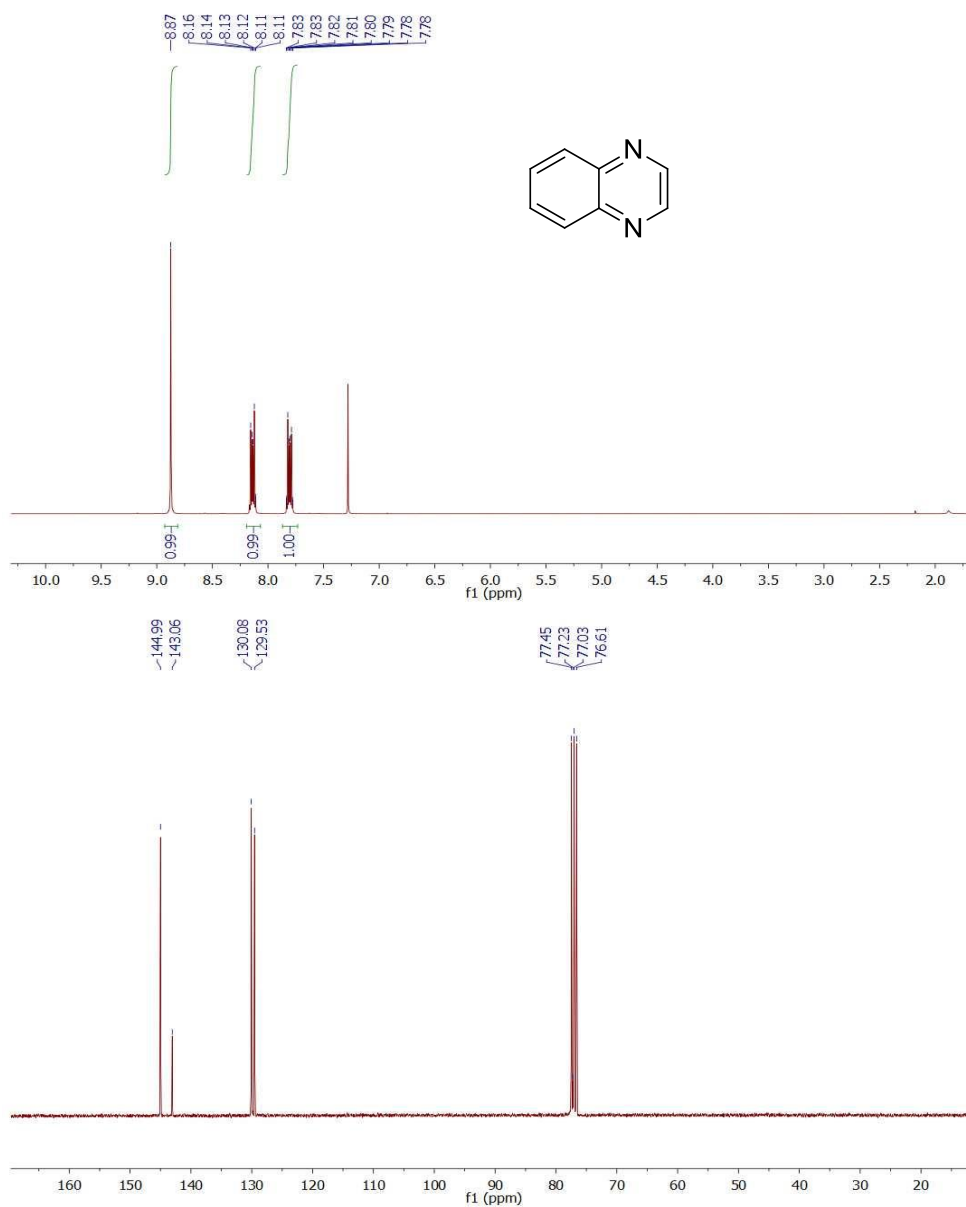
**2-metilquinoxalina (3a)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.69 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 7.58-7.69 (m, 2H; CH), 7.91-8.01 (m, 2H; CH), 8.66 (s, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 22.58, 128.66, 128.91, 129.17, 130.00, 140.97, 142.06, 146.01, 153.77 ppm.



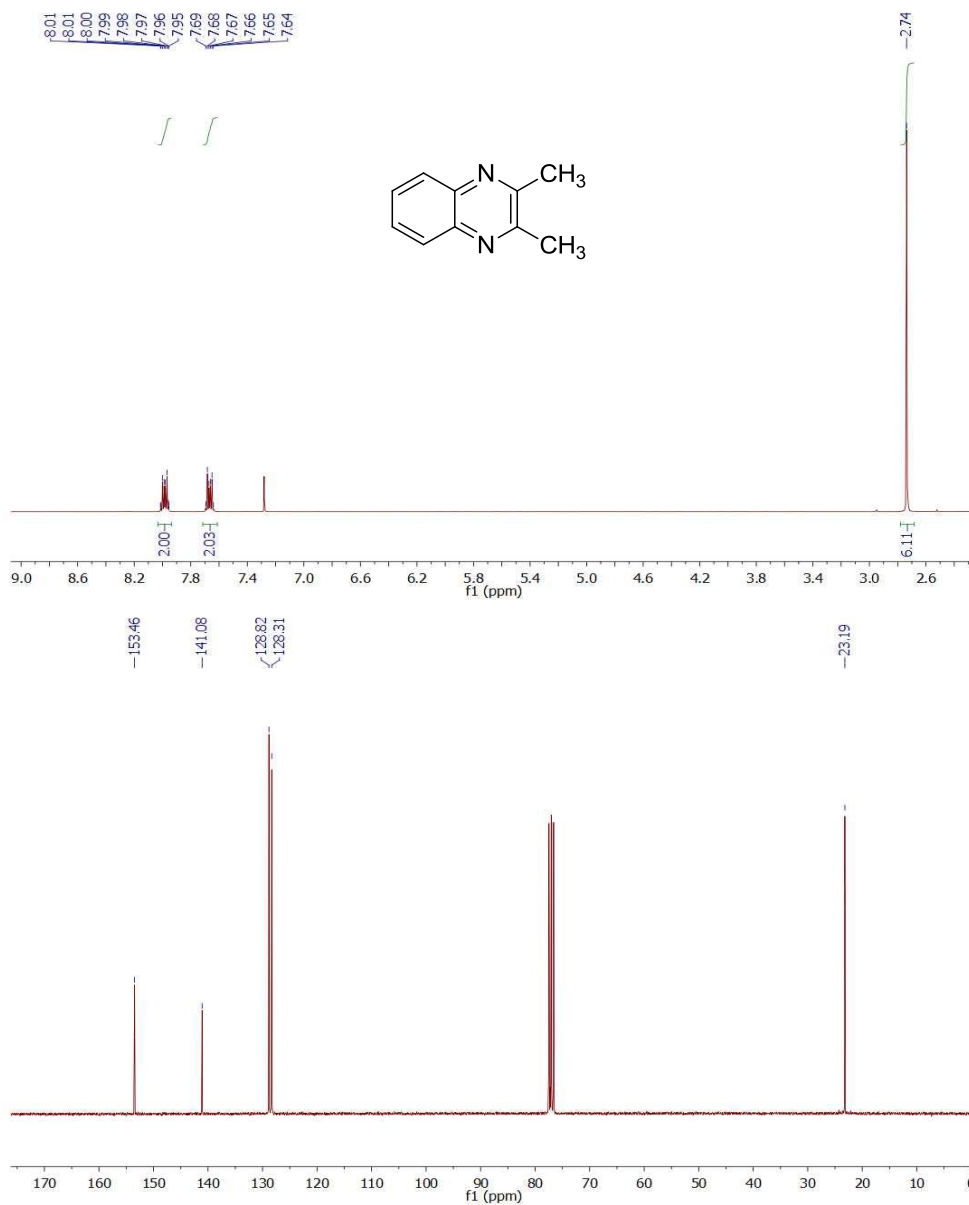
**Quinoxalina (3b)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.77-7.84 (m, 2H; CH), 8.11-8.17 (m, 2H; CH), 8.87 (s, 2H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 129.53, 130.08, 143.06, 144.99 ppm.



**2,3-dimetilquinoxalina (3c)**

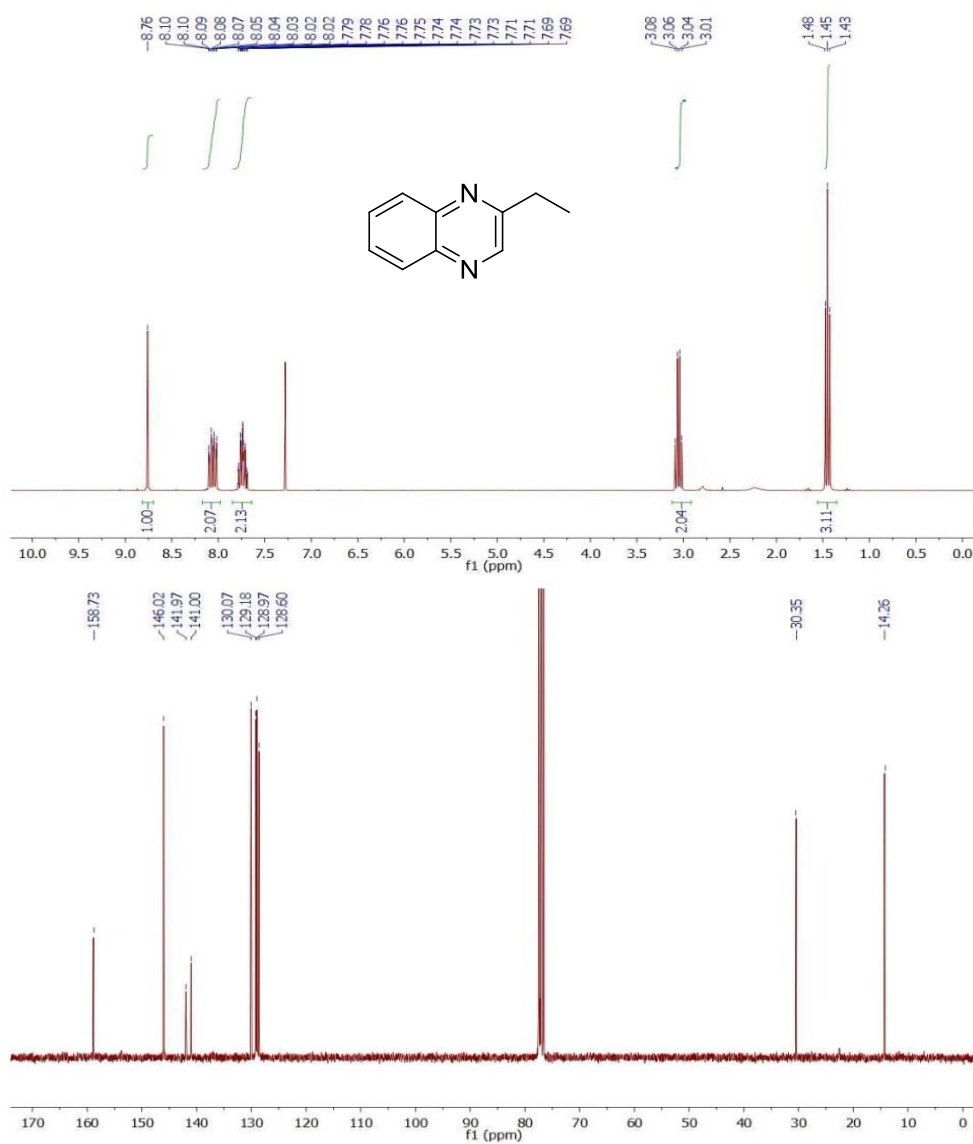
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.74 (s, 6H;  $\text{CH}_3$ ), 7.63-7.70 (m, 2H; CH), 7.94-8.02 (m, 2H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 23.19, 128.31, 128.82, 141.08, 153.46 ppm.





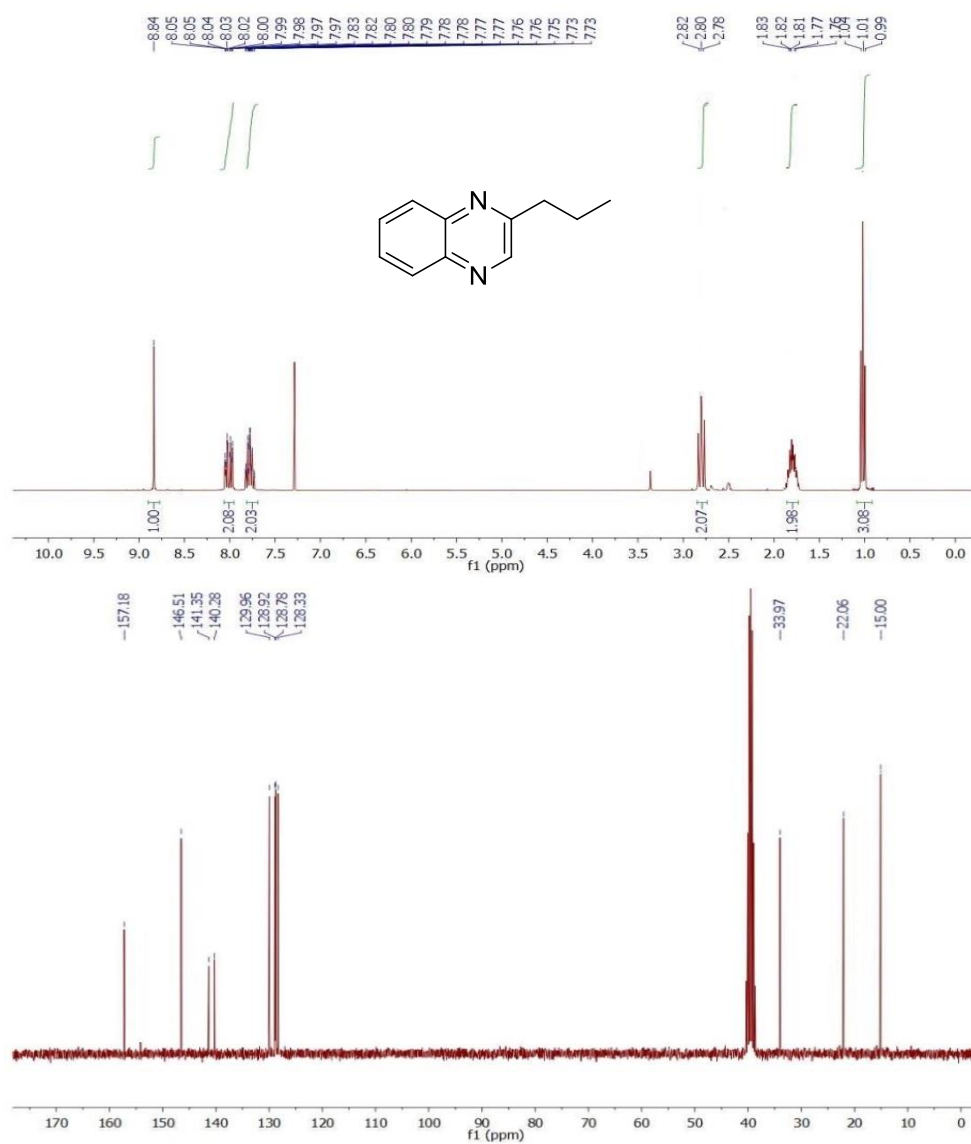
**2-etilquinoxalina (3d)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.42-1.49 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 3.00-3.09 (q,  $J=7.6$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 7.68-7.79 (m, 2H; CH), 8.00-8.11 (m, 2H; CH), 8.76 (s, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 14.26, 30.35, 128.60, 128.97, 129.18, 130.07, 141.00, 141.97, 146.02, 158.73 ppm.



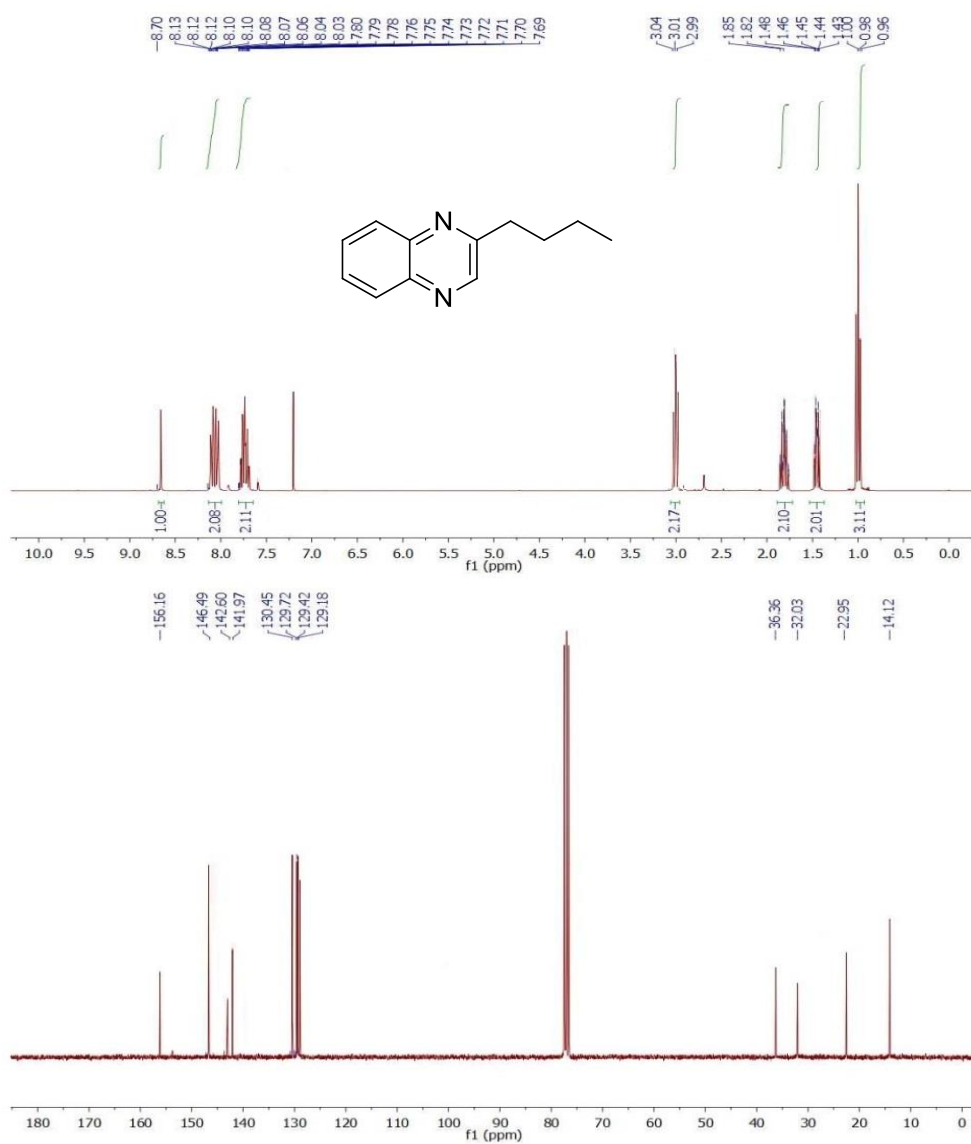
**2-propilquinoxalina (3e)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.98-1.05 (t,  $J=7.7$  Hz, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 1.75-1.84 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 2.77-2.83 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 7.72-7.83 (m, 2H; CH), 7.95-8.06 (m, 2H; CH), 8.84 (s, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 15.00, 22.06, 33.97, 128.33, 128.78, 128.92, 129.96, 140.28, 141.35, 146.51, 157.18 ppm.



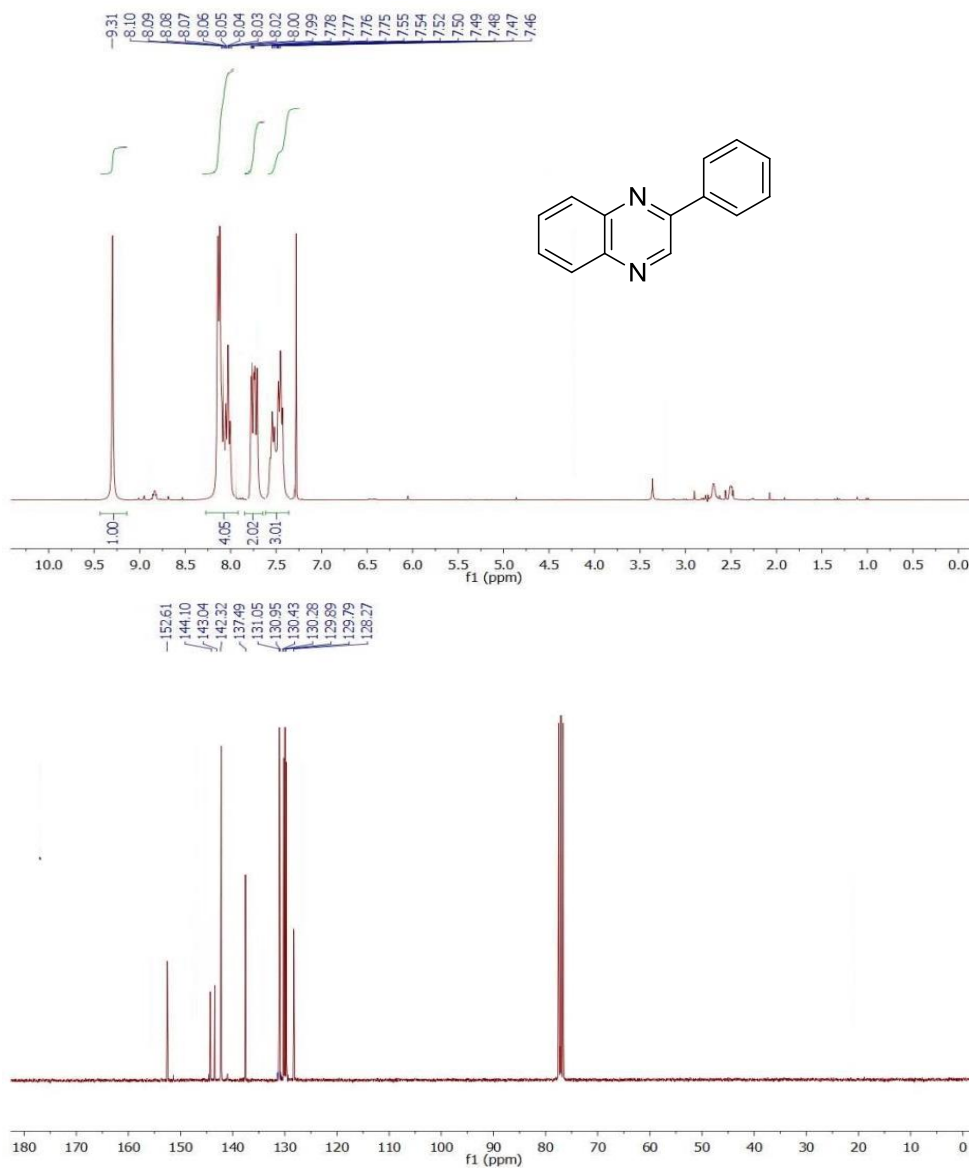
**2-butylquinoxalina (3f)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.95-1.01 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 1.42-1.48 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 1.77-1.85 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 2.98-3.04 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 7.68-7.80 (m, 2H; CH), 8.02-8.13 (m, 2H; CH), 8.70 (s, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 14.12, 22.95, 32.03, 36.36, 129.18, 129.42, 129.72, 130.45, 141.97, 142.60, 146.49, 156.16 ppm.



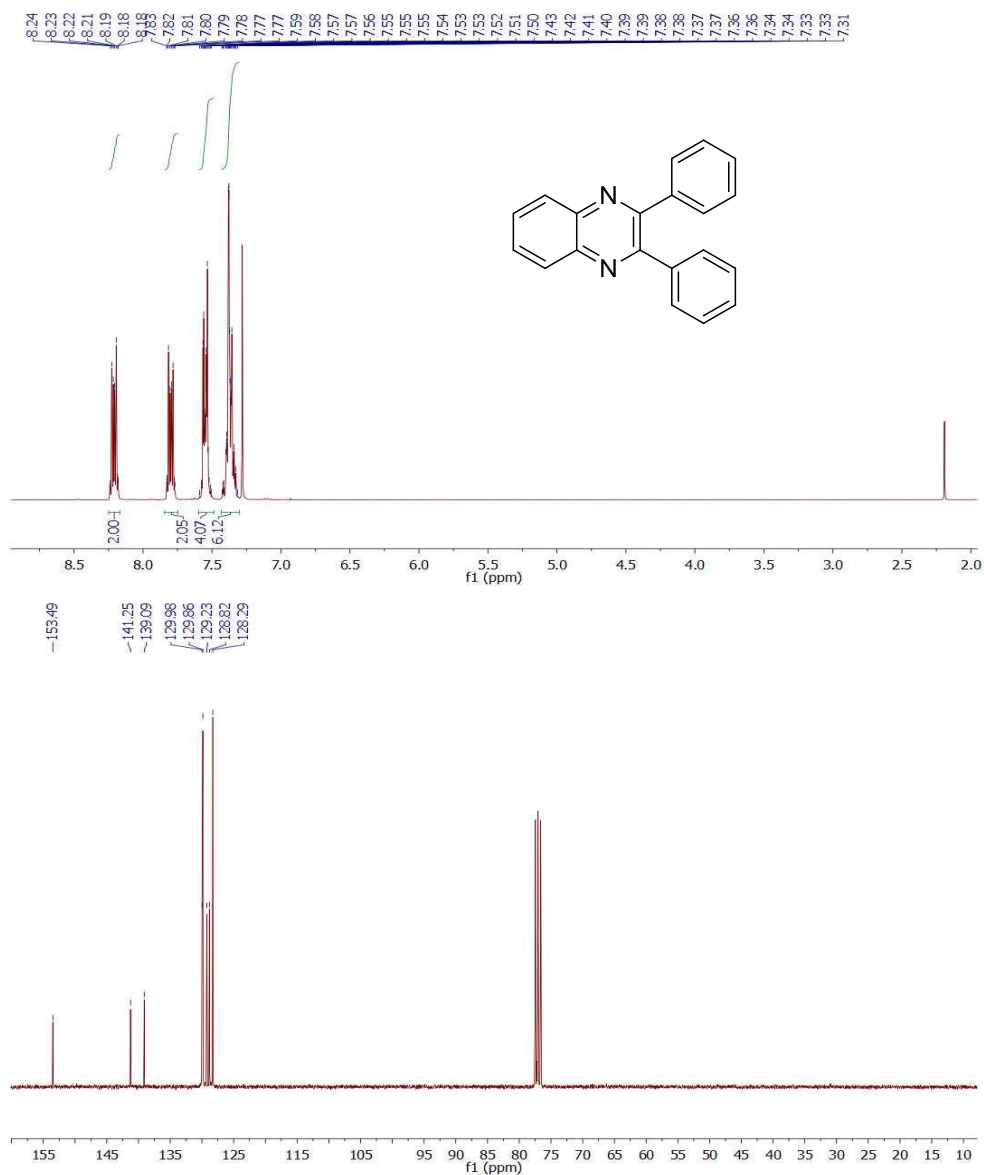
**2-fenilquinoxalina (3g)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.44-7.56 (m, 3H; CH), 7.73-7.80 (m, 2H; CH), 7.97-8.11 (m, 4H; CH), 9.31 (s, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 128.27, 129.79, 129.89, 130.28, 130.43, 130.95, 131.05, 137.49, 142.32, 143.04, 144.10, 152.61 ppm.



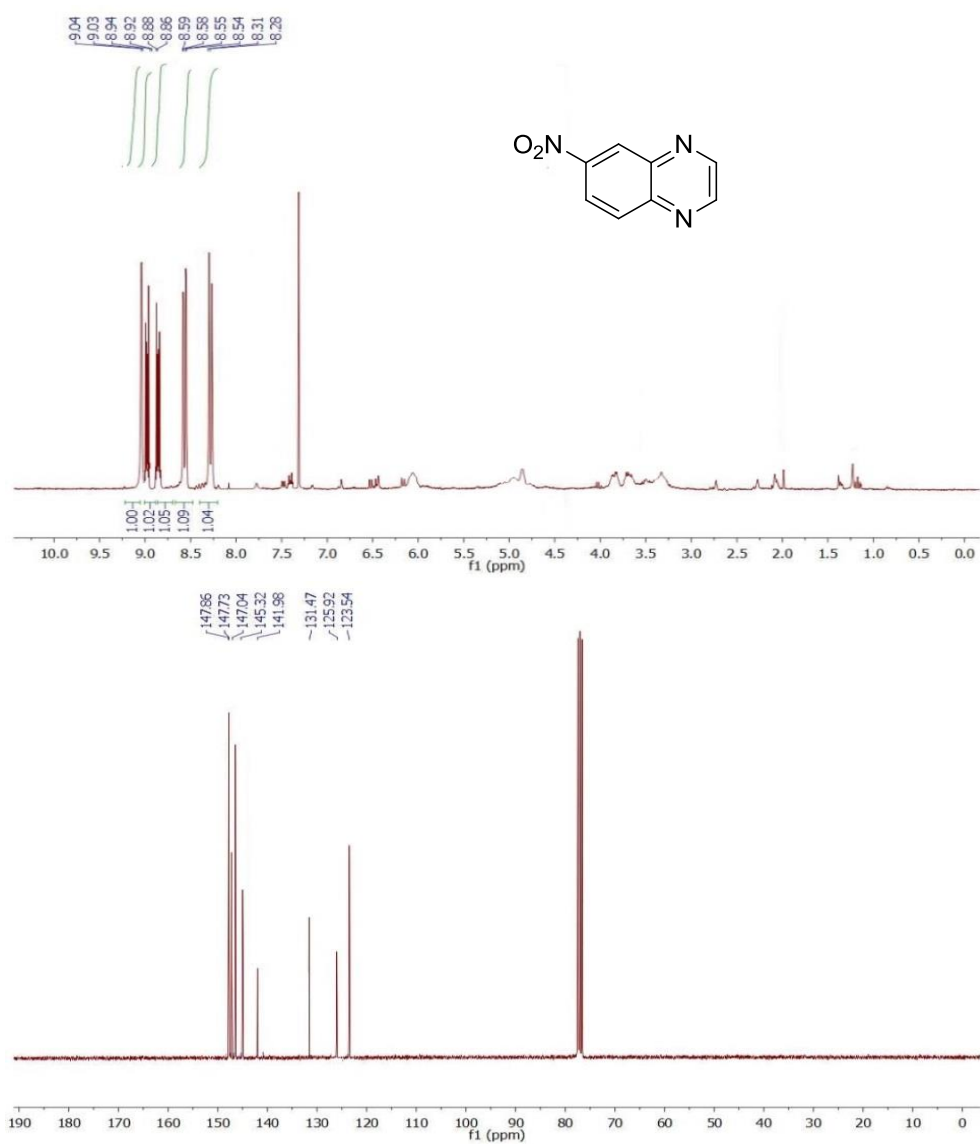
**2,3-difenilquinoxalina (3h)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.31-7.43 (m, 6H; CH), 7.49-7.60 (m, 4H; CH), 7.76-7.84 (m, 2H; CH), 8.16-8.25 (m, 2H, CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 128.29, 128.82, 129.23, 129.86, 129.98, 139.09, 141.25, 153.49 ppm.



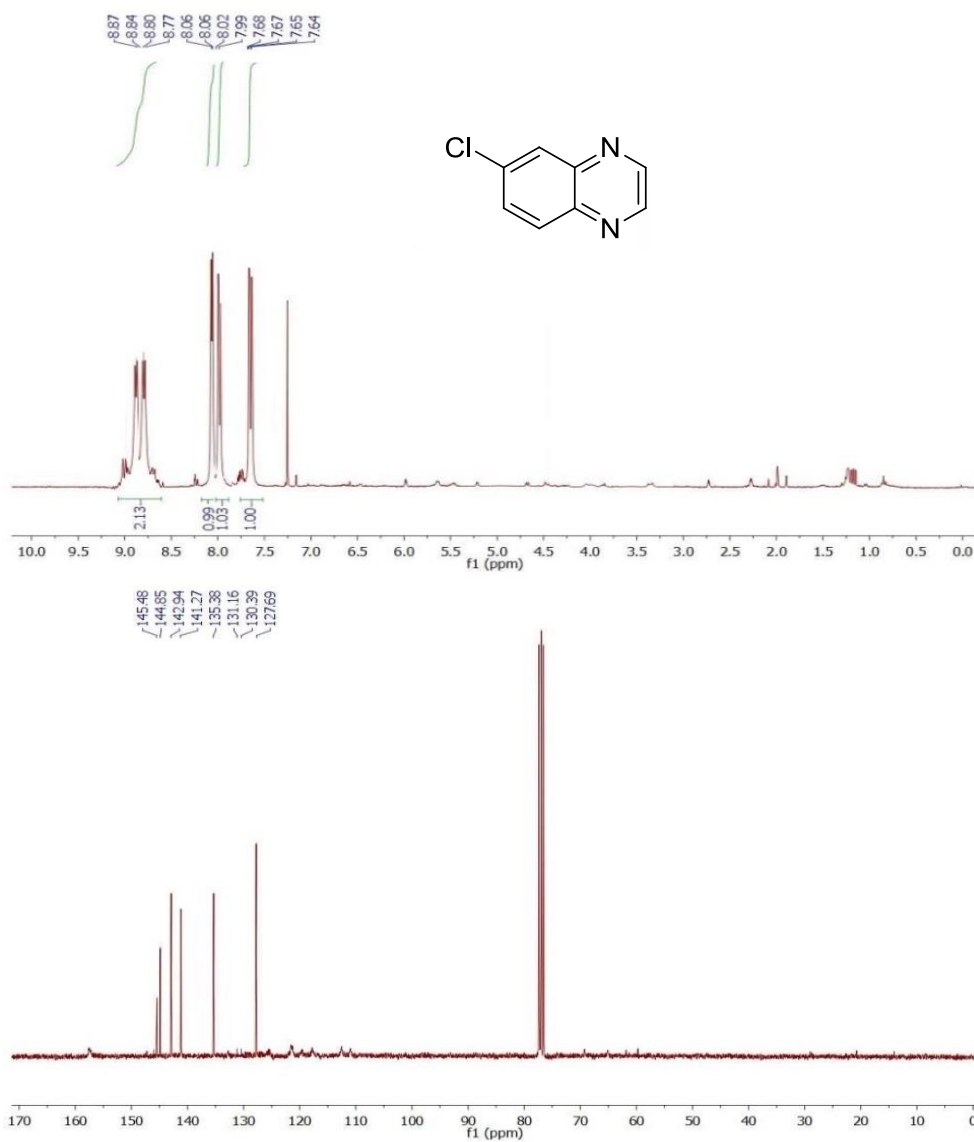
**6-nitroquinoxalina (3i)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 8.26-8.32 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H; CH), 8.53-8.60 (dd,  $J = 9.1, 2.8$  Hz, 1H; CH), 8.85-8.90 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H; CH), 8.91-8.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H; CH), 9.02-9.05 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 123.54, 125.92, 131.47, 141.98, 145.32, 147.04, 147.73, 147.86 ppm.



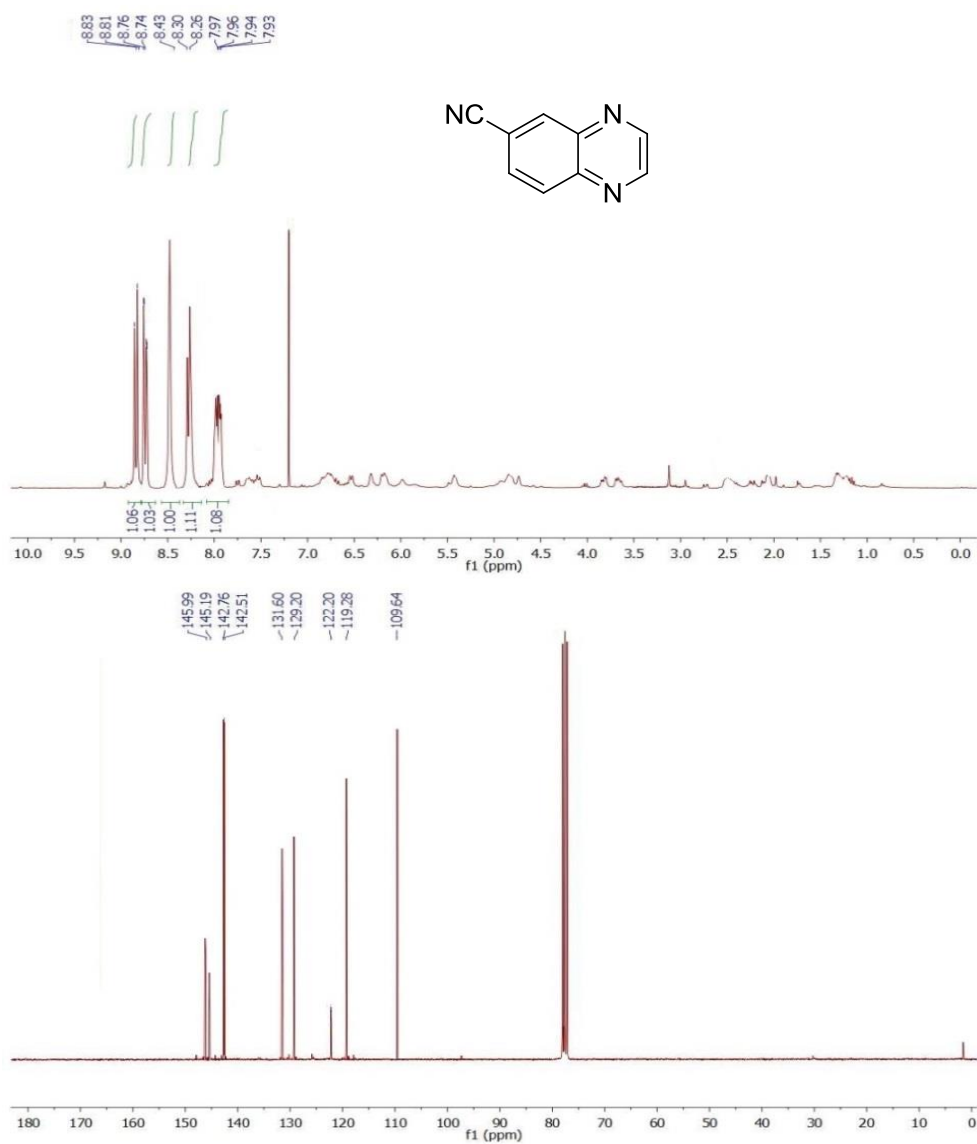
**6-cloroquinoxalina (3j)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.63-7.69 (dd,  $J = 8.6, 1.7$  Hz, 1H; CH), 7.98-8.03 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H; CH), 8.04-8.07 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H; CH), 8.75-8.82 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H; CH), 8.82-8.89 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 127.69, 130.39, 131.16, 135.38, 141.27, 142.94, 144.85, 145.48 ppm.



**6-cianoquinoxalina (3k)**

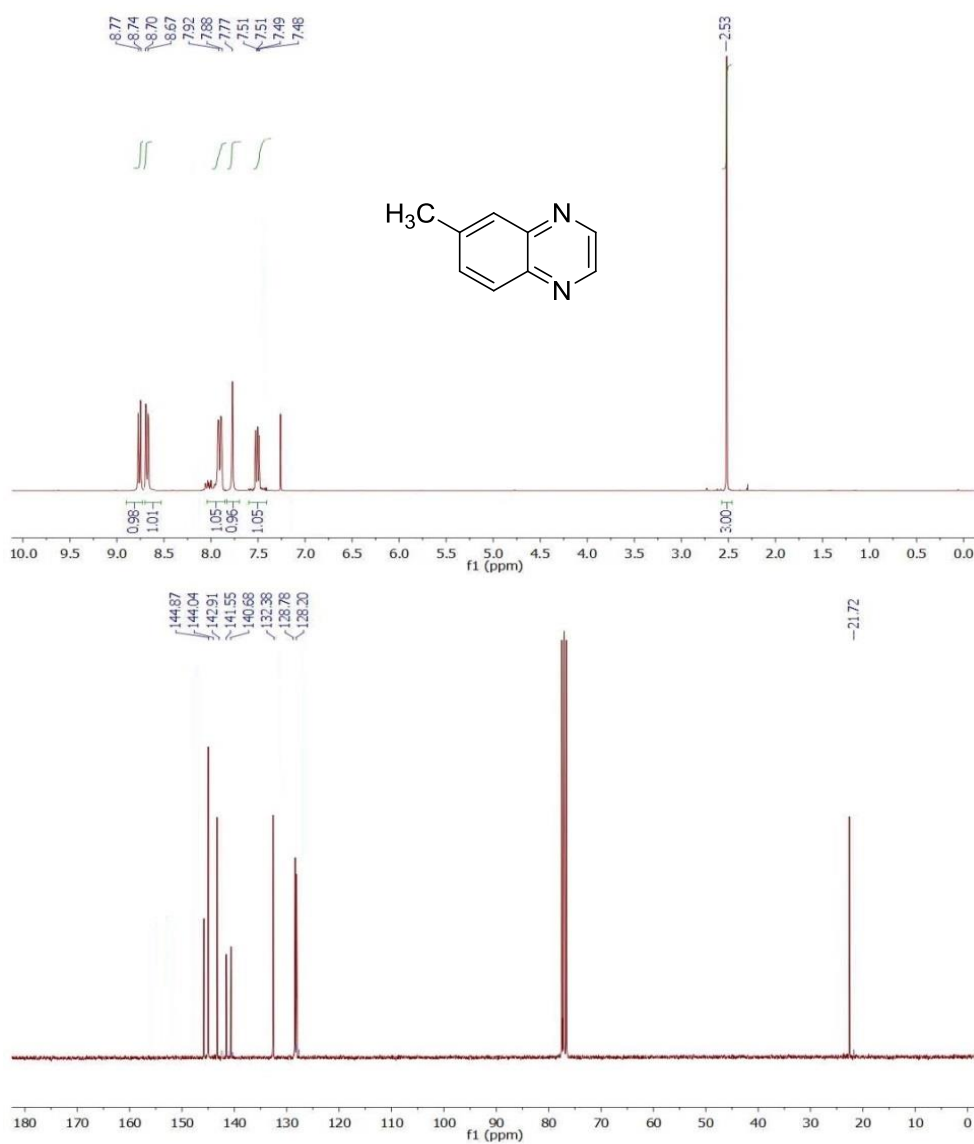
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.91-7.98 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H; CH), 8.25-8.32 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.43 (s, 1H; CH), 8.72-8.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H; CH), 8.79-8.85 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 109.64, 119.28, 122.20, 129.20, 131.60, 142.51, 142.76, 145.19, 145.99 ppm.





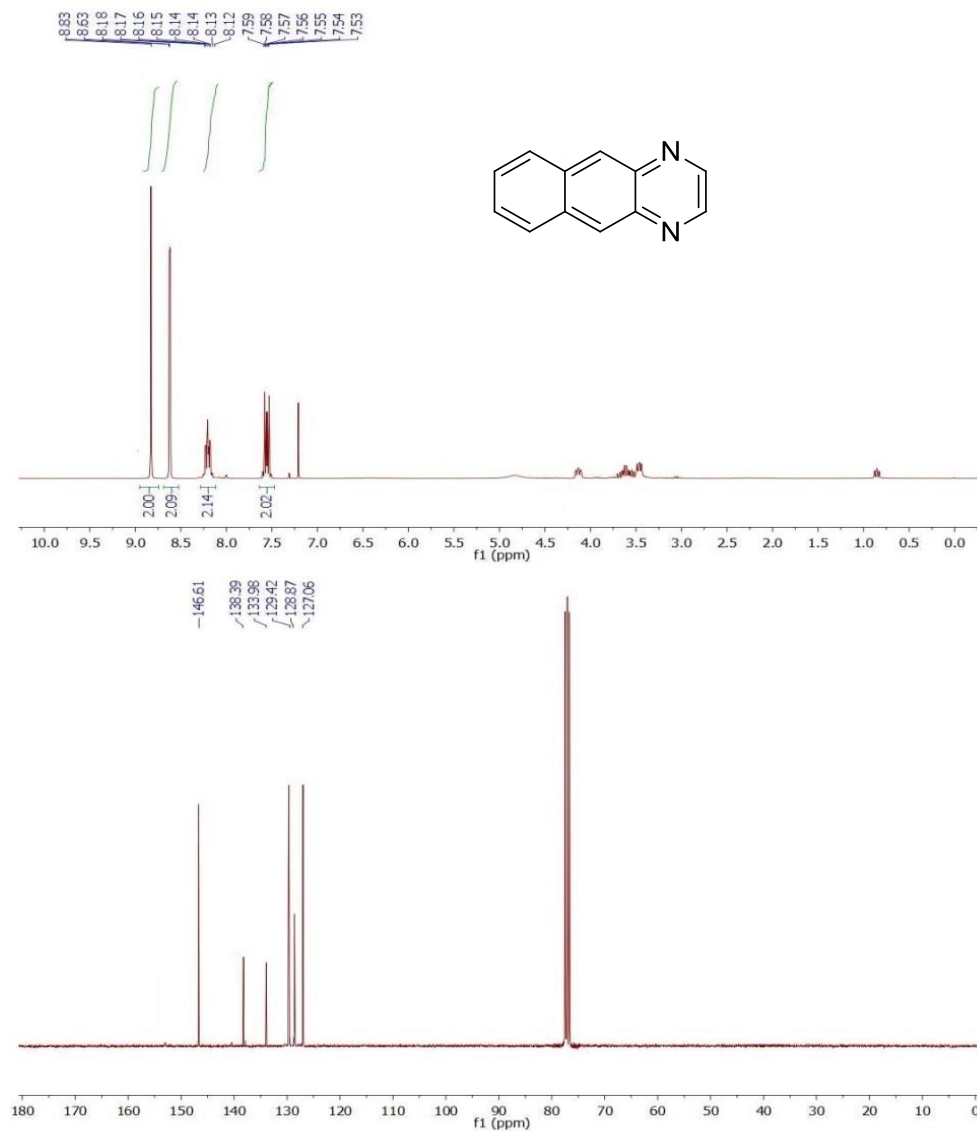
**6-metilquinoxalina (31)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.53 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 7.46-7.52 (dd,  $J = 8.4$ , 2.0 Hz, 1H; CH), 7.77 (s, 1H; CH), 7.86-7.93 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H; CH), 8.65-8.71 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H; CH), 8.73-8.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 21.72, 128.20, 128.78, 132.38, 140.68, 141.55, 142.91, 144.04, 144.87 ppm.



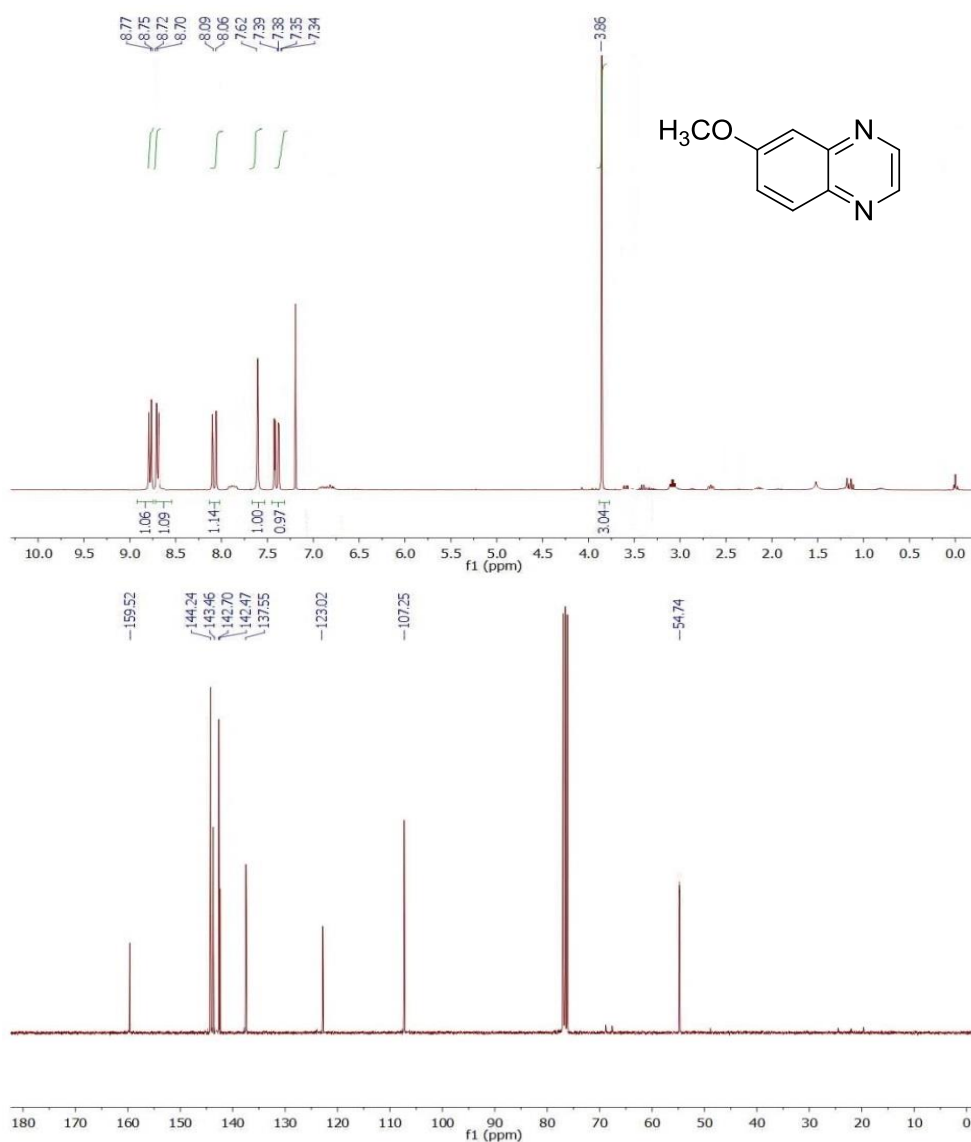
**benzo[*g*]quinoxalina (3m)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.52-7.60 (m, 2H; CH), 8.11-8.18 (m, 2H; CH) 8.63 (s, 2H; CH), 8.83 (s, 2H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 127.06, 128.87, 129.42, 133.98, 138.39, 146.61 ppm.



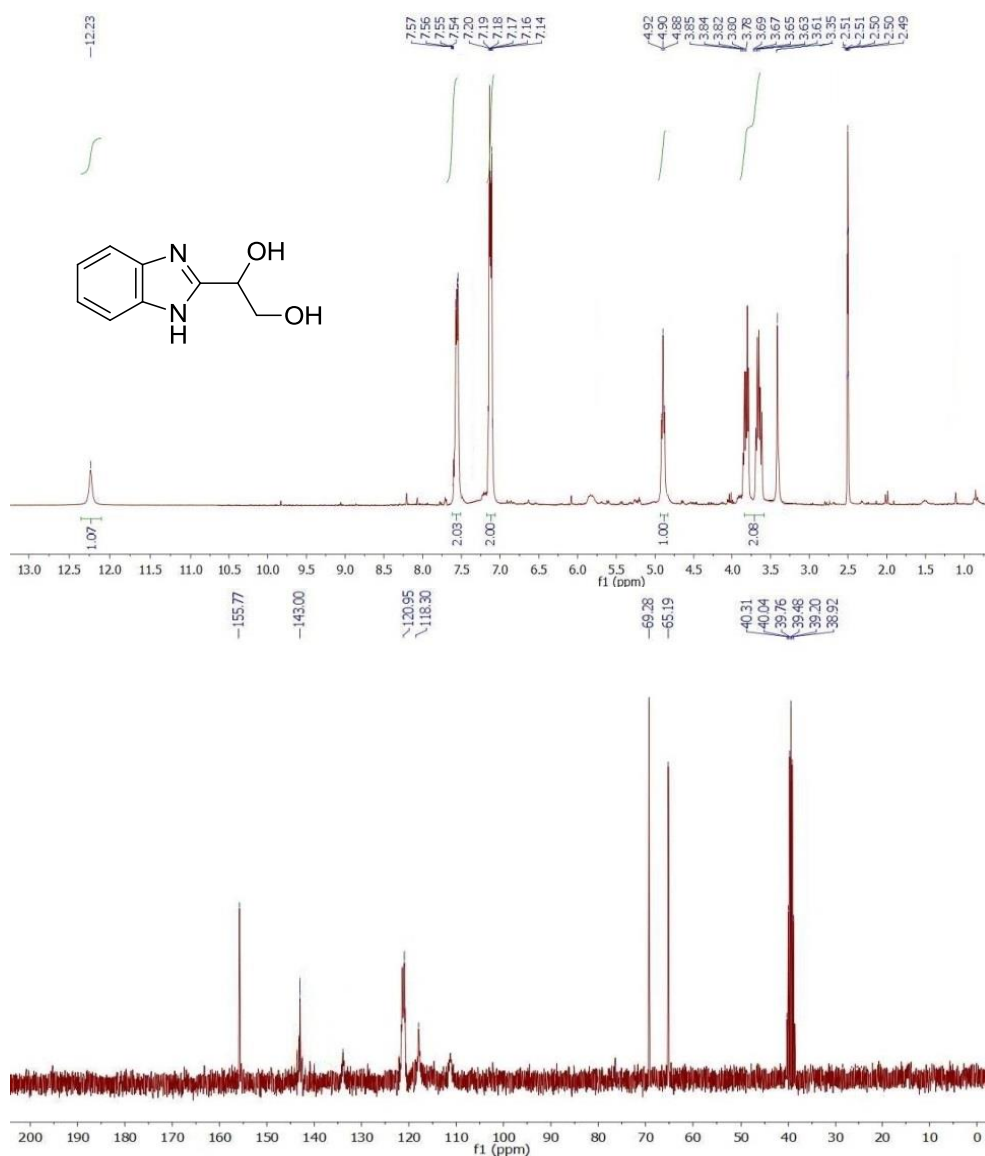
**6-metoxiquinoxalina (3n)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.86 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 7.33-7.40 (dd,  $J = 8.8, 2.1$  Hz, 1H; CH), 7.62 (s, 1H; CH); 8.04-8.10 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H; CH), 8.69-8.73 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H; CH), 8.74-8.79 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H; CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 54.74, 107.25, 123.02, 137.55, 142.47, 142.70, 143.46, 144.24, 159.52 ppm.



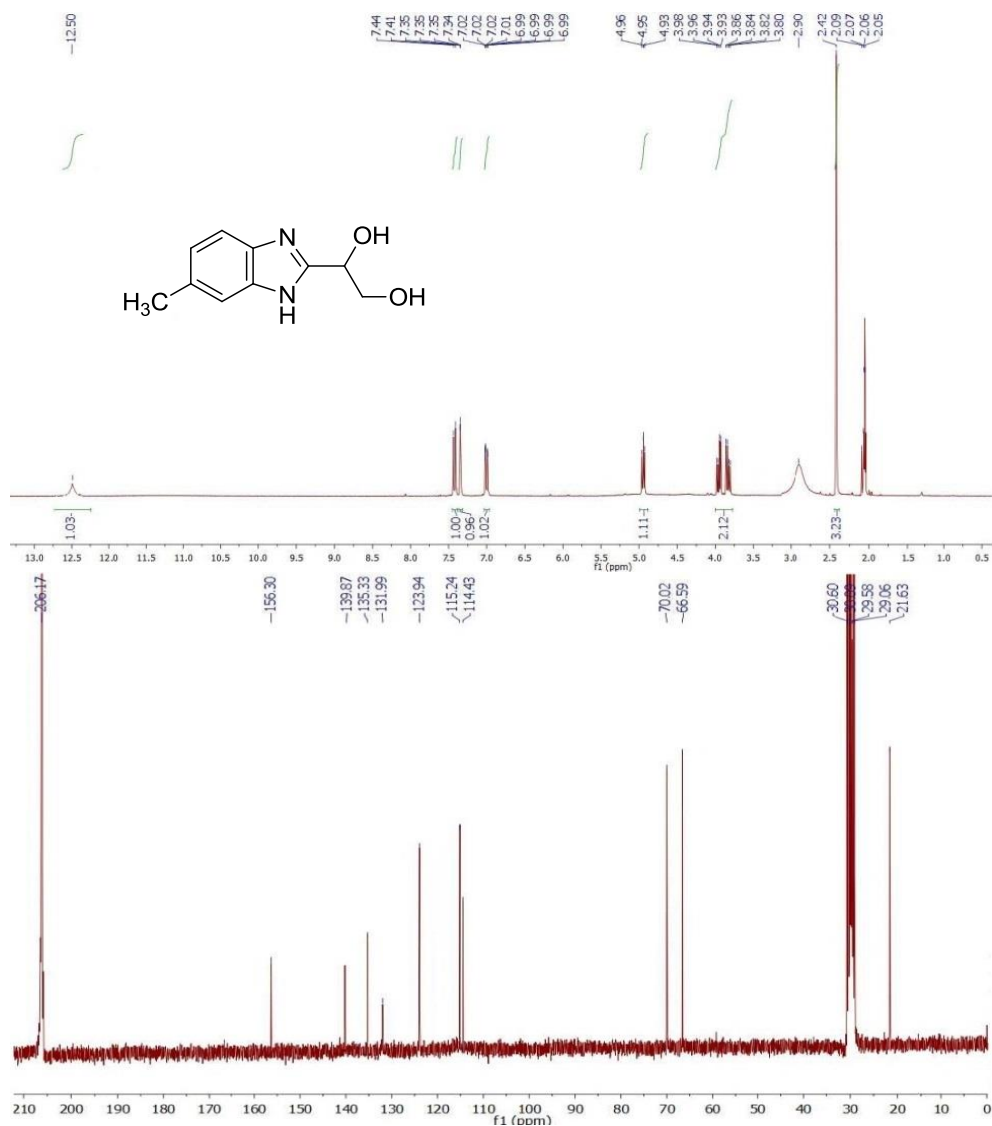
**1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etano-1,2-diol (5a)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 3.60-3.86 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 4.75-4.82 (dt,  $J = 6.7, 4.4$  Hz, 1H; OH), 4.86-4.93 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H; CH), 5.80-5.85 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H; OH), 7.13-7.21 (m, 2H; CH), 7.52-7.57 (m, 2H; CH), 12.23 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 65.19, 69.28, 118.30, 120.95, 143.00, 155.77 ppm.



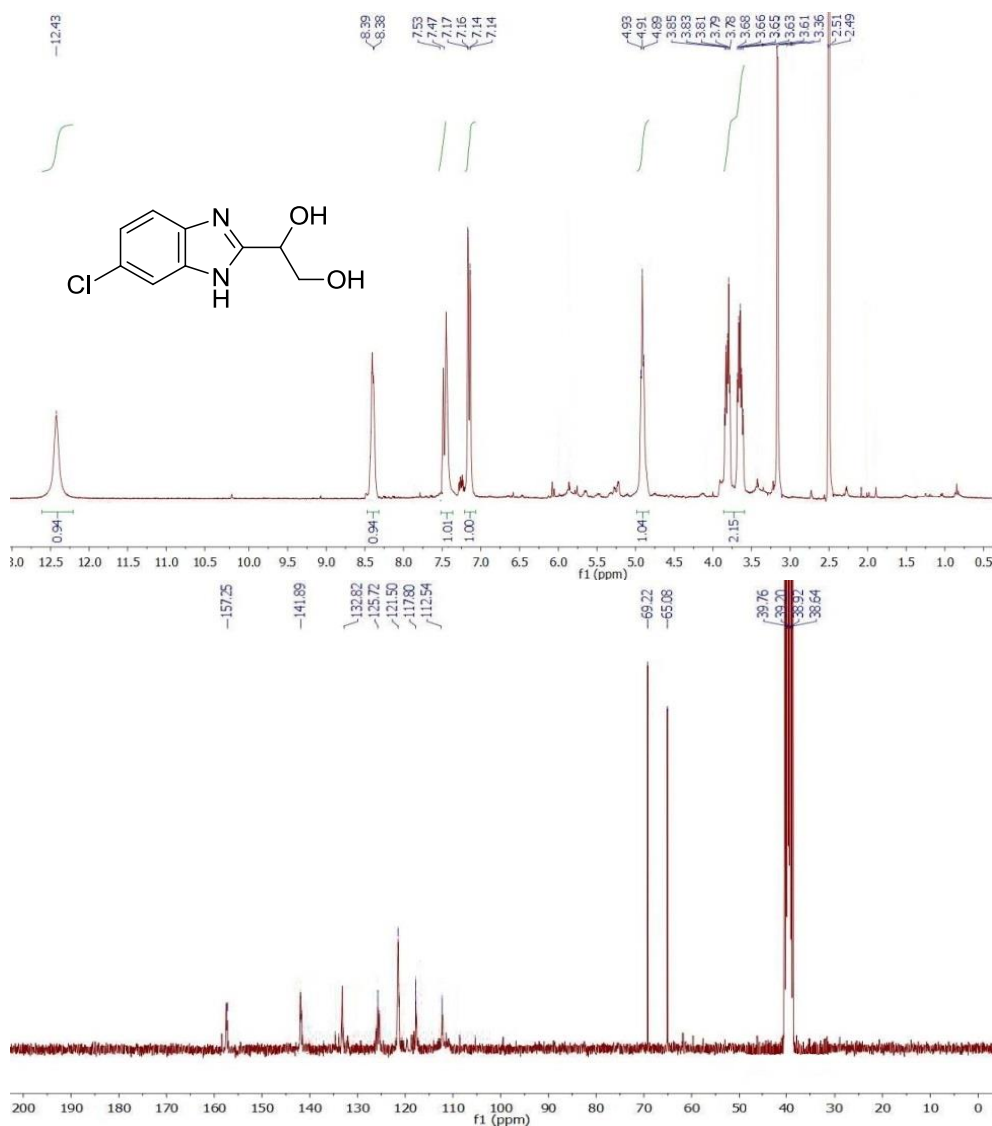
**1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etano-1,2-diol (5b)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Acetona- $d_6$ ),  $\delta$ : 2.42 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 3.79-3.99 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 4.72-4.79 (br s, 1H; OH), 4.92-4.97 (dd,  $J = 6.1, 5.5$  Hz, 2H; CH), 5.75-5.83 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H; OH), 6.98-7.03 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H; CH), 7.34 (s, 1H; CH), 7.40-7.45 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 12.10 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, Acetona- $d_6$ ):  $\delta$  21.63, 66.59, 70.02, 114.43, 115.24, 123.94, 131.99, 135.33, 139.87, 156.30 ppm.



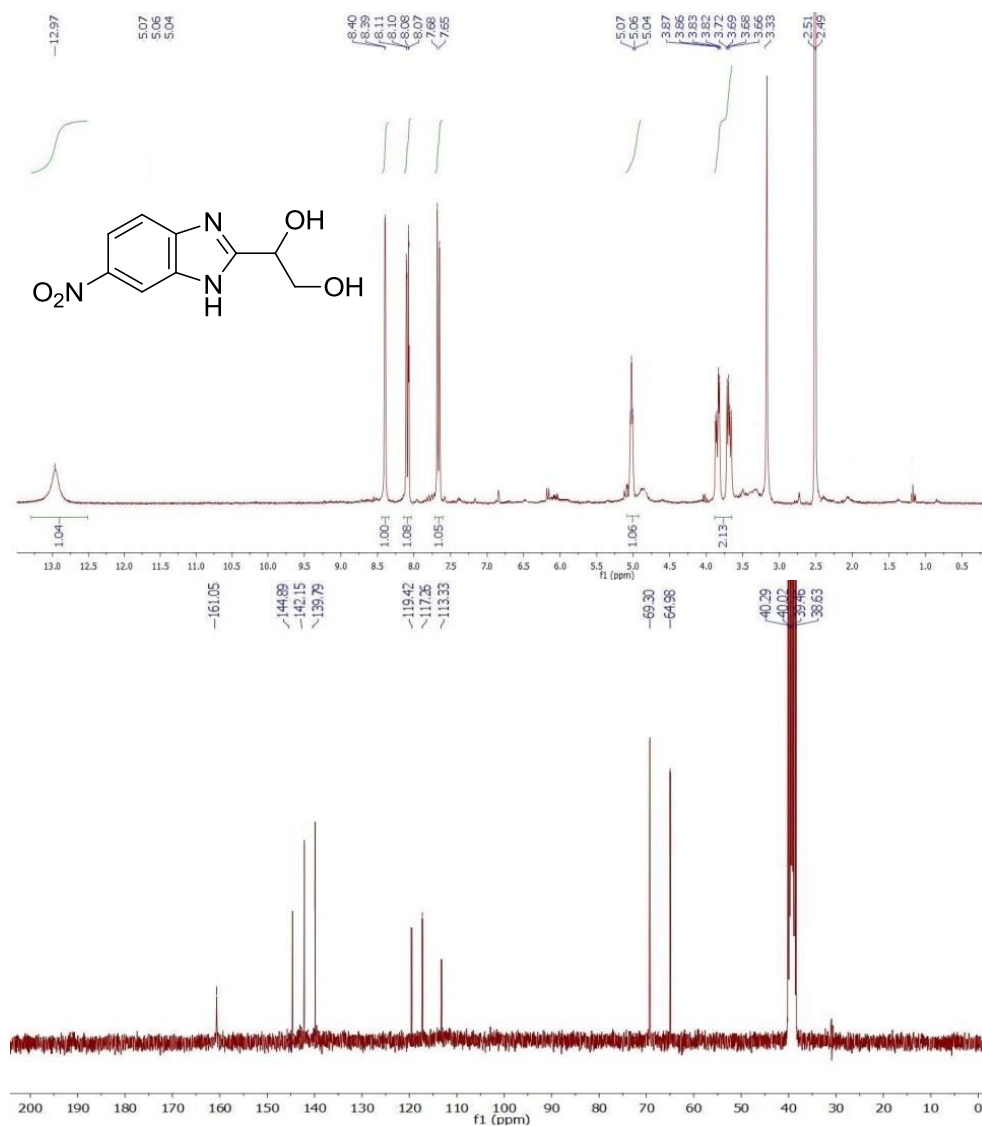
**1-(5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etano-1,2-diol (5c)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 3.60-3.86 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 4.75-4.82 (dt,  $J = 6.4, 4.3$  Hz, 1H; OH), 4.87-4.95 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H; CH), 5.89-5.93 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H; OH), 7.12-7.19 (dd,  $J = 8.5, 2.1$  Hz, 1H; CH), 7.45-7.55 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H; CH), 8.37-8.40 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H; CH), 12.43 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 65.08, 69.22, 112.54, 117.80, 121.50, 125.72, 132.82, 141.89, 157.25 ppm.



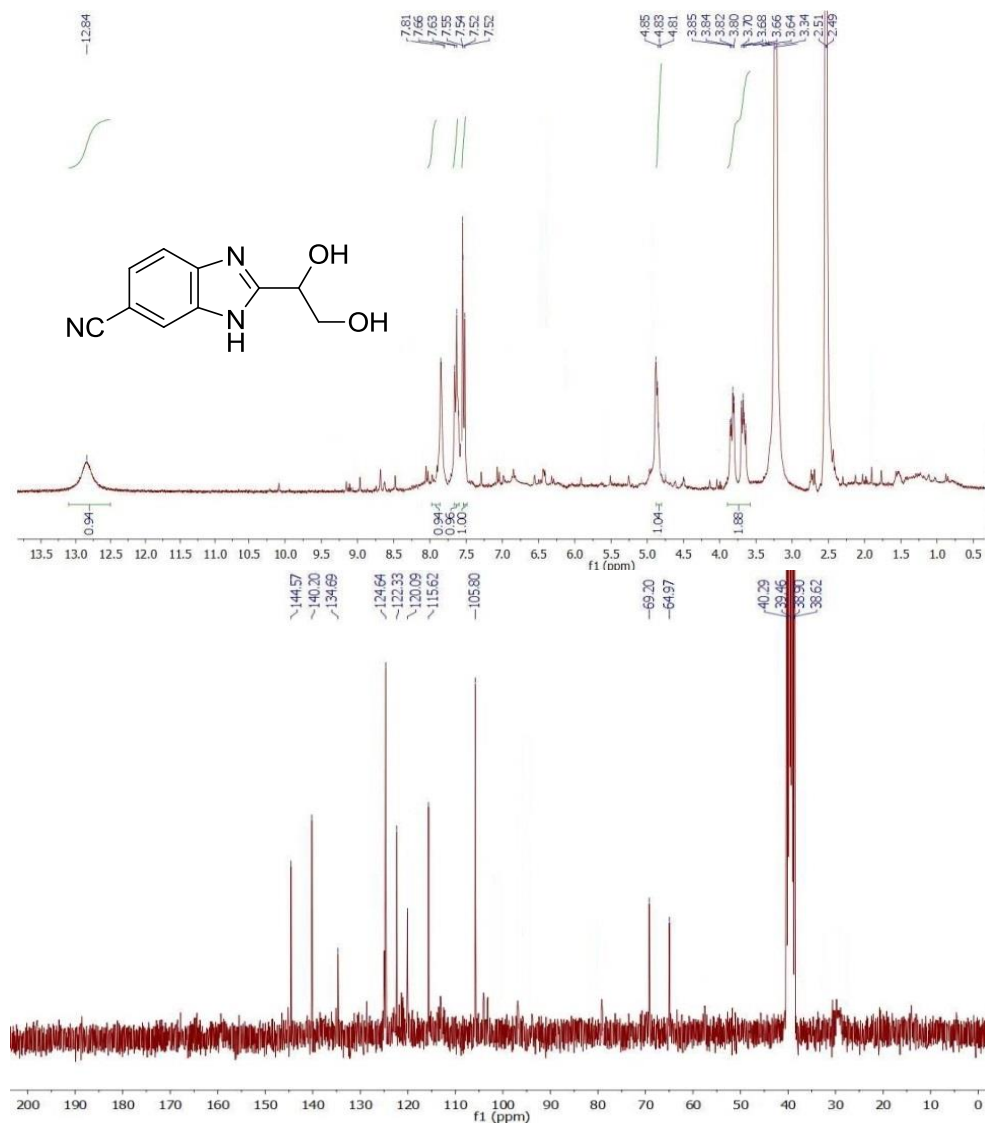
**1-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etano-1,2-diol (5d)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ : 3.64-3.89 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 4.82-4.89 (dt,  $J = 6.1, 3.6$  Hz, 1H; OH), 4.91-5.05 (br s, 1H; CH), 6.03-6.09 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H; OH), 7.64-7.69 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H; CH), 8.06-8.11 (dd,  $J = 8.9, 2.3$  Hz, 1H; CH), 8.38-8.41 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H; CH), 12.97 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  64.98, 69.30, 113.33, 117.26, 119.42, 139.79, 142.15, 144.89, 161.05 ppm.



**2-(1,2-dihidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (5e)**

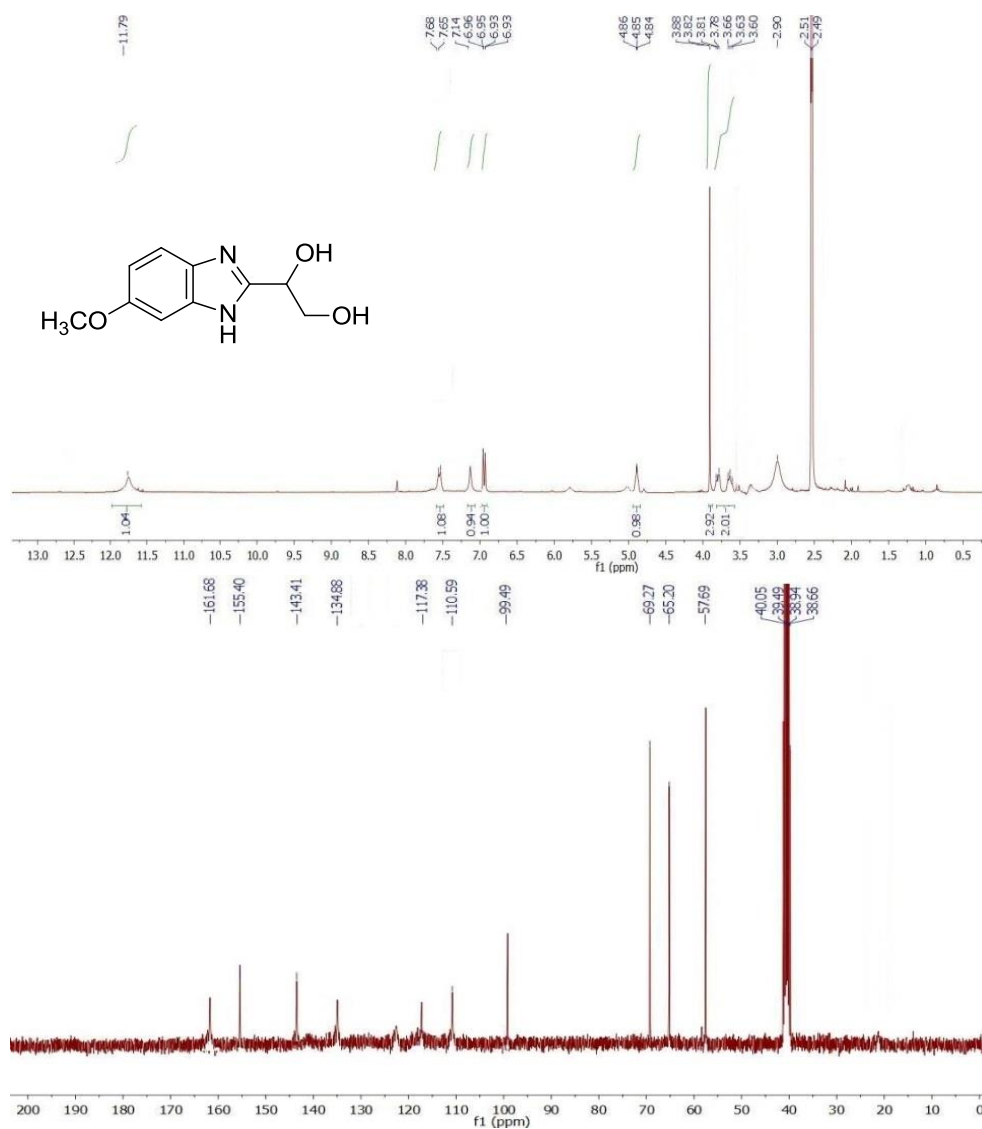
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ : 3.61-3.88 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 4.74 (s, 1H; OH), 4.80-4.89 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H; CH), 6.15-6.19 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H; OH), 7.50-7.56 (dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz, 1H; CH), 7.61-7.67 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H; CH), 8.01 (s, 1H; CH), 12.84 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ : 64.97, 69.20, 105.80, 115.62, 120.09, 122.23, 124.64, 134.69, 140.20, 144.57.





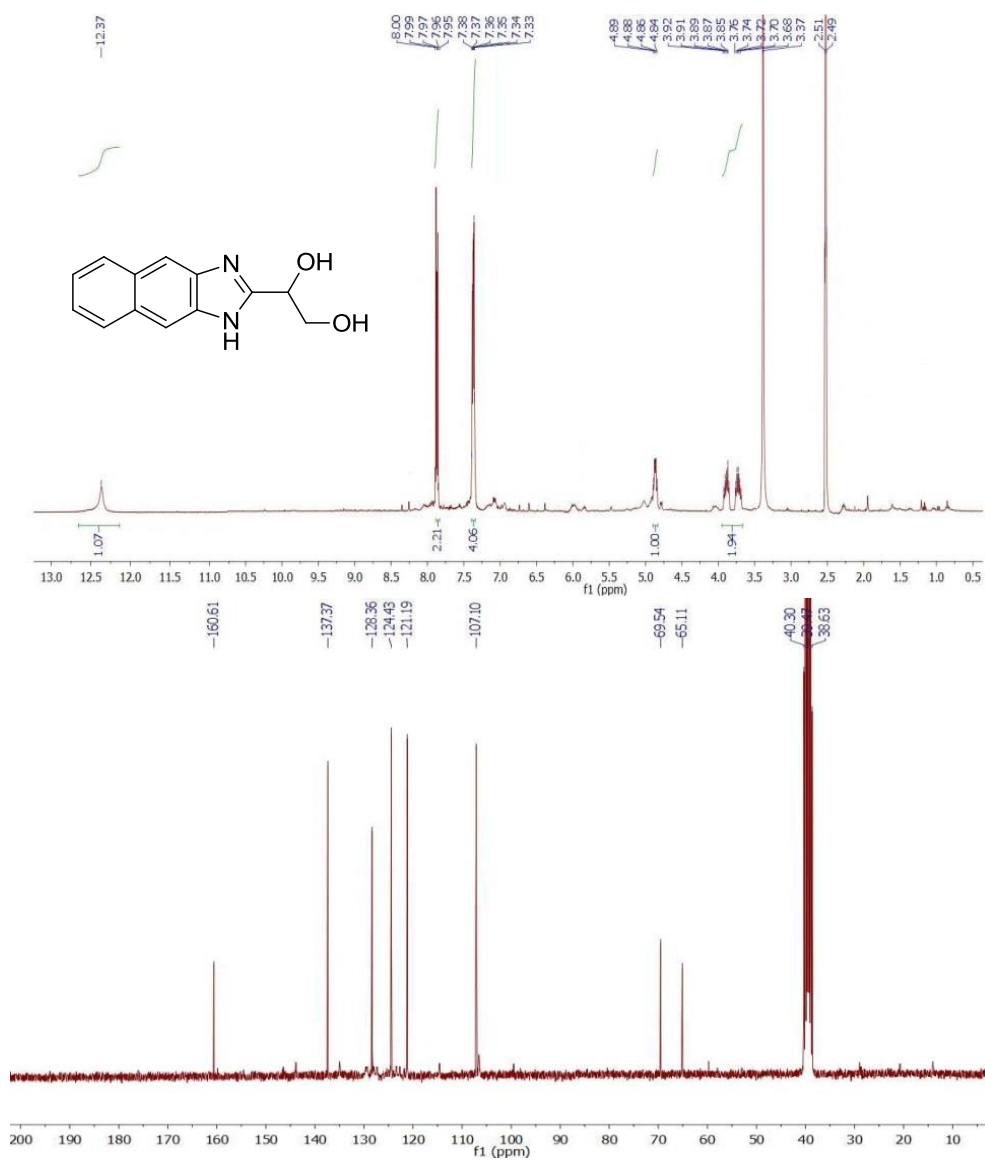
**1-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etano-1,2-diol (5f)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 3.51 (s, 1H; CH<sub>3</sub>) 3.58-3.84 (m, 2H; CH<sub>2</sub>), 4.72-4.79 (dt,  $J$  = 6.3, 3.7 Hz, 1H; OH), 4.84-4.91 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H; CH), 5.91-5.97 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H; OH), 6.91-6.98 (dd,  $J$  = 8.8, 1.9 Hz, 1H; CH), 7.06 (s, 1H; CH), 7.32-7.39 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H; CH), 12.49 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 57.69, 65.20, 69.27, 99.49, 110.59, 117.38, 134.88, 143.41, 155.40, 161.68 ppm.



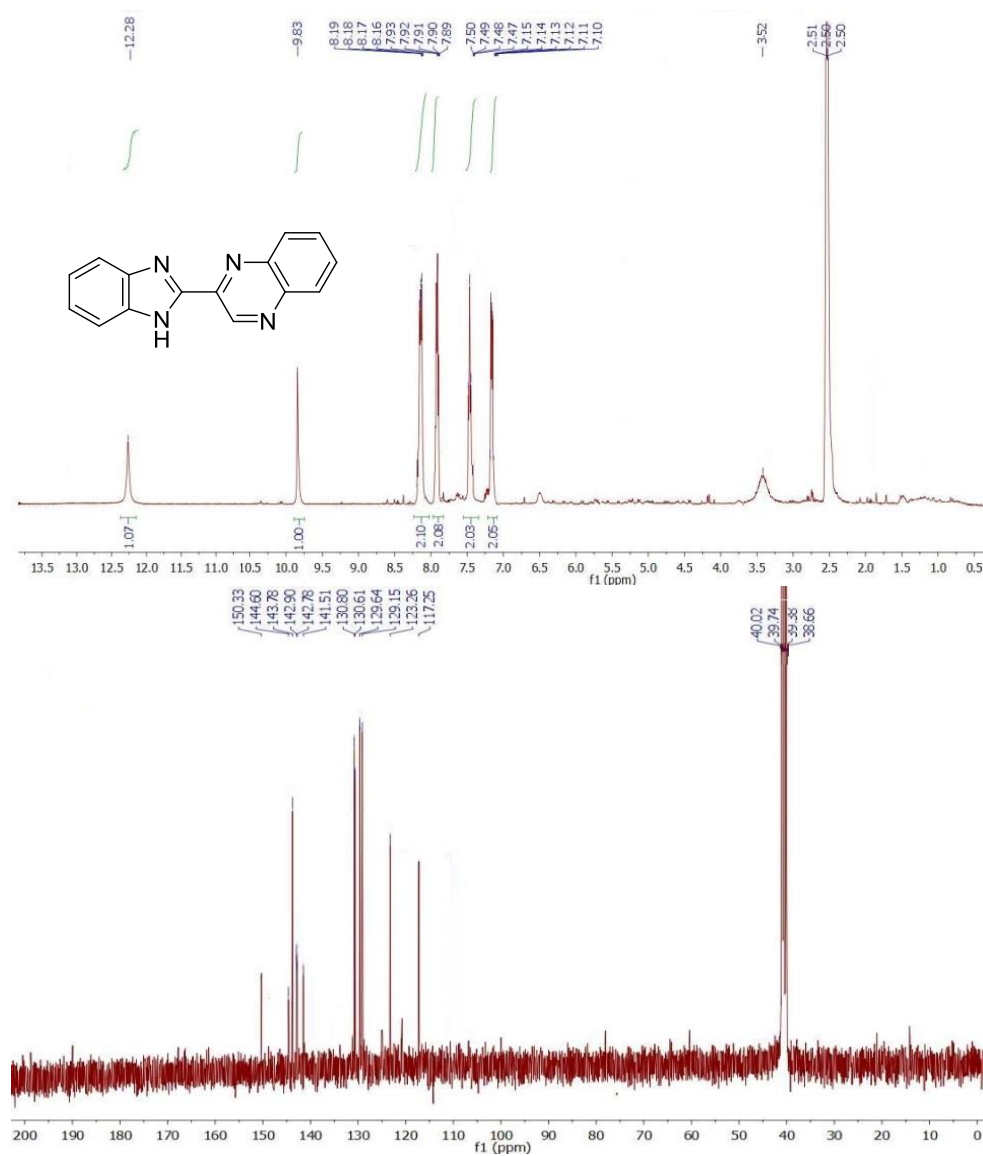
**1-(1H-nafto[2,3-d]imidazol-2-il)etano-1,2-diol (5g)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 3.67-3.93 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 4.83-4.90 (dt,  $J = 6.6, 4.5$  Hz, 1H; OH), 4.92-4.99 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H; CH), 5.97-6.02 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H; OH), 7.31-7.39 (m, 2H; CH), 7.94-8.01 (m, 2H; CH), 8.05-8.11 (m, 2H; CH), 12.37 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 65.11, 69.54, 107.10, 121.19, 124.43, 128.36, 137.37, 160.61 ppm.



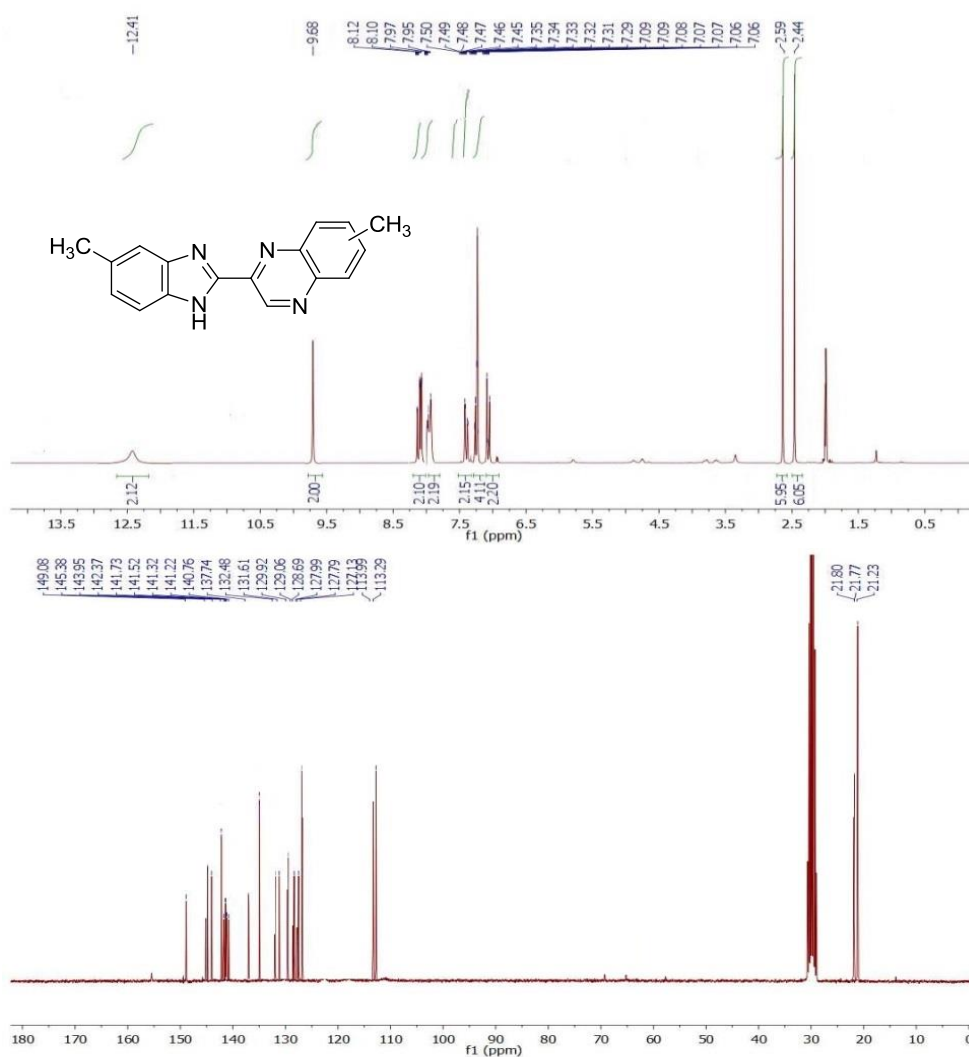
**2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl) (3aa)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ : 7.09-7.17 (m, 2H; CH), 7.46-7.51 (m, 2H; CH), 7.87-7.95 (m, 2H; CH), 8.14-8.21 (m, 2H; CH), 9.83 (s, 1H; CH), 12.28 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ : 117.25, 123.26, 129.15, 129.64, 130.61, 130.80, 141.51, 142.78, 142.90, 143.78, 144.60, 150.33 ppm.



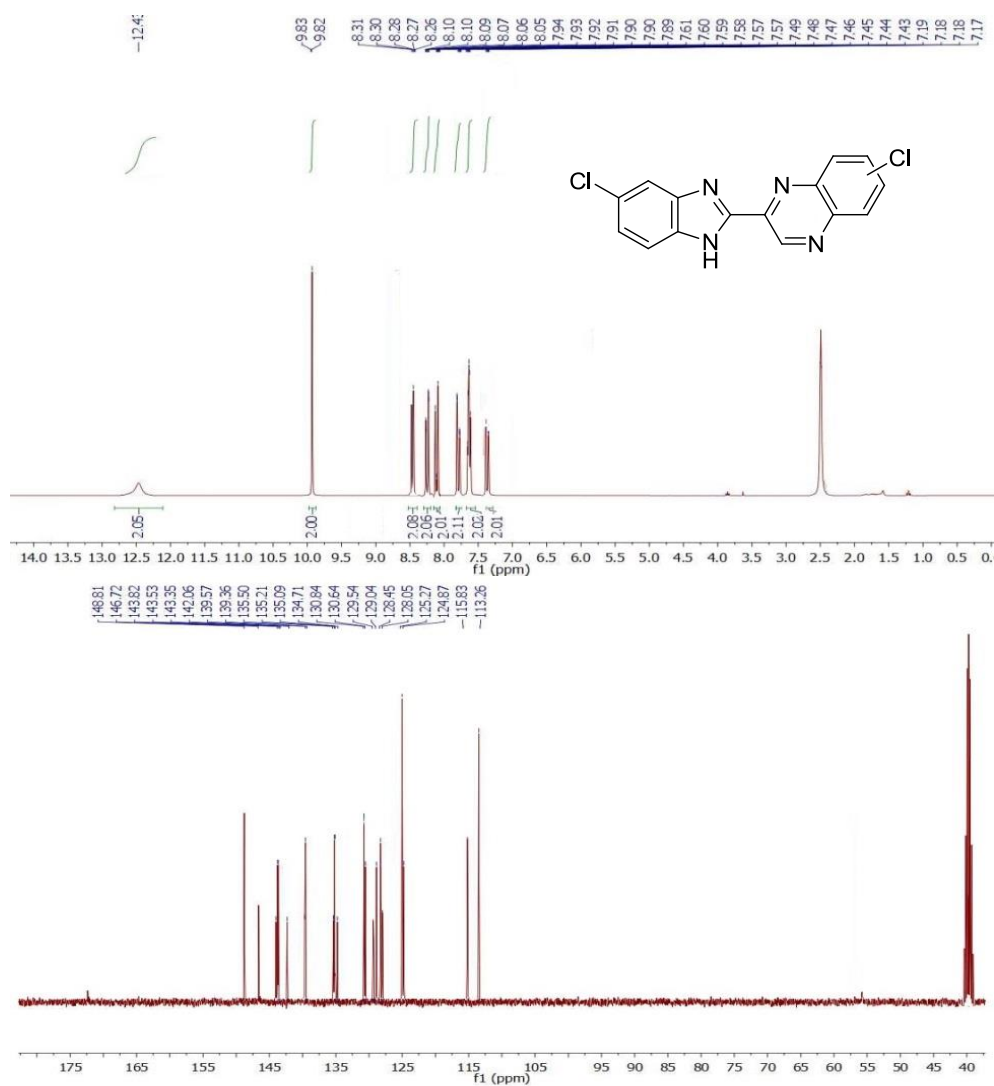
**6-metil-2-(6-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina**  
**+ 7-metil-2-(6-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina (3bb)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Acetona- $d_6$ ),  $\delta$ : 2.44 (s, 6H;  $\text{CH}_3$ ), 2.59 (s, 6H;  $\text{CH}_3$ ), 7.05-7.10 (m, 2H; CH), 7.28-7.36 (m, 4H; CH), 7.44-7.51 (m, 2H; CH), 7.93-7.99 (m, 2H; CH), 8.06-8.13 (m, 2H; CH), 9.68 (s, 2H; CH), 12.41 (br s, 2H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, Acetona- $d_6$ ),  $\delta$ : 21.23, 21.77, 21.80, 113.29, 113.99, 127.13, 127.79, 128.69, 129.06, 129.92, 131.61, 132.48, 135.67, 137.74, 140.76, 141.22, 141.32, 141.52, 142.37, 143.95, 145.38, 145.81, 149.08 ppm.



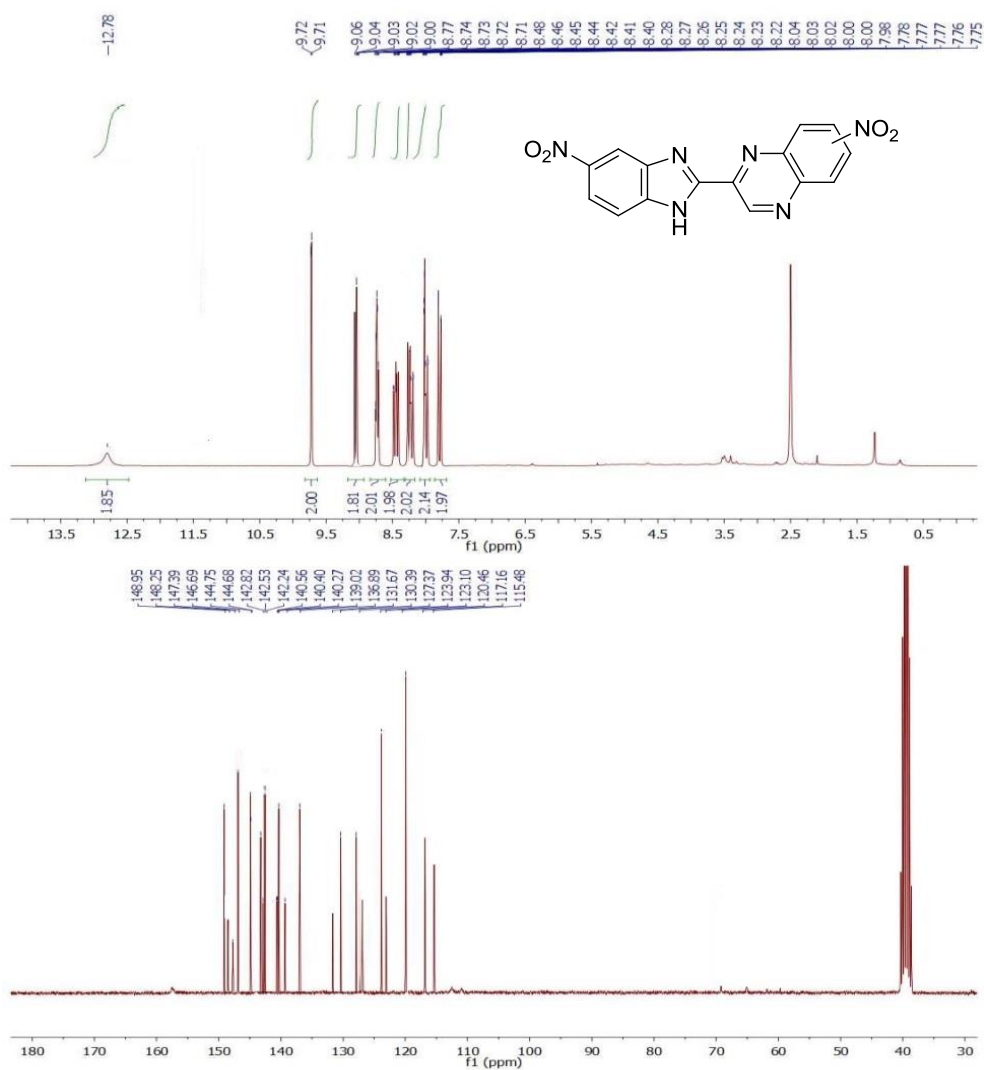
*6-cloro-2-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina*  
*+ 7-cloro-2-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina (3cc)*

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.16-7.21 (m, 2H; CH), 7.42-7.50 (m, 2H; CH), 7.56-7.62 (m, 2H; CH), 7.88-7.94 (m, 2H; CH), 8.04-8.11 (m, 2H; CH) 8.25-8.32 (m, 2H; CH), 9.81-9.84 (d, 2H; CH), 12.43 (br s, 2H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 113.26, 115.83, 124.87, 125.27, 128.05, 129.04, 129.54, 130.64, 130.84, 134.71, 135.09, 135.21, 135.50, 139.36, 139.57, 142.06, 143.35, 143.53, 143.82, 146.72, 148.81 ppm.



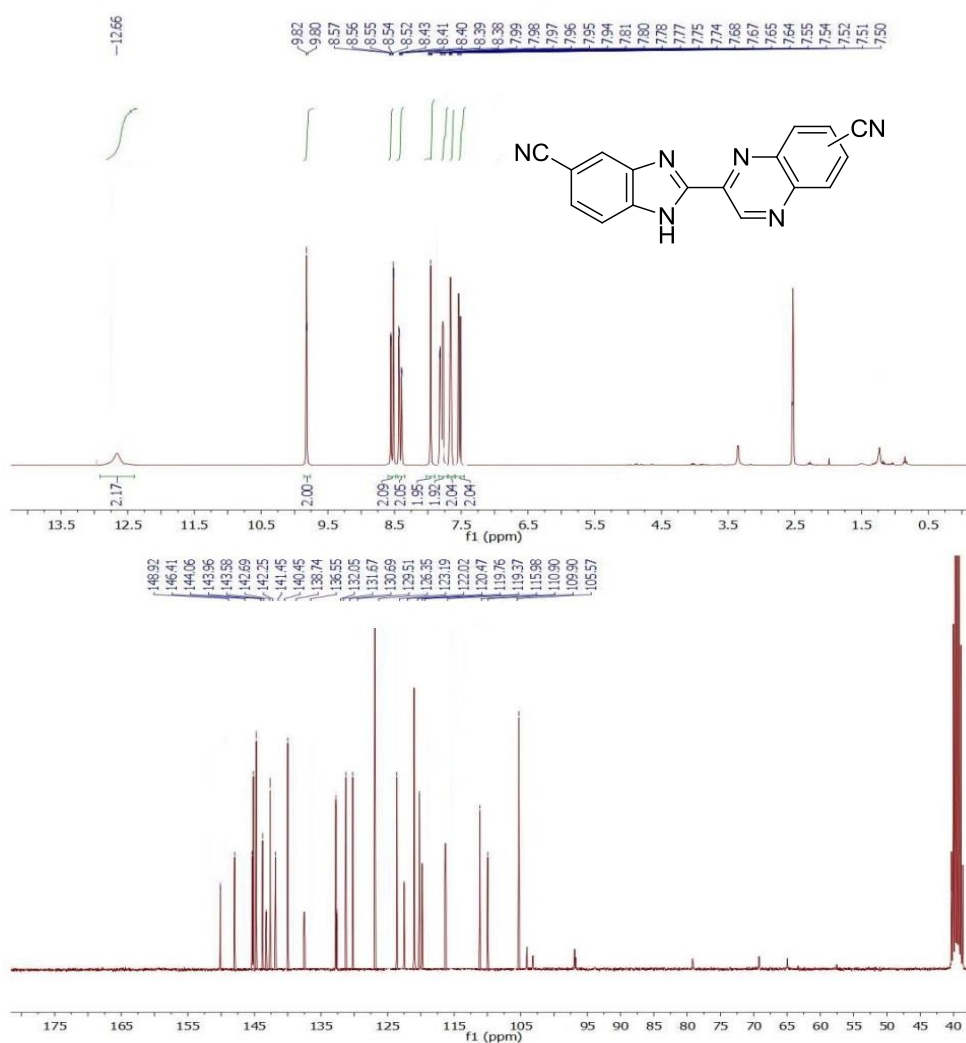
6-nitro-2-(6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinoxalina  
+ 7-nitro-2-(6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinoxalina (**3dd**)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.74-7.79 (m, 2H; CH), 7.97-8.05 (m, 2H; CH), 8.21-8.29 (m, 2H; CH), 8.39-8.49 (m, 2H; CH), 8.70-8.78 (m, 2H; CH), 8.99-9.07 (m, 2H; CH), 9.70-9.72 (d, 2H; CH), 12.78 (br s, 2H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 115.48, 117.16, 120.46, 123.10, 123.94, 127.37, 130.39, 131.67, 136.89, 139.02, 140.27, 140.40, 140.56, 142.24, 142.53, 142.82, 144.68, 144.75, 146.69, 147.39, 148.25, 148.95 ppm.



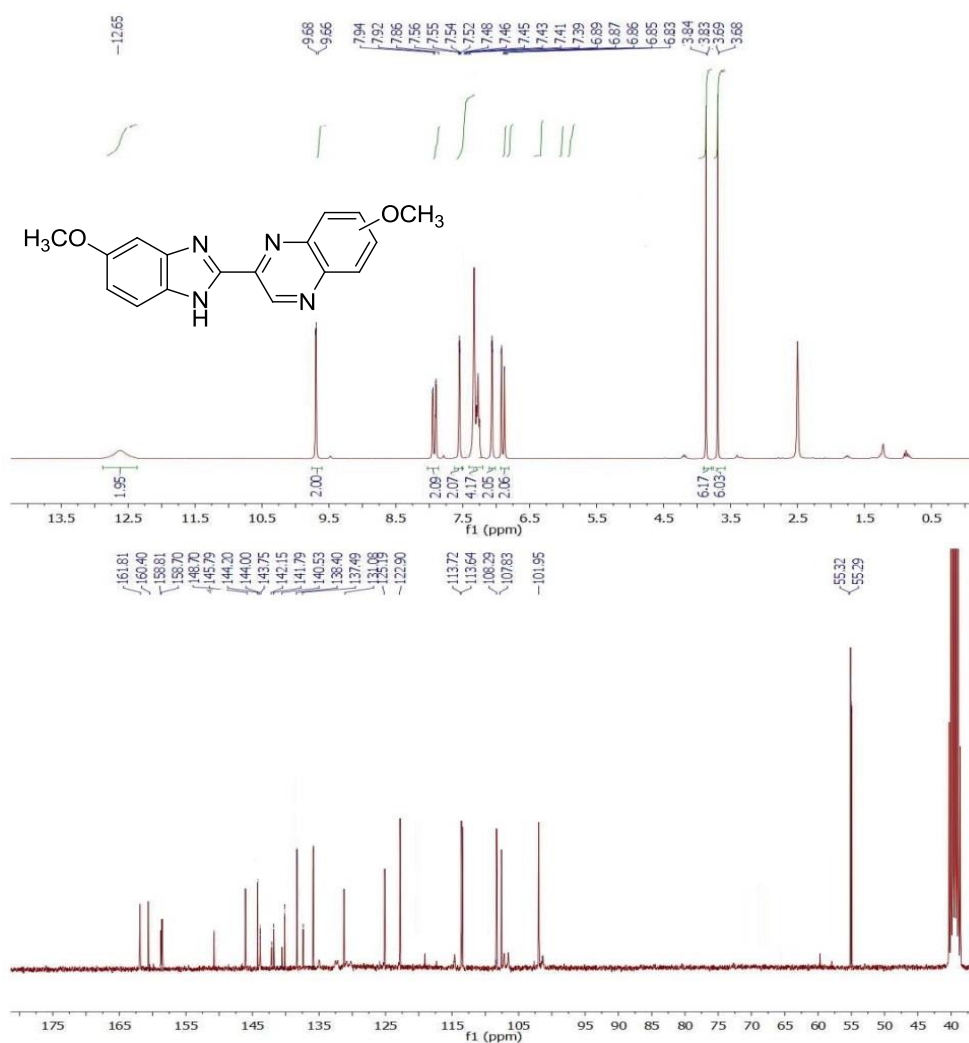
2-(6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina-6-carbonitrilo  
+ 3-(6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina-6-carbonitrilo (**3ee**)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.49-7.56 (m, 2H; CH), 7.63-7.68 (m, 2H; CH), 7.73-7.82 (m, 2H; CH), 7.93-8.00 (m, 2H; CH), 8.37-8.44 (m, 2H; CH), 8.51-8.58 (m, 2H; CH), 9.80 (s, 1H; CH), 9.82 (s, 1H; CH), 12.66 (br s, 2H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 109.90, 110.90, 115.98, 119.37, 119.76, 120.47, 122.02, 123.19, 126.35, 129.51, 130.69, 131.67, 132.05, 136.55, 138.74, 140.45, 141.45, 142.25, 142.69, 143.58, 143.96, 144.06, 146.41, 148.92 ppm.



*6-metoxi-2-(6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina*  
+ *7-metoxi-2-(6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina (3ff)*

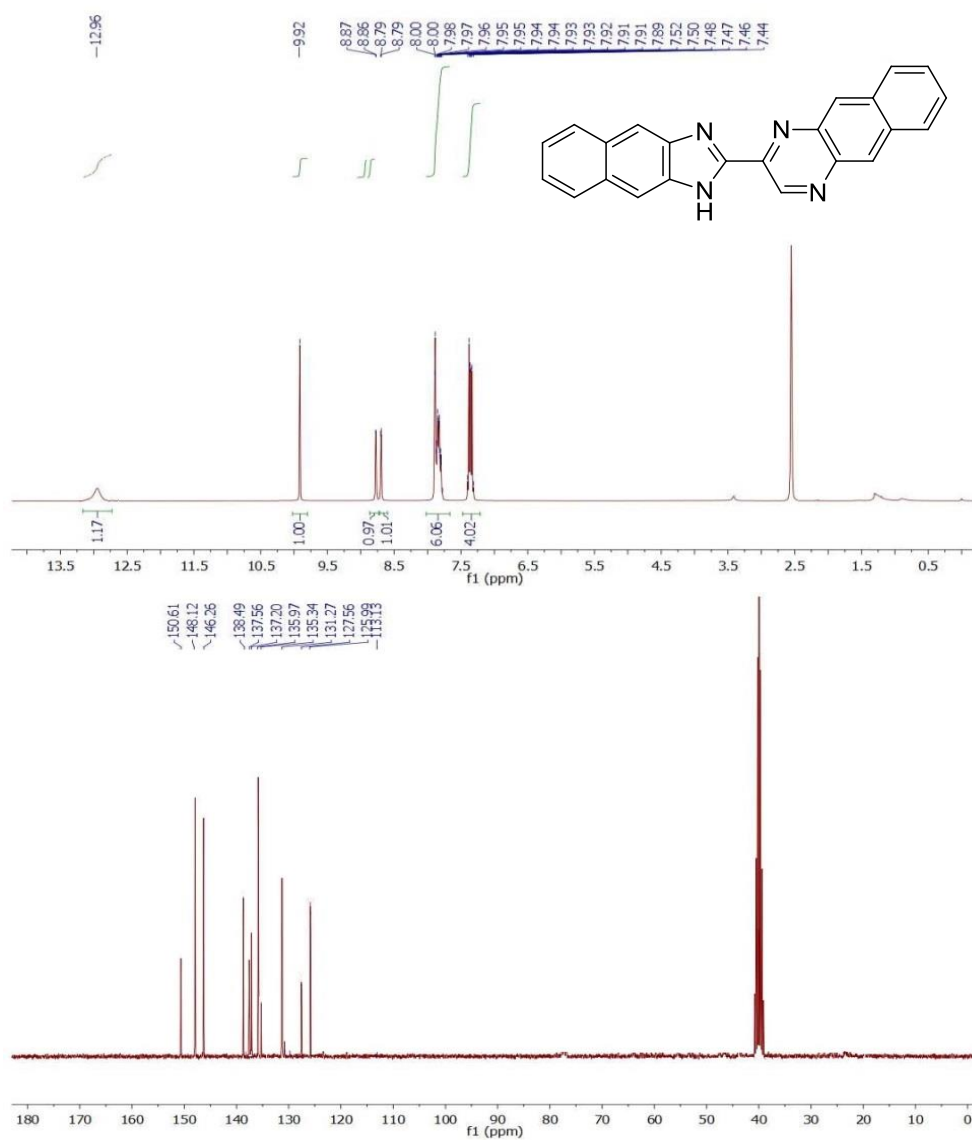
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 3.67-3.69 (d, 6H; CH<sub>3</sub>), 3.82-3.85 (d, 6H; CH<sub>3</sub>), 6.82-6.90 (m, 2H; CH), 7.04-7.07 (m, 2H; CH), 7.37-7.48 (m, 4H; CH), 7.52-7.57 (m, 2H; CH), 7.85-7.92 (m, 2H; CH), 9.65-9.68 (d, 2H; CH) 12.65 (br s, 2H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 55.29, 55.32, 101.95, 107.83, 108.29, 113.64, 113.72, 122.90, 125.19, 131.08, 135.97, 137.49, 138.40, 140.18, 140.53, 141.79, 142.15, 143.75, 144.00, 144.20, 145.79, 148.56, 158.70, 158.81, 160.40, 161.81 ppm.





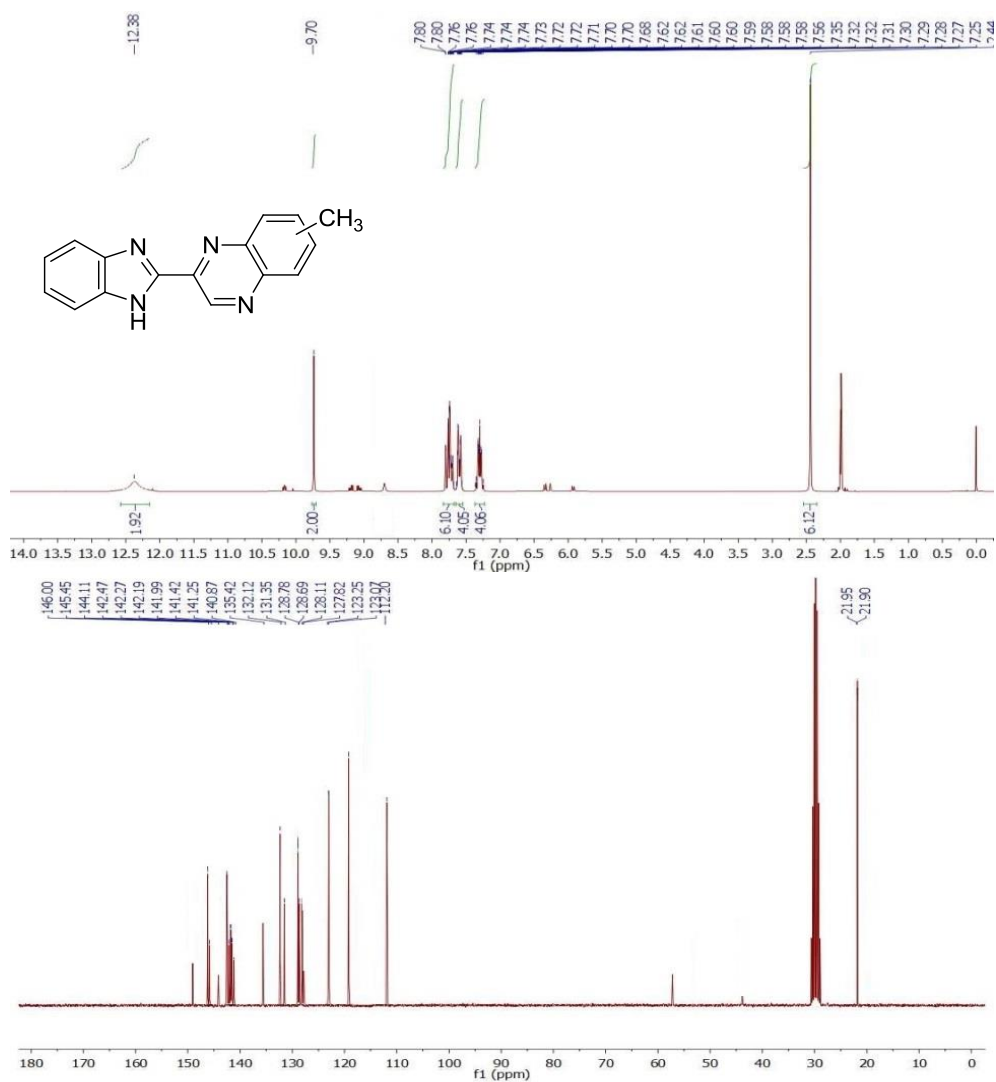
**2-(1H-nafto[2,3-d]imidazol-2-il)benzo[g]quinoxalina (3gg)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.44-7.55 (m, 4H; CH), 7.88-8.02 (m, 6H; CH), 8.77-8.81 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H; CH), 8.85-8.89 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H; CH), 9.92 (s, 1H; CH), 12.96 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 113.13, 125.99, 127.56, 131.27, 135.35, 135.97, 137.20, 137.56, 138.49, 146.26, 148.12, 150.61 ppm.



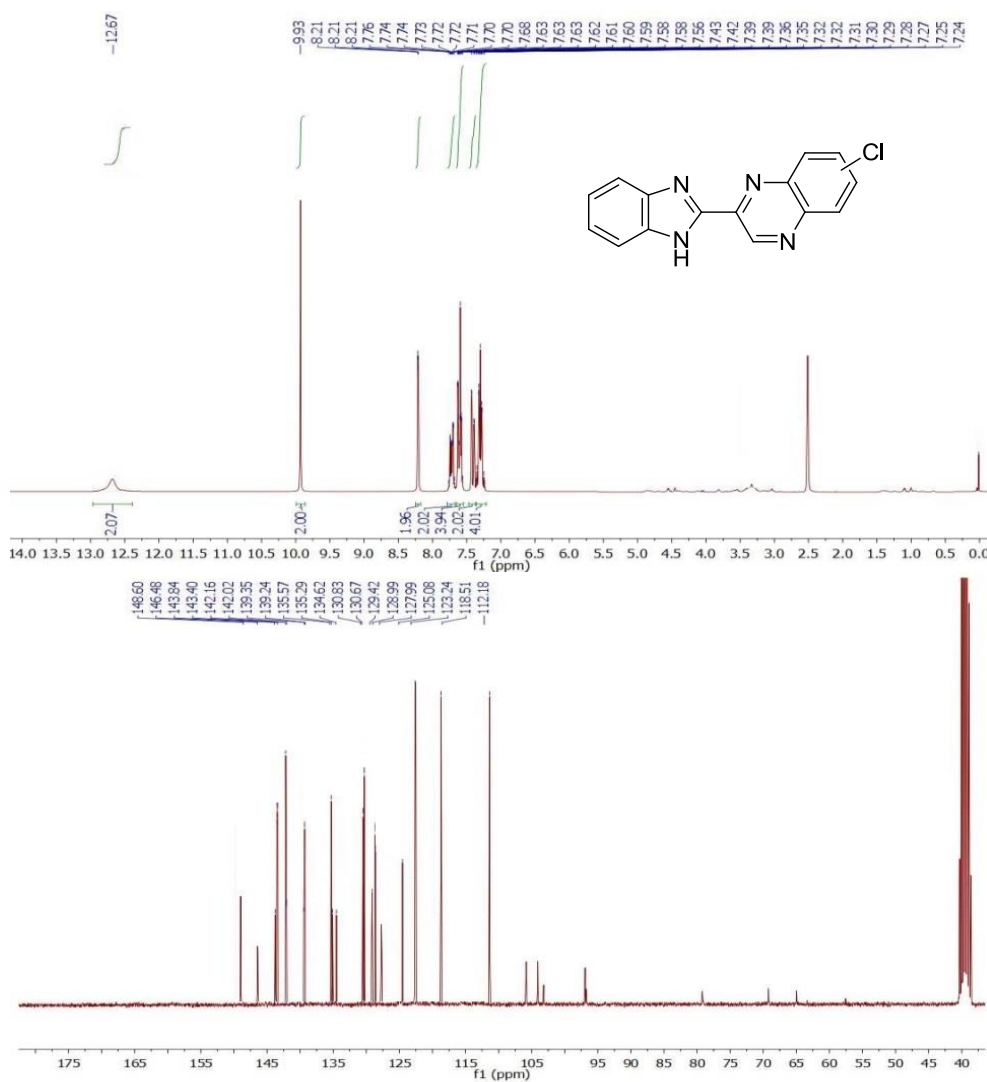
2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-metilquinoxalina  
+ 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-metilquinoxalina (**3ab**)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Acetona- $d_6$ ),  $\delta$ : 2.57 (d, 6H;  $\text{CH}_3$ ), 7.24-7.37 (m, 4H; CH), 7.55-7.65 (m, 4H; CH), 7.67-7.82 (m, 6H; CH), 7.78-7.85 (m, 2H; CH), 9.70 (s, 2H; CH), 12.38 (br s, 2H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, Acetona- $d_6$ ),  $\delta$ : 21.90, 21.95, 112.20, 119.37, 123.07, 123.25, 127.82, 128.11, 128.69, 128.78, 131.35, 132.12, 135.42, 140.87, 141.25, 141.42, 141.62, 141.99, 142.19, 142.27, 142.47, 144.11, 145.45, 146.00, 148.95 ppm.



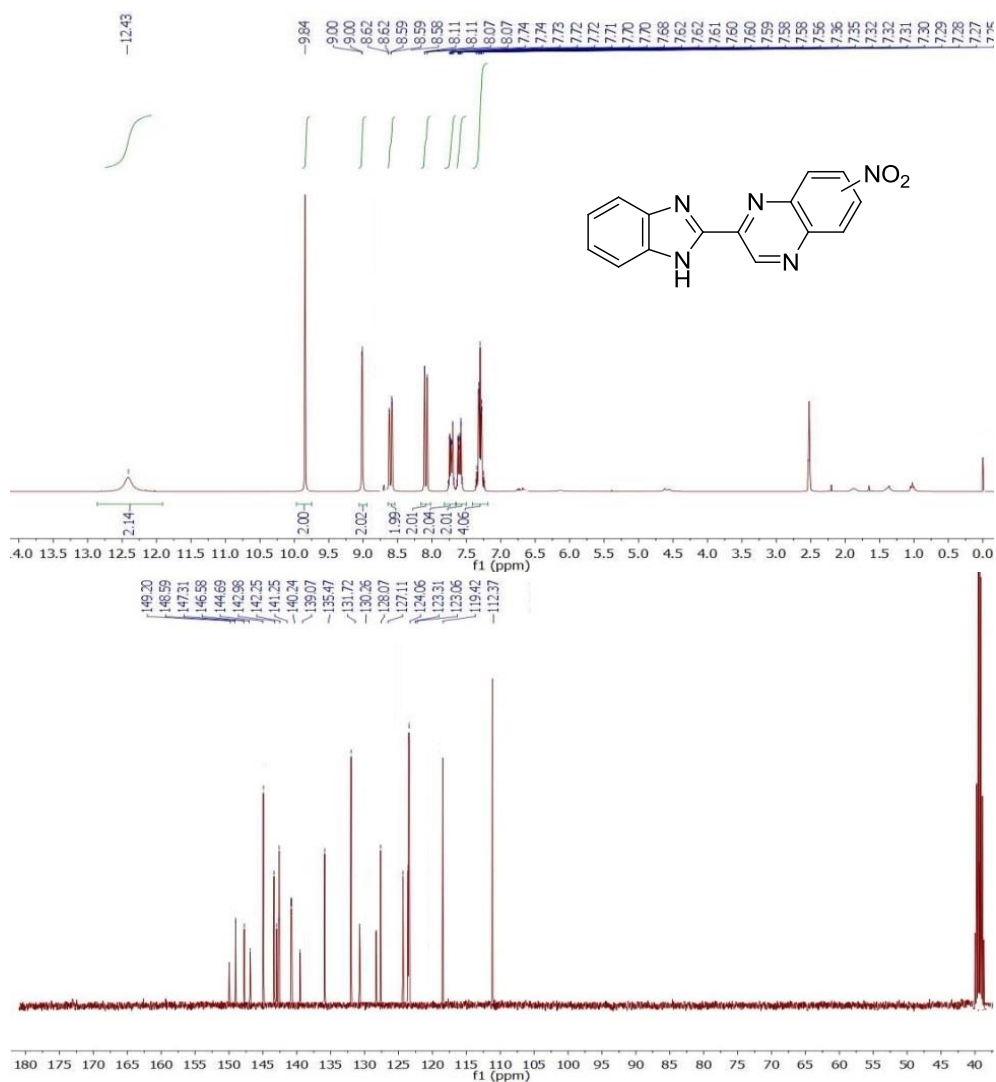
2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-6-cloroquinoxalina  
+ 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-7-cloroquinoxalina (**3ac**)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.23-7.36 (m, 4H; CH), 7.38-7.45 (m, 2H; CH), 7.54-7.64 (m, 4H; CH), 7.66-7.77 (m, 2H; CH), 8.19-8.22 (m, 2H; CH), 9.93 (s, 2H; CH), 12.67 (br s, 2H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 112.18, 118.51, 123.24, 125.08, 127.99, 128.99, 129.42, 130.67, 130.83, 134.62, 135.29, 135.57, 139.24, 139.35, 142.02, 142.16, 143.40, 143.84, 146.46, 148.60 ppm.



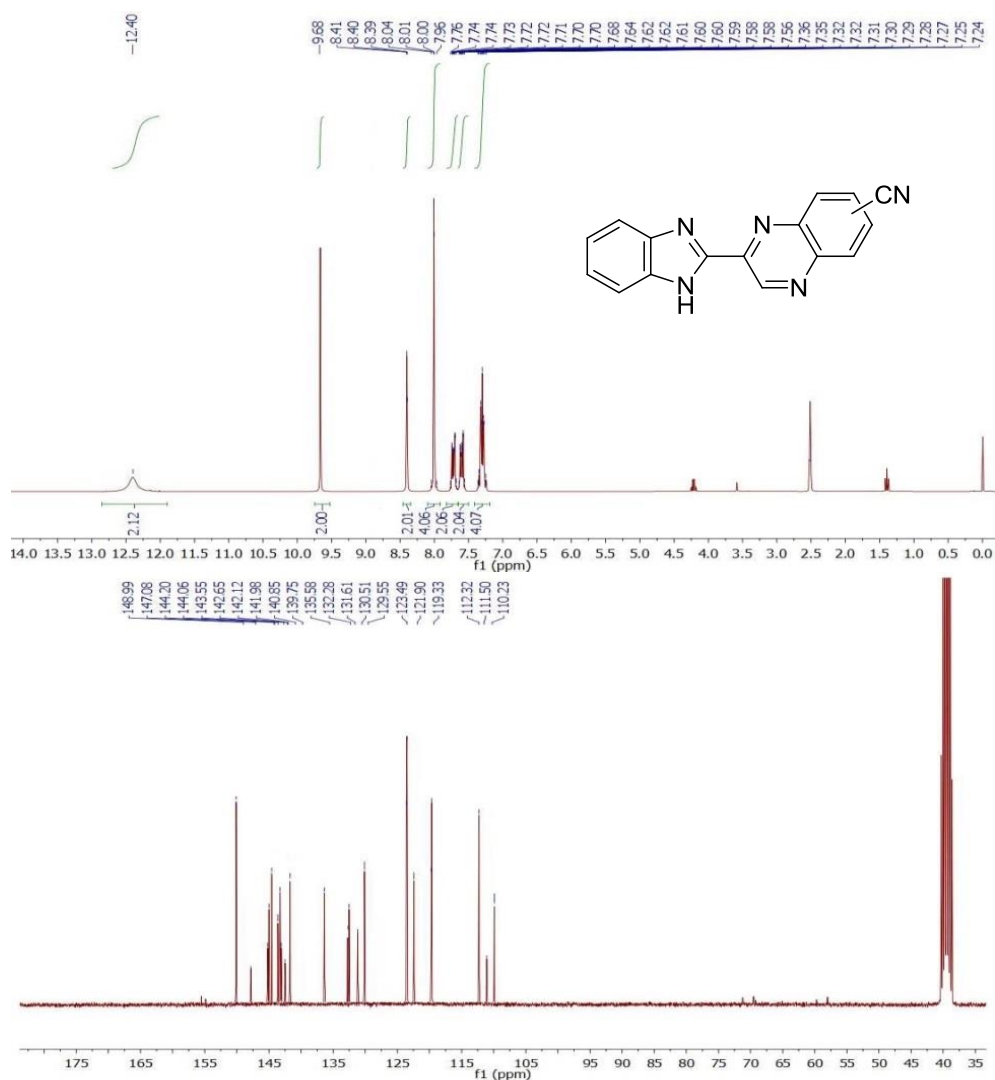
2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-6-nitroquinoxalina  
+ 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-7-nitroquinoxalina (**3ad**)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.22-7.38 (m, 4H; CH), 7.54-7.64 (m, 2H; CH), 7.66-7.77 (m, 2H; CH), 8.05-8.13 (m, 2H; CH), 8.56-8.64 (m, 2H; CH), 8.97-9.04 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H; CH) 9.4 (s, 2H; CH), 12.43 (br s, 2H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 112.37, 119.42, 123.06, 123.31, 124.06, 127.11, 128.07, 130.26, 131.72, 135.47, 139.07, 140.24, 141.25, 142.25, 142.98, 144.69, 146.58, 147.31, 148.59, 149.20 ppm.



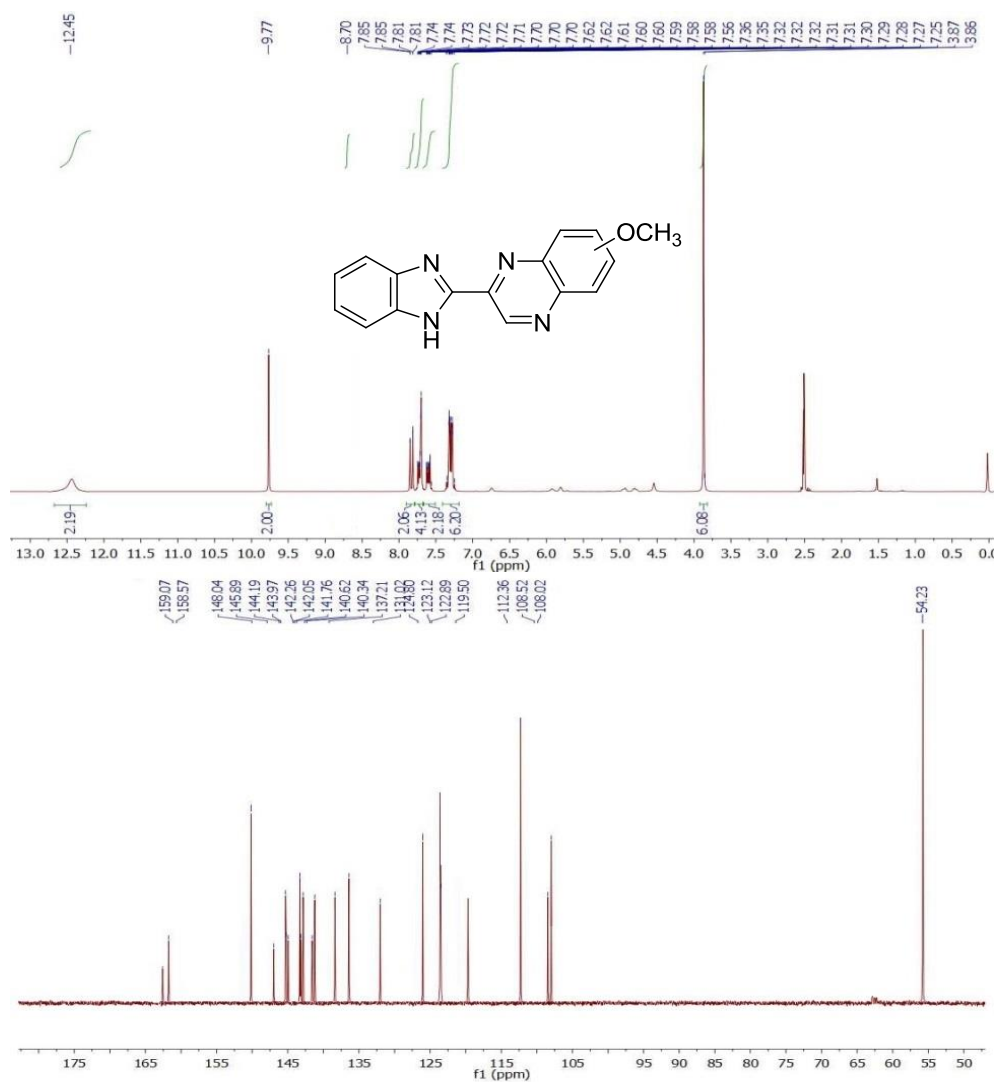
2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinoxalina-6-carbonitrilo  
+ 3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinoxalina-6-carbonitrilo (**3ae**)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.22-7.37 (m, 4H; CH), 7.54-7.65 (m, 2H; CH), 7.67-7.77 (m, 2H; CH), 7.94-8.08 (m, 4H; CH), 8.35-8.44 (m, 2H; CH), 9.68 (s, 2H; CH), 12.40 (br s, 2H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 110.23, 111.50, 112.32, 119.33, 121.90, 123.49, 129.55, 130.51, 131.61, 132.28, 135.58, 139.75, 140.85, 141.98, 142.12, 142.65, 143.55, 144.06, 144.20, 147.08, 148.99 ppm.



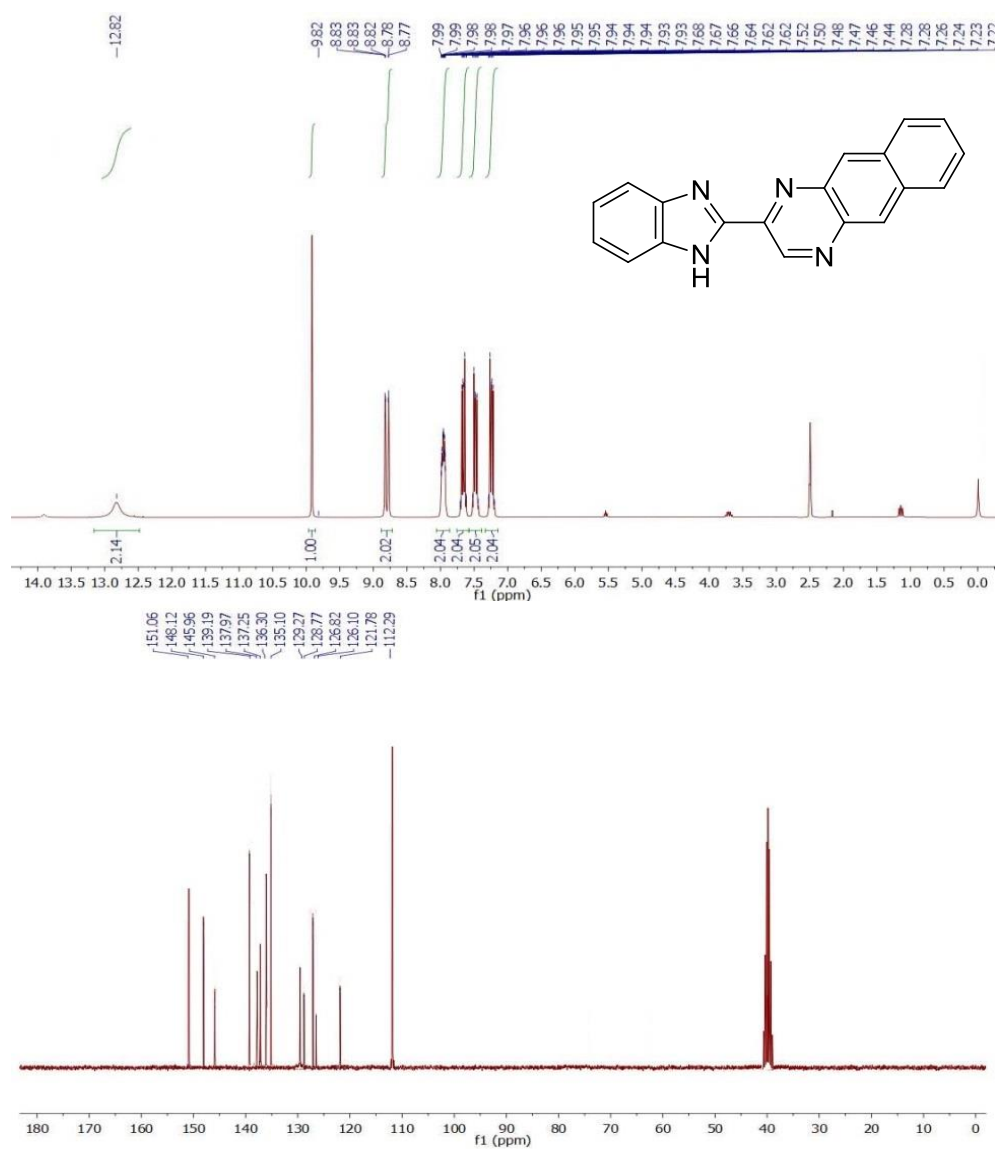
2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-6-metoxiquinoxalina  
+ 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-7-metoxiquinoxalina (**3af**)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 3.85-3.88 (d, 6H;  $\text{CH}_3$ ), 7.23-7.38 (m, 6H; CH), 7.54-7.65 (m, 2H; CH), 7.67-7.76 (m, 4H; CH), 7.79-7.88 (m, 2H; CH), 9.77 (s, 2H; CH), 12.45 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 54.23, 108.02, 108.52, 112.36, 119.50, 122.89, 123.12, 124.80, 131.02, 135.57, 137.21, 140.34, 140.62, 141.76, 142.05, 142.26, 143.97, 144.19, 145.89, 148.04, 158.07, 159.07 ppm.



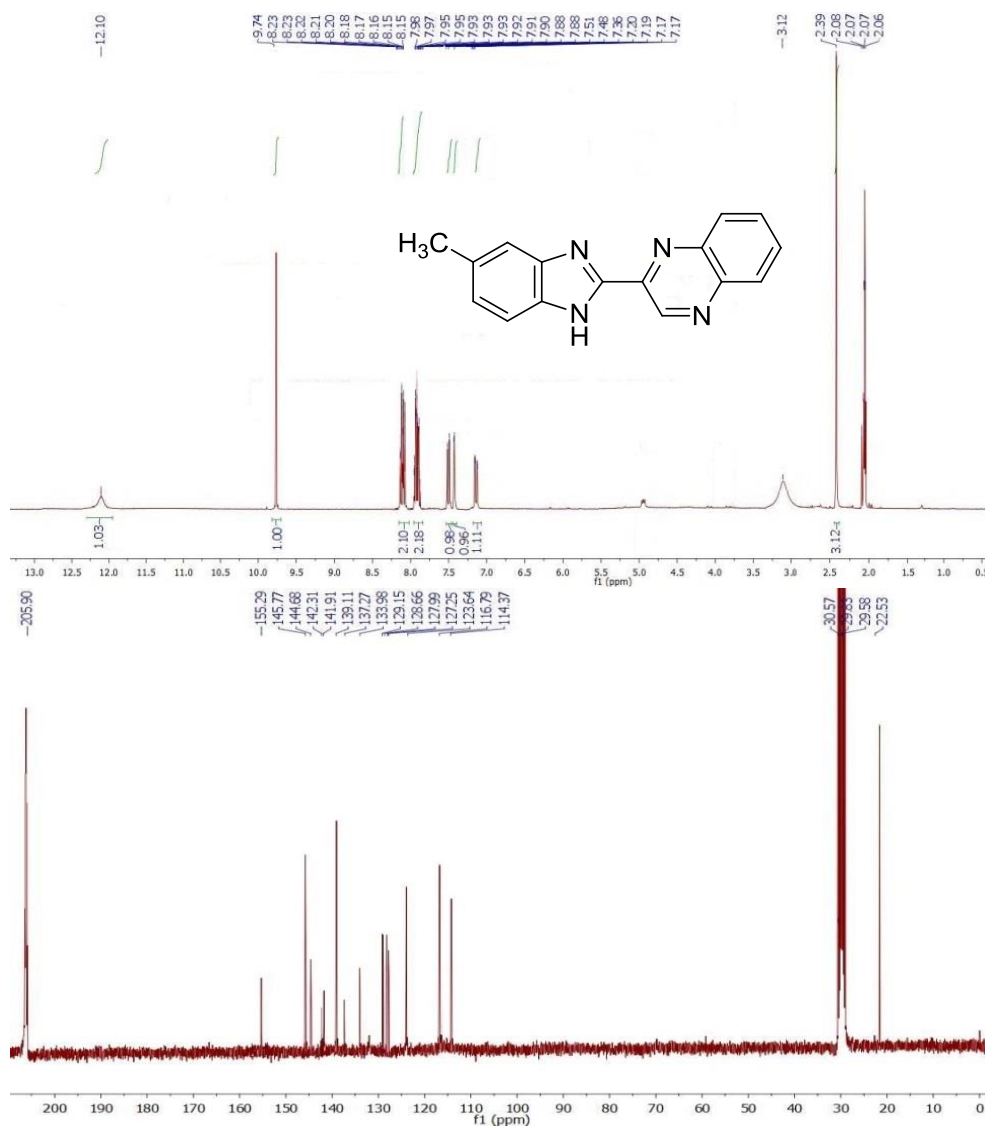
**2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzo[g]quinoxalina (3ag)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.17-7.31 (m, 2H; CH), 7.41-7.55 (m, 2H; CH), 7.59-7.72 (m, 2H; CH), 7.88-8.04 (m, 2H; CH), 8.72-8.88 (m, 2H; CH), 9.73 (s, 1H; CH), 12.81 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 112.29, 121.78, 126.10, 126.82, 128.77, 129.27, 135.10, 136.30, 137.25, 137.97, 139.19, 145.96, 148.12, 151.06 ppm.



**2-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina (3ba)**

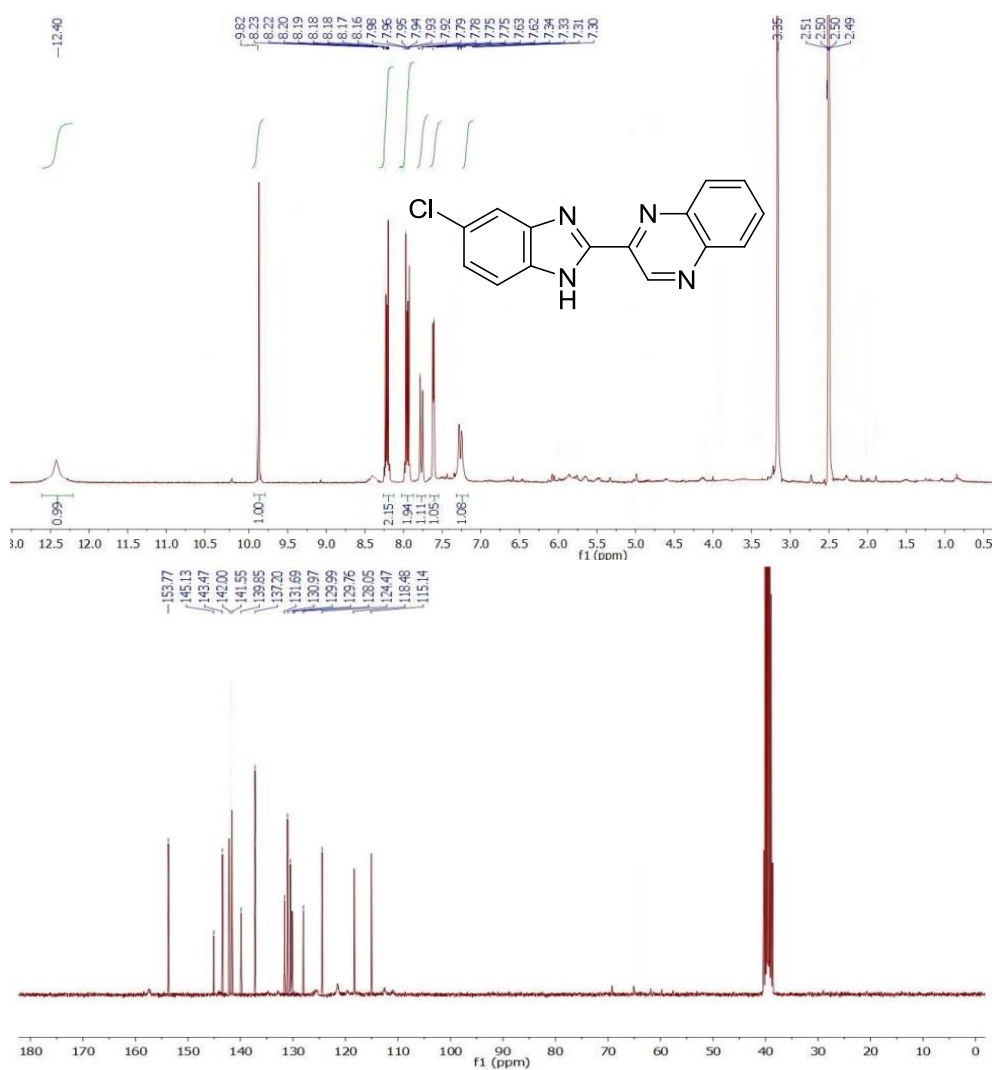
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Acetona- $d_6$ ),  $\delta$ : 2.39 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 7.15-7.21 (dd,  $J = 8.5, 1.6$  Hz, 1H; CH), 7.36-7.39 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H; CH), 7.46-7.53 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H; CH), 7.87-7.99 (m, 2H; CH), 8.13-8.24 (m, 2H; CH), 9.74 (s, 1H; CH), 12.10 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, Acetona- $d_6$ ),  $\delta$ : 22.53, 114.37, 116.79, 123.64, 127.25, 127.99, 128.66, 129.15, 133.98, 137.27, 139.11, 141.91, 142.31, 144.68, 145.77, 155.29 ppm.





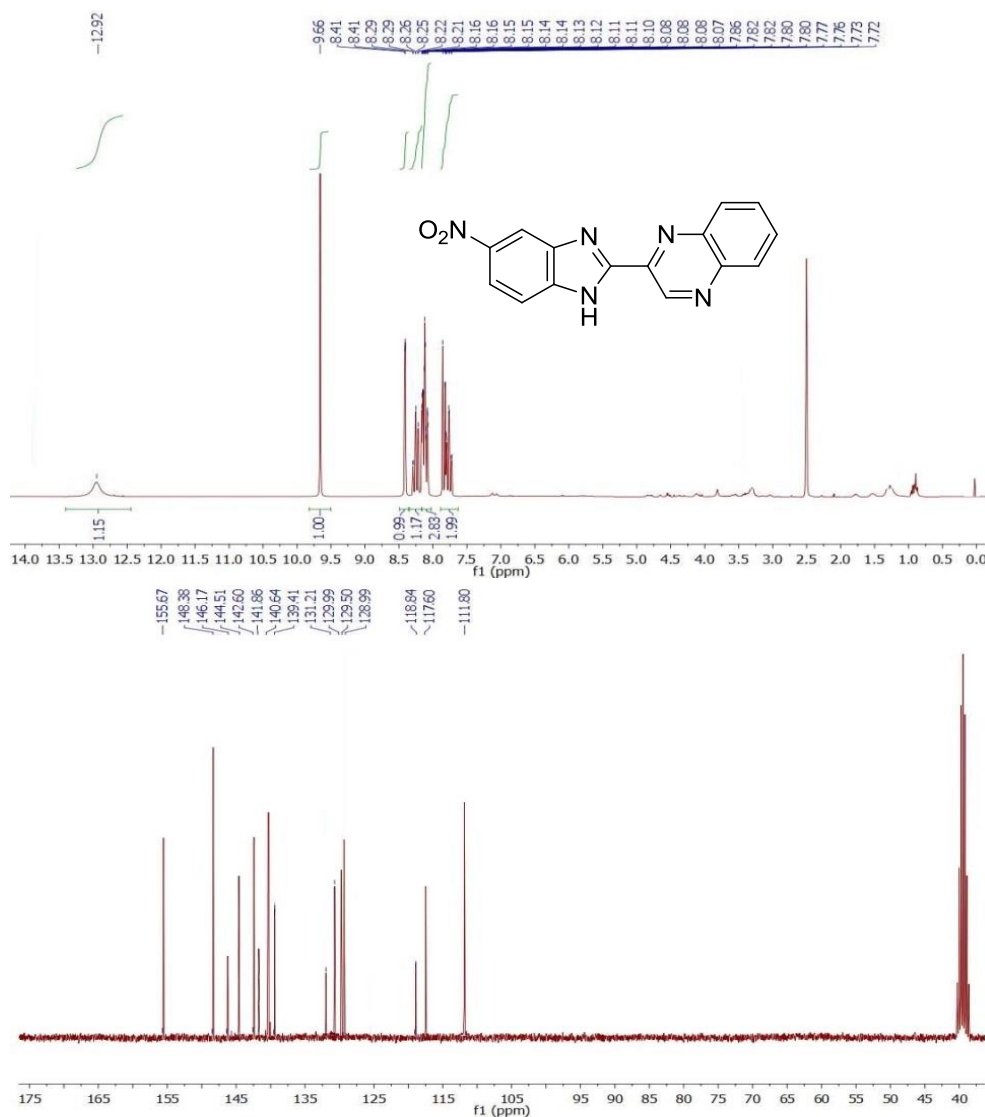
**2-(5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina (3ca)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.29-7.34 (dd,  $J$  = 8.6, 1.6 Hz, 1H; CH), 7.61-7.64 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H; CH), 7.67-7.72 (m, 2H; CH), 7.90-7.99 (m, 2H; CH), 8.26-8.30 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H; CH), 9.82 (s, 1H; CH), 12.40 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 115.14, 118.48, 124.47, 128.05, 129.76, 129.99, 130.97, 131.69, 137.20, 139.85, 141.55, 142.00, 143.47, 145.13, 153.77 ppm.



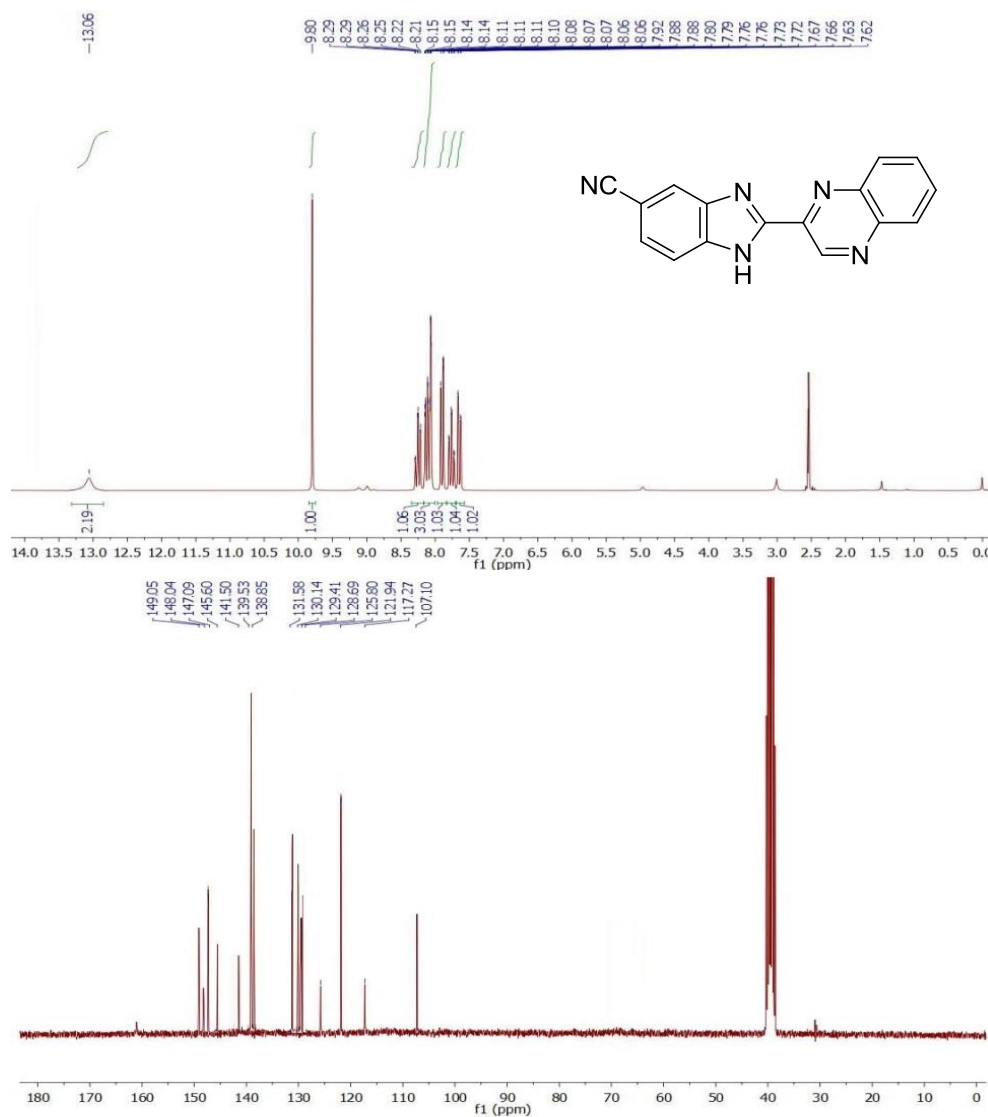
**2-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinoxalina (3da)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ : 7.70-7.88 (m, 2H; CH), 8.05-8.18 (m, 3H; CH), 8.20-8.31 (td,  $J = 7.8, 1.9$  Hz, 1H; CH), 8.38-8.45 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H; CH), 8.33-8.37 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H; CH), 9.66 (s, 1H; CH), 12.92 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ : 111.80, 117.60, 118.84, 128.99, 129.50, 129.99, 131.21, 139.41, 140.64, 141.86, 142.60, 144.51, 146.17, 148.38, 155.67 ppm.



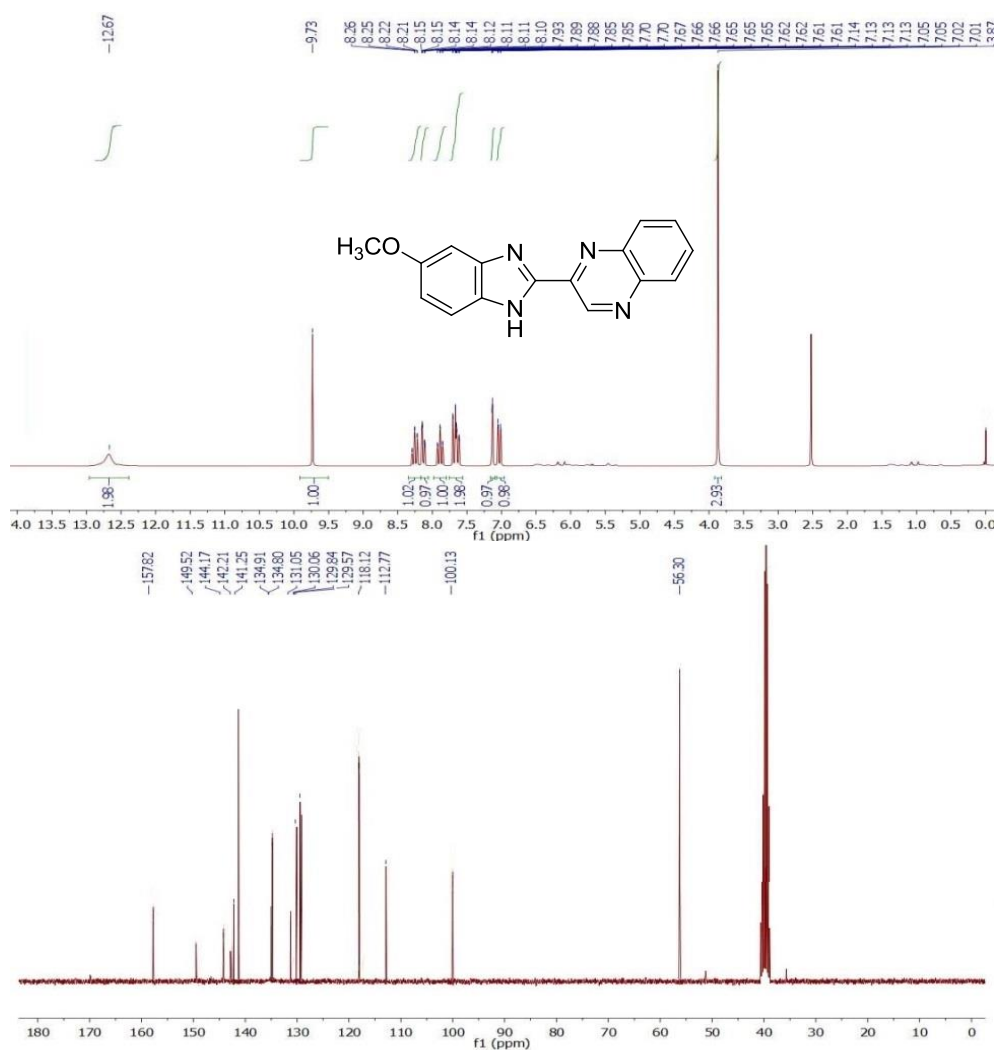
**2-(quinoxalin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (3ea)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.60-7.69 (dd,  $J$  = 8.4, 1.7 Hz, 1H; CH), 7.70-7.82 (td,  $J$  = 8.2, 1.7 Hz, 1H; CH), 7.85-7.94 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H; CH), 8.02-8.17 (m, 3H; CH), 8.19-8.31 (td,  $J$  = 8.3, 1.9 Hz, 1H; CH), 9.80 (s, 1H; CH), 13.06 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 107.10, 117.27, 121.94, 125.80, 128.69, 129.421, 130.14, 131.58, 138.85, 139.53, 138.85, 139.53, 141.50, 145.60, 147.09, 148.04, 149.05 ppm.



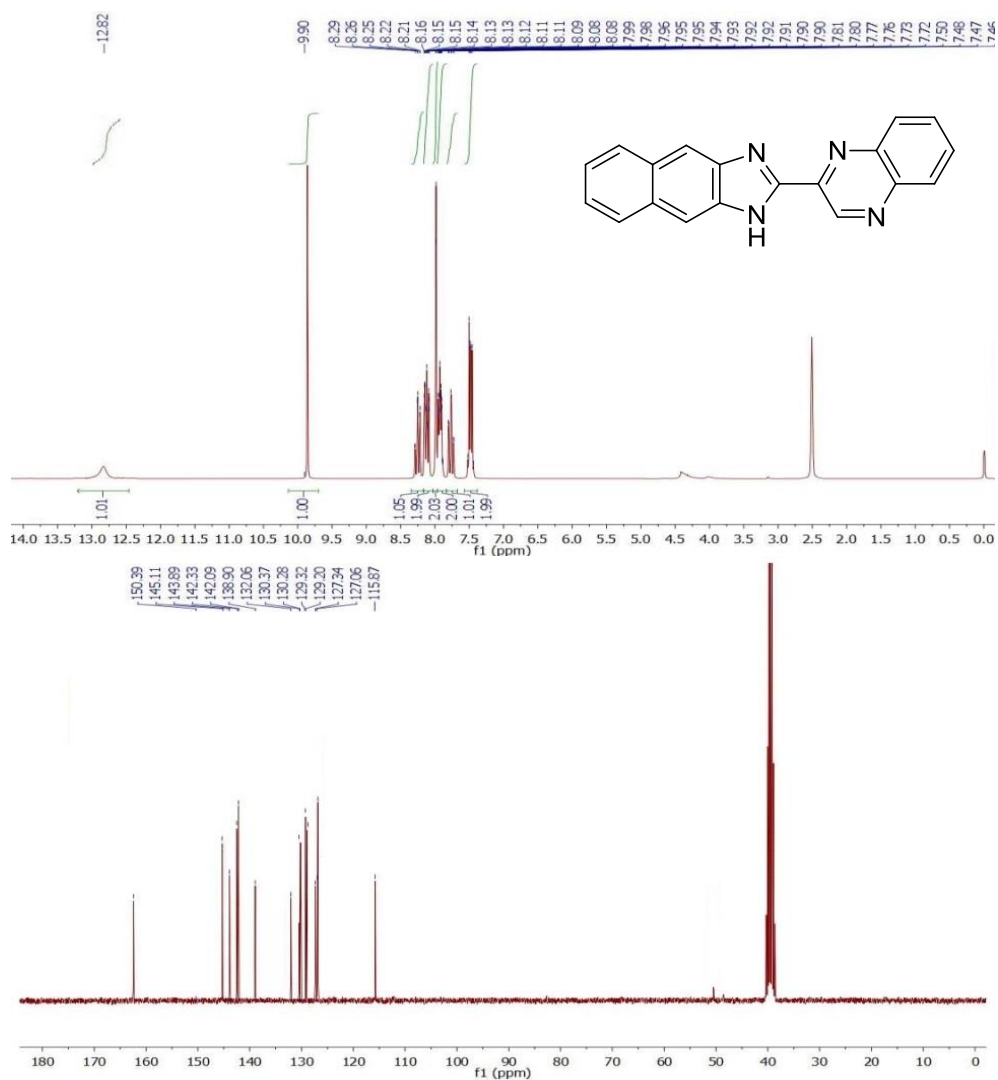
**2-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinoxalina (3fa)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 3.87 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 6.98-7.07 (dd,  $J$  = 8.4, 1.7 Hz, 1H; CH), 7.10-7.17 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H; CH), 7.58-7.73 (m, 2H; CH), 7.83-7.94 (td,  $J$  = 8.3, 1.6 Hz, 1H; CH), 8.08-8.17 (dd,  $J$  = 8.2, 1.7 Hz, 1H; CH), 8.19-8.31 (td,  $J$  = 8.1, 1.8 Hz, 1H; CH), 9.73 (s, 1H; CH), 12.67 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 56.30, 100.13, 112.77, 118.12, 129.57, 129.84, 130.06, 131.05, 134.80, 134.91, 141.25, 142.21, 142.71, 144.17, 149.52, 157.82 ppm.



**2-(quinoxalin-2-il)-1H-nafto[2,3-d]imidazol (3ga)**

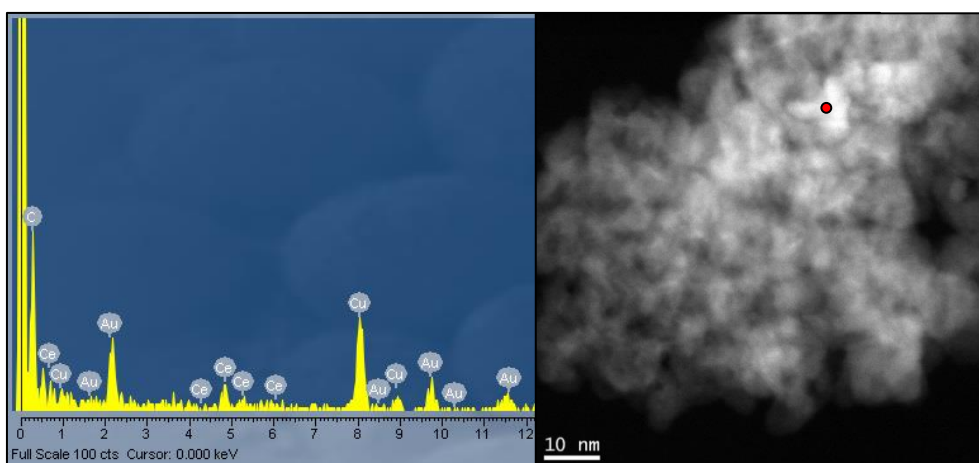
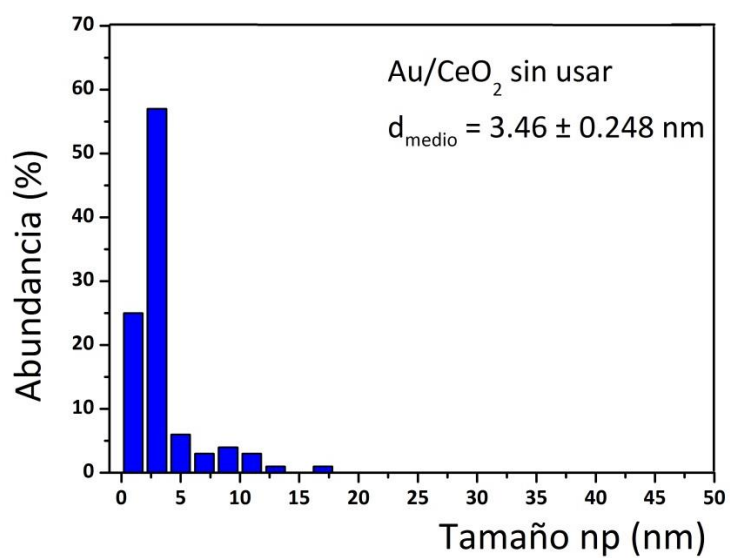
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.42-7.54 (m, 2H; CH), 7.71-7.83 (td,  $J$  = 8.1, 1.9 Hz, 1H; CH), 7.86-7.96 (m, 2H; CH), 7.96-8.02 (br s, 2H; CH), 8.06-8.17 (m, 2H; CH), 8.20-8.32 (td,  $J$  = 8.0, 1.8 Hz, 1H; CH), 9.90 (s, 1H; CH), 12.82 (br s, 1H; NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 115.87, 127.06, 127.34, 129.20, 129.32, 130.28, 130.37, 132.06, 138.90, 142.09, 142.33, 143.89, 145.11, 150.39 ppm.



## II. Imágenes TEM y HAADF-STEM

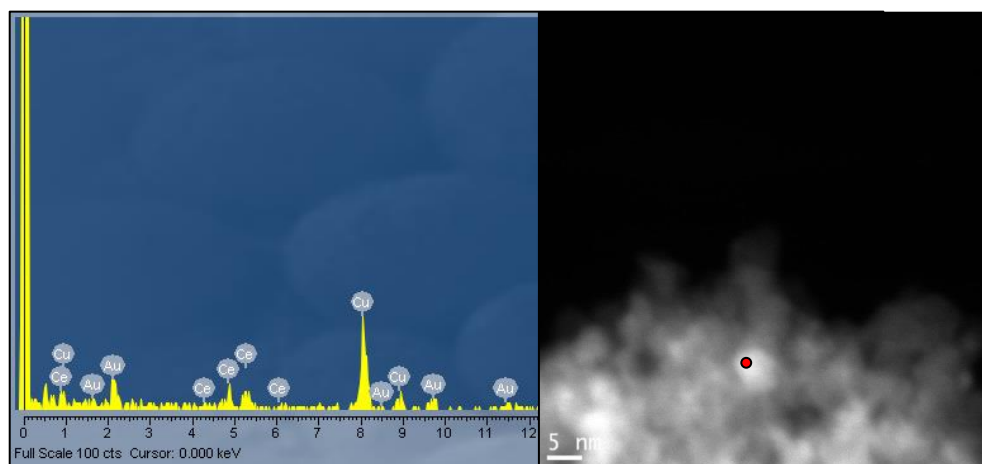
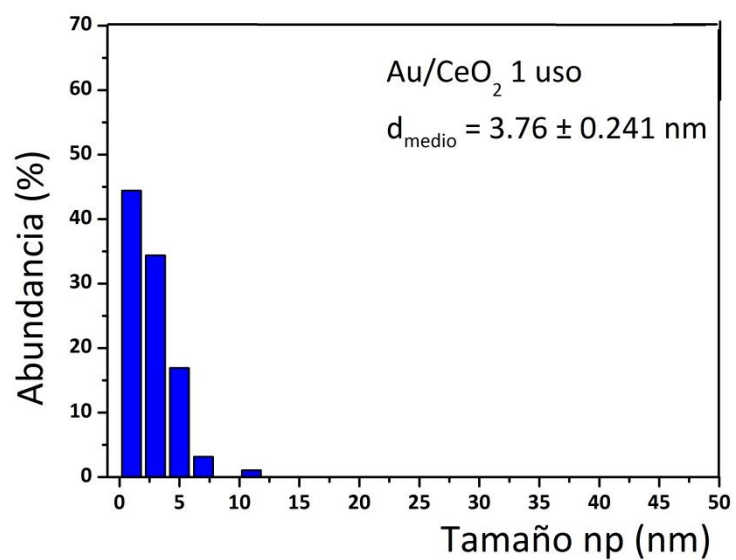
*Au/CeO<sub>2</sub> (4.5% masa) sin usar*

$d_{\text{medio}} \text{ np Au} = 3.46 \text{ nm}$



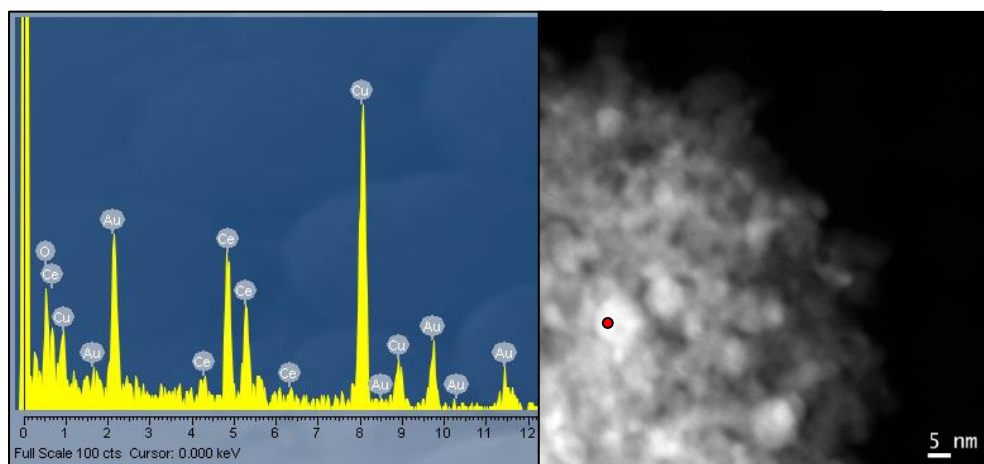
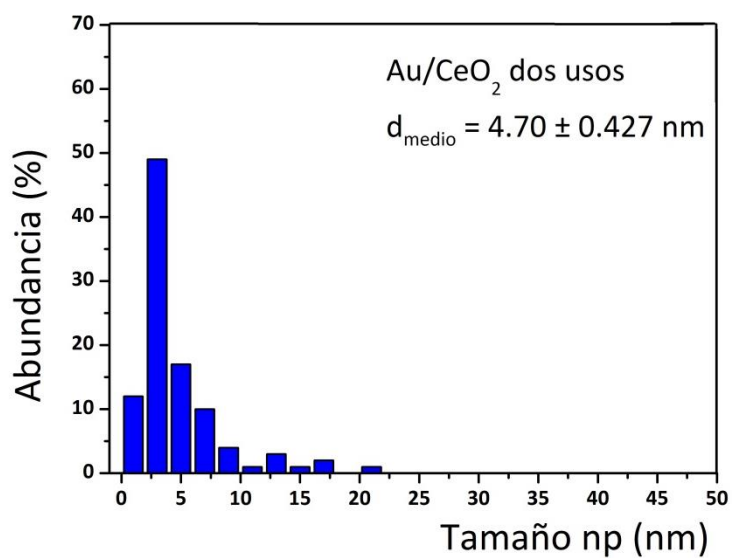
Au/CeO<sub>2</sub> (4.5% masa) 1 uso

d<sub>medio</sub> np Au = 3.76 nm



Au/CeO<sub>2</sub> (4.5% masa) 2 usos

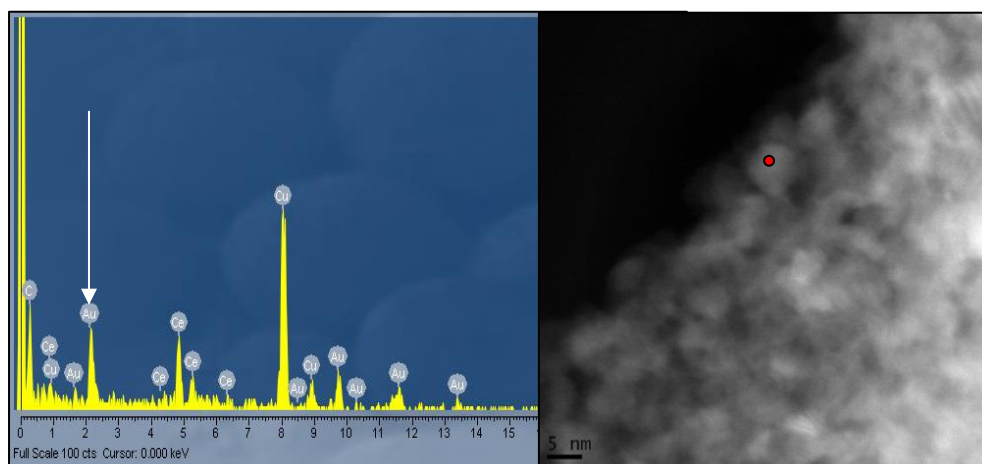
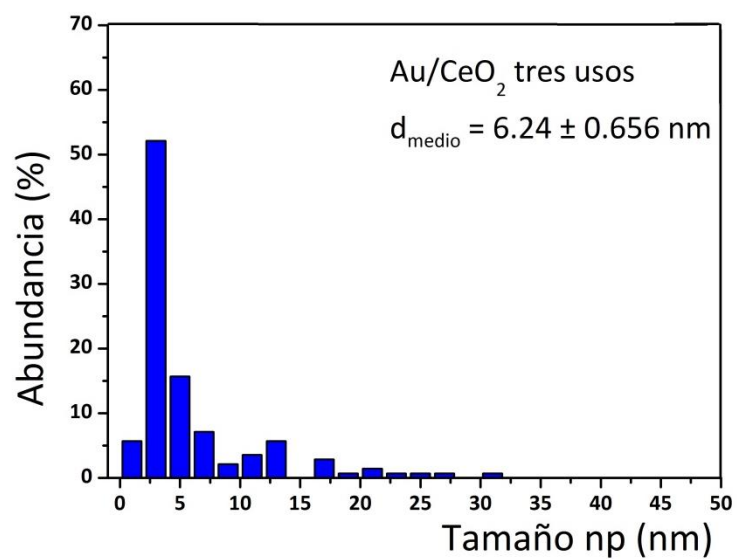
d<sub>medio</sub> np Au = 4.70 nm





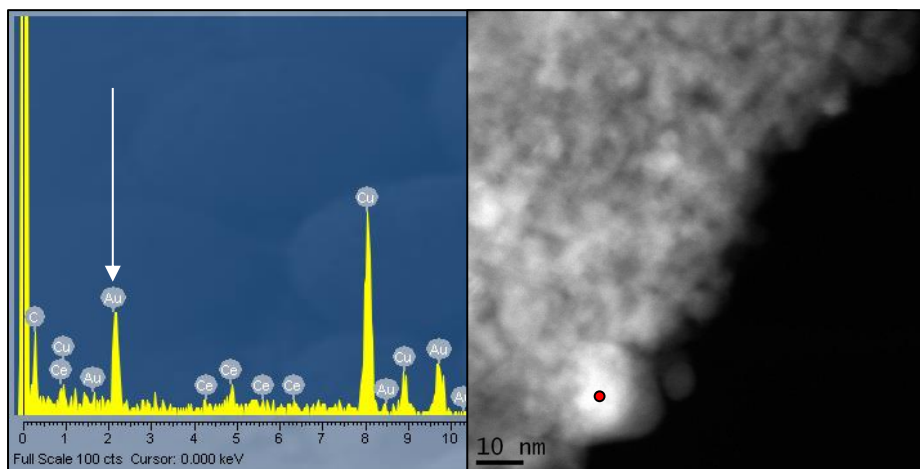
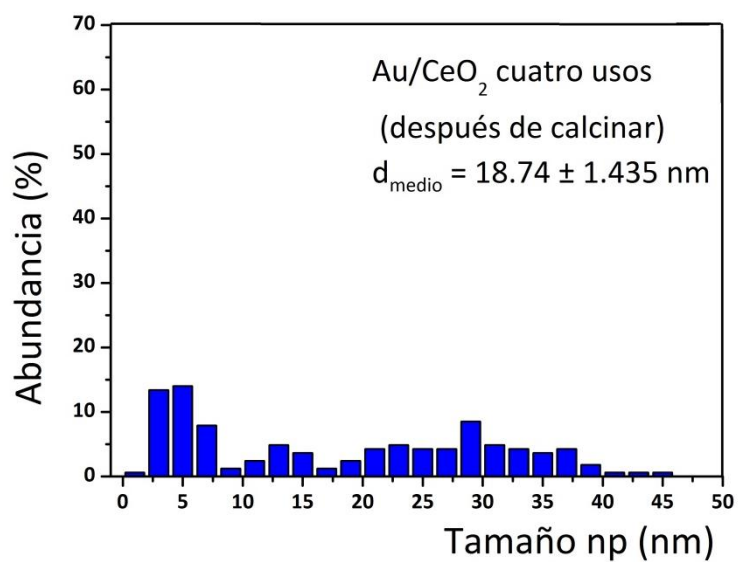
*Au/CeO<sub>2</sub> (4.5% masa) 3 usos*

$d_{\text{medio}} \text{ np Au} = 6.24 \text{ nm}$



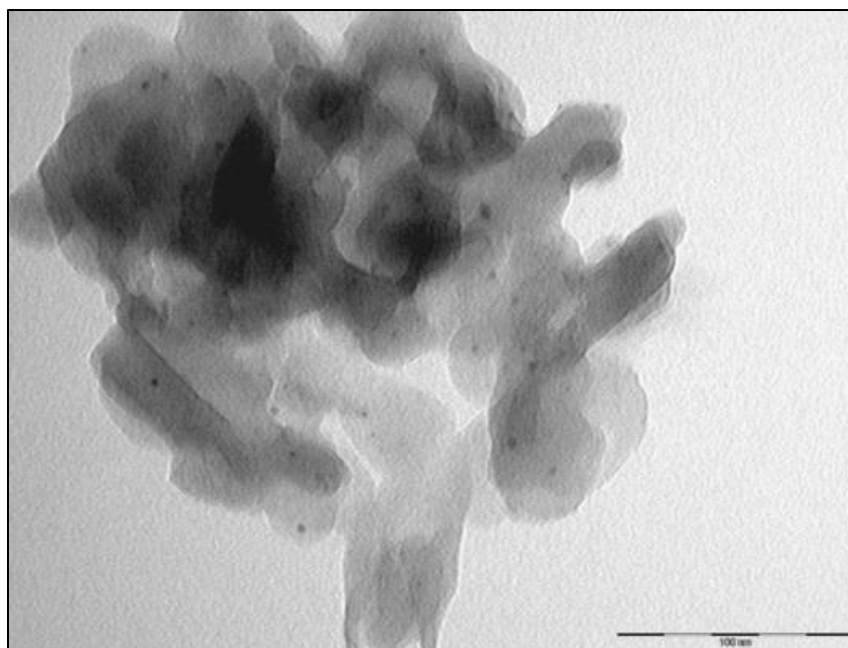
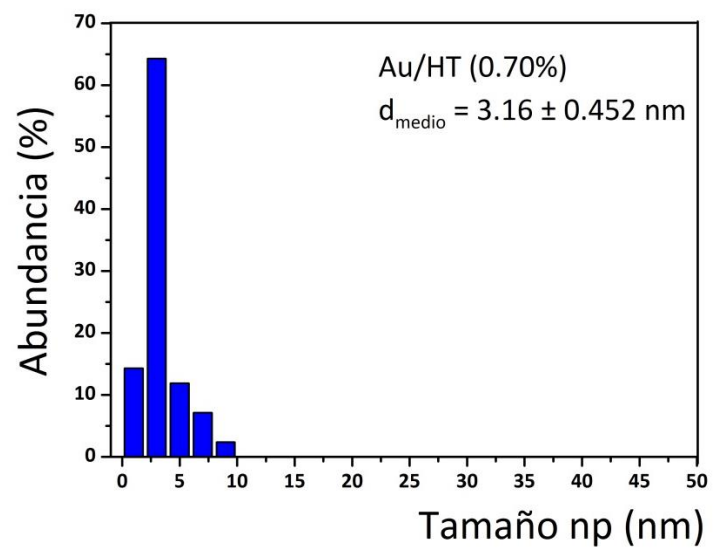
*Au/CeO<sub>2</sub> (4.5% masa) 4 usos tras calcinación*

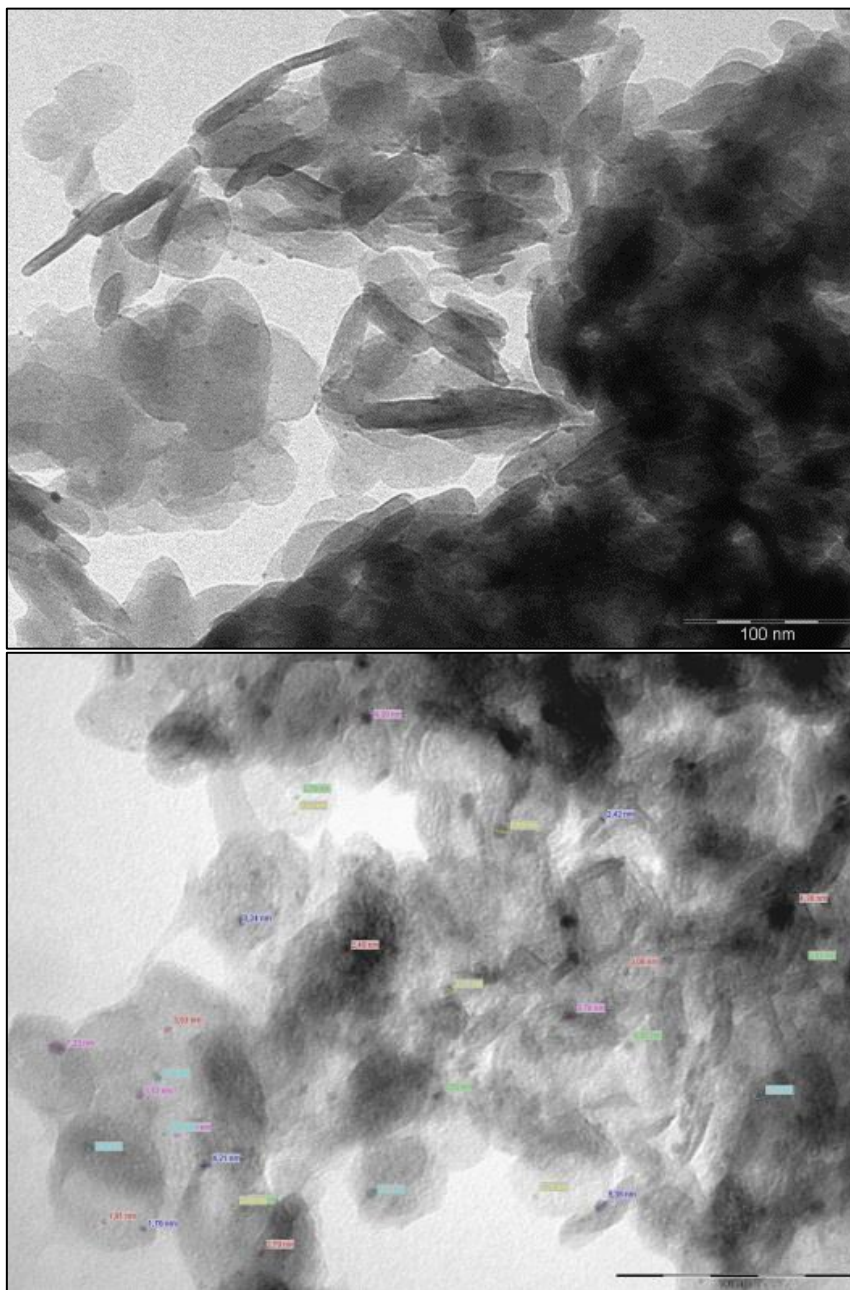
$d_{\text{medio}} \text{ np Au} = 18.74 \text{ nm}$



Au/HT (0.7% masa) sin usar

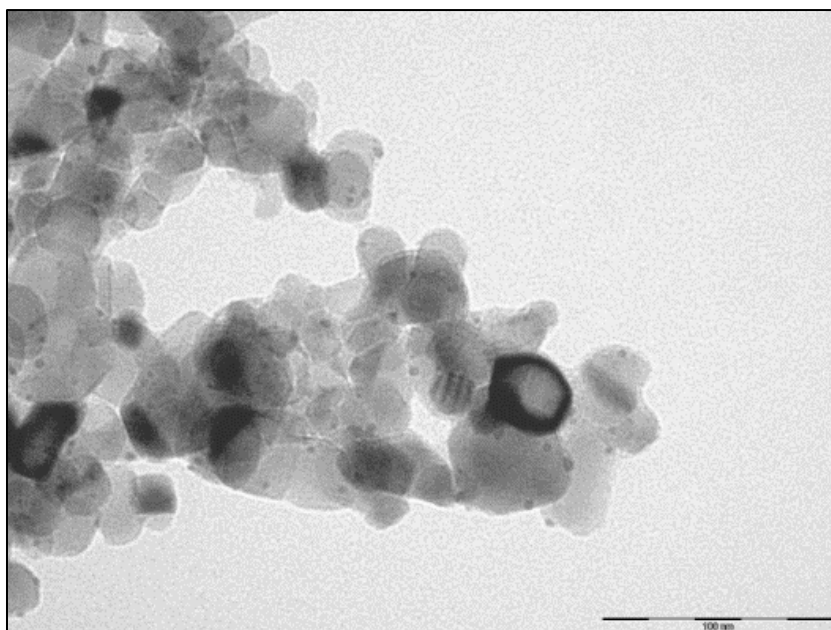
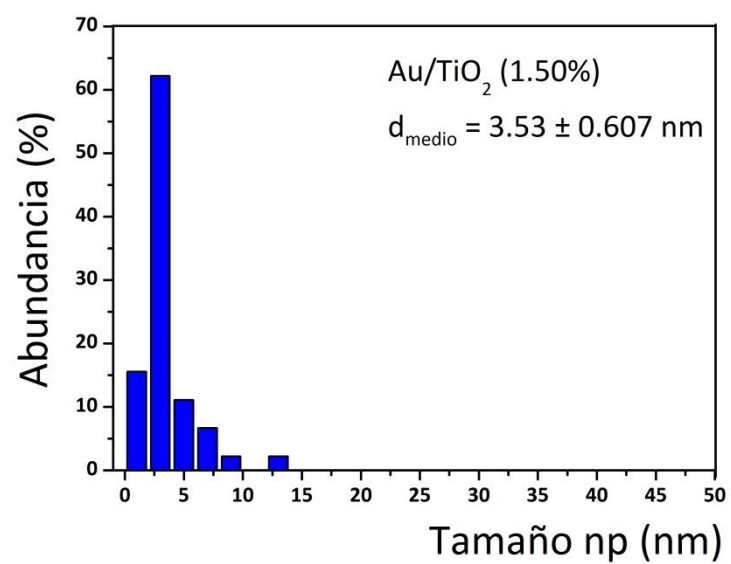
$d_{\text{medio}}$  np Au = 3.53 nm

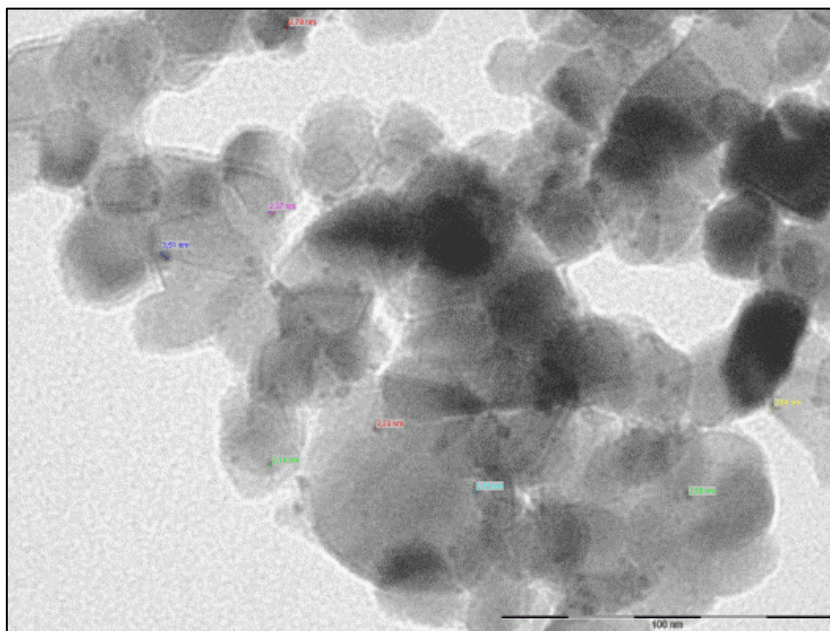




*Au/TiO<sub>2</sub> (1.5% masa) sin usar*

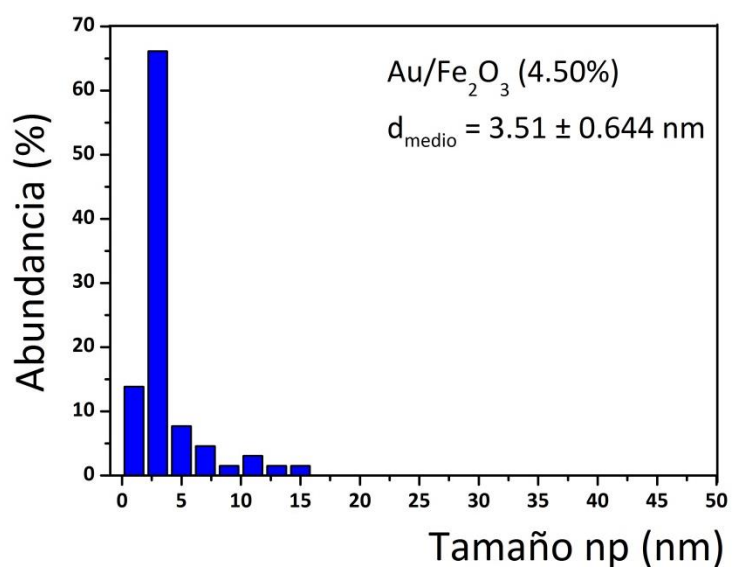
$d_{\text{medio}} \text{ np Au} = 3.53 \text{ nm}$

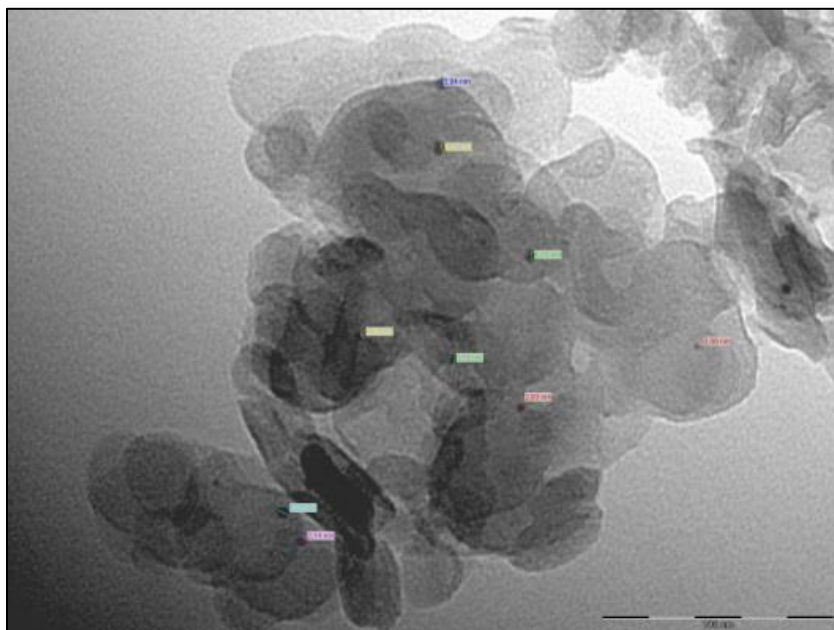
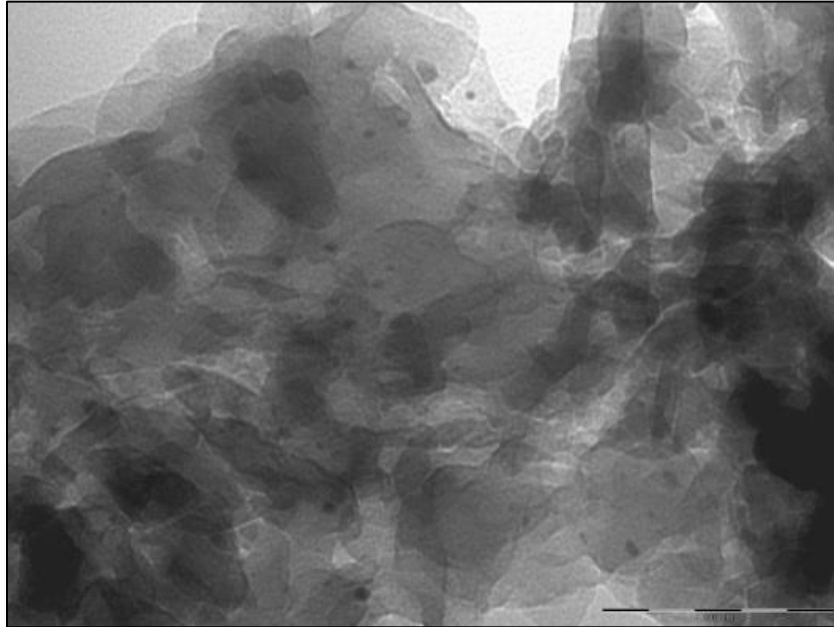




*Au/Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (4.5% masa) sin usar*

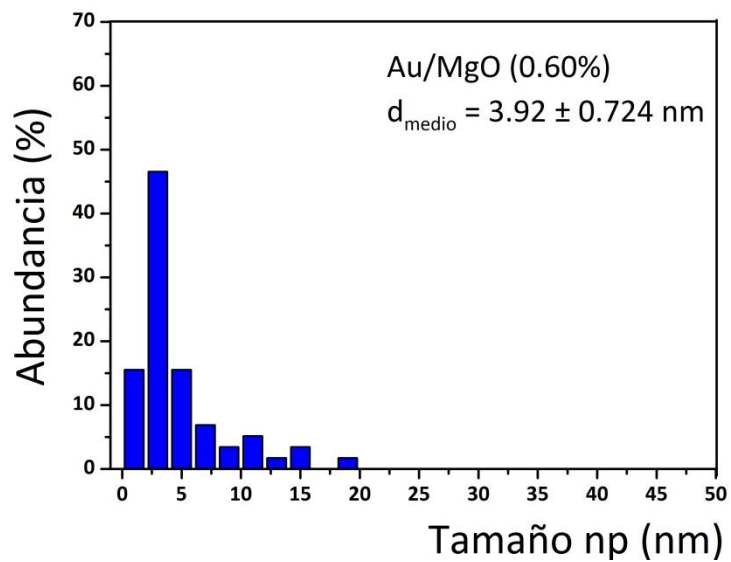
$d_{\text{medio}} \text{ np Au} = 3.51 \text{ nm}$



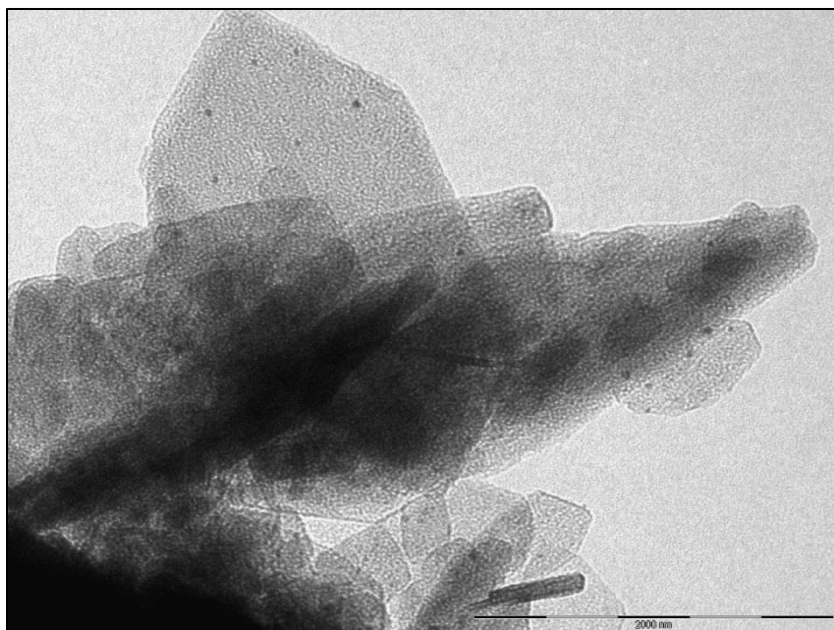
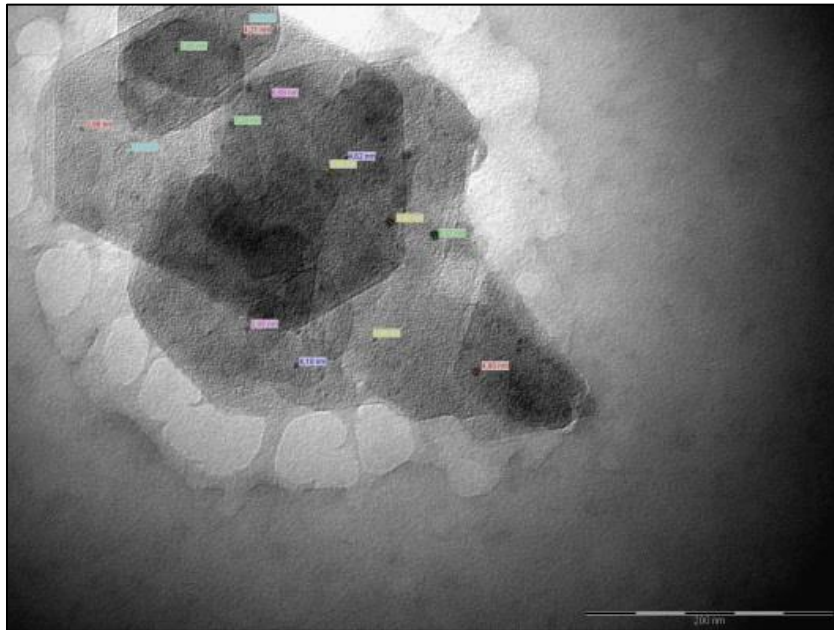


*Au/MgO (0.6% masa) sin usar*

$d_{\text{medio}} \text{ np Au} = 3.92 \text{ nm}$







### III. Lista de Acrónimos y Abreviaturas

AC	Ácido Carboxílico
Ác. <i>p</i> TS	Ácido <i>para</i> -toluenosulfónico
BET	Brunauer-Emmet-Teller
CG	Carbonato de Glicerol
cmc	Concentración micelar crítica
Conv.	Conversión
C-SO <sub>3</sub> H	Carbón sulfonado
C6-ECG	Éster del Carbonato de Glicerol con una cadena alcánica lineal de 6 carbonos ( <i>hexanoato de metil(2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo)</i> )
diglime	Dietilenglicol dimetil éter
DRX	Difracción de Rayos X
EFAL	Aluminio extrarred ( <i>Extra Framework Aluminum</i> )
ECG	Éster del Carbonto de Glicerol
GC	Cromatografía de gases
GC-MS	Cromatografía de gases acoplado a un espectrometro de masas
HAADF-STEM	High Angle Anular Dark Field Scanning Transmission Electron Microscopy
HMF	5-(hidroximetil)furfural
HPA	Heteropoliácido
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Presión
HT	Hidrotalcita
ICP	Espectroscopia de emision optica de plasma acoplado inductivamente
IR	Espectroscopía Infrarroja
LM	Levulinato de metilo
LO	Levulinato de octilo

---

MCM	Mobil Crystalline Material
MGP	Metil glucósido piranósido
OG	Óxido de Grafeno
OGP	Octil glucósido piranósido
Rend.	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SAC	Composite Material with Amorphous Silica
Sel.	Selectividad
TEM	Microscopia electrónica de transmisión
TEA	Catión tetraetilamonio
TCD	Detector de conductividad térmica
TGA	Análisis Termogravimétrico
TOF	Actividad específica de un centro activo ( <i>Turnover Frequency</i> )
TON	Número de renovación de centro activo ( <i>Turnover Number</i> )
USY	Ultra stable zeolite Y
WCED	World Commission on Environment and Development
X-EDS	Espectroscopía por dispersión de energía
XPS	Espectroscopía de fotoelectrones emitidos por Rayos X
ZSM-5	Zeolite Socony Mobil nº 5



# **Resumen**

## **Resum**

### **Abstract**

## **Resumen**

La dependencia de la sociedad actual de los combustibles fósiles ha promovido una intensa labor de investigación hacia la búsqueda de otras fuentes renovables de combustibles y productos químicos, no sólo por el hecho de que los combustibles fósiles son fuentes finitas, si no por el impacto medioambiental que su uso conlleva. Es por ello la utilización de la biomasa, la cual supone la única fuente renovable de productos químicos, y la aplicación de los principios de la química verde tales como la catálisis heterogénea o la implementación de procesos multietapa son de vital importancia para el desarrollo de una sociedad más sostenible. Bajo estas premisas, en la presente tesis se han desarrollado diferentes rutas catalíticas para la obtención de diferentes productos de alto valor añadido como surfactantes y fármacos a partir de celulosa y moléculas plataforma derivadas de la biomasa.

Así, se han sintetizado diferentes ésteres del carbonato de glicerol, que son compuestos de alto valor añadido con propiedades surfactantes derivados del glicerol. Su síntesis se ha llevado a cabo a través de la reacción de esterificación entre el carbonato de glicerol y diferentes ácidos orgánicos, en ausencia de disolvente, y empleando catalizadores heterogéneos, que incluyen resinas ácidas y zeolitas. Los mejores resultados, en términos de actividad y selectividad de los ésteres del carbonato de glicerol, se obtuvieron utilizando el catalizador híbrido Nafion-sílice denominado Nafion SAC-13. Además, se ha establecido un esquema completo de reacción en el que se describe como a causa del agua generada como subproducto durante la reacción de esterificación es la responsable de la existencia de reacciones competitivas de hidrólisis de la función carbonato (tanto del carbonato de glicerol como de los ésteres) dando lugar a subproductos como glicerol y ésteres glicéricos. Se han estudiado diferentes condiciones de reacción tales como la temperatura, la relación molar entre los sustratos, la cantidad de catalizador y el uso de disolvente que han permitido optimizar el proceso, siendo posible alcanzar hasta un 95% de selectividad hacia el producto deseado con un 98% de conversión. También se ha demostrado que la velocidad de reacción disminuye a medida que se aumenta la longitud de cadena del ácido carboxílico independientemente de si se emplea un catalizador inorgánico como el ácido p-toluenosulfónico o como si se emplea el catalizador sólido Nafion SAC-13. Tras el ajuste de los datos experimentales a un modelo cinético, se han determinado los parámetros cinéticos de la reacción

catalizada por Nafion SAC-13 con diferentes ácidos carboxílicos comprobándose que la reducción de la reactividad de los ácidos carboxílicos a medida que aumenta la longitud de su cadena alifática es causada tanto por efectos inductivos como por efectos estéricos.

En una segunda parte de esta Tesis, se han preparado compuestos con estructura de quinoxalina y bencimidazolquinoxalina, los cuáles poseen una amplia variedad de actividades biológicas. Estos compuestos han sido sintetizados a partir de diferentes dioles y trioles procedentes de la biomasa mediante un proceso de ciclación oxidativa en dos etapas llevado a cabo en un único reactor de un modo eficiente y selectivo. Tras la optimización de las condiciones de reacción tales como temperatura, cantidad de catalizador y concentración de O<sub>2</sub>, la síntesis de quinoxalinas partiendo de dioles vecinales y derivados 1,2-fenilendiamina ha sido llevada a cabo con excelentes resultados mediante el uso de catalizadores basados en nanopartículas de oro soportadas sobre óxido de cerio nanoparticulado (Au/CeO<sub>2</sub>) e hidrotalcita (Au/HT), utilizando aire como agente oxidante y en ausencia de base. El seguimiento de la cinética de la reacción demostró que la etapa limitante de la ruta sintética es la oxidación del diol hacia un compuesto α-hidroxicarbonílico. Adicionalmente, se ha diseñado un proceso multietapa para la obtención de quinoxalinas a partir de derivados del 1,2-dinitrobenzoceno. Este es un proceso de tres etapas que tienen lugar en un único reactor en el cual en primer lugar los grupos nitro son reducidos con H<sub>2</sub> a grupos amino y a continuación son acoplados mediante ciclación oxidativa a dioles vecinales en presencia de un único catalizador (Au/CeO<sub>2</sub>). De este modo, la reacción entre 1,2-dinitrobenzoceno y 1,2-propanodiol se llevó a cabo logrando un rendimiento global del 83% bajo una conversión del 98%. En cuanto a las bencimidazolquinoxalinas, se han desarrollado dos rutas sintéticas multietapa, en un único reactor, eficaces y selectivas catalizadas por Au/CeO<sub>2</sub>. El primer método implica la síntesis de compuestos bencimidazolquinoxalinas con los mismos sustituyentes en las dos heterociclos a través de oxidación-ciclación de derivados de glicerol con o-fenilendiamina, mientras que el segundo método permite la síntesis de compuestos bencimidazolquinoxalinas con diferentes sustituyentes en cada anillo aromático a través de acoplamiento de derivados de o-fenilendiamina con gliceraldehído en una primera etapa para producir el compuesto bencimidazol como un producto intermedio, seguido por una oxidación-ciclación con otro compuesto o-fenilendiamina

en una segunda etapa. Ambas etapas se llevaron a cabo mediante el uso de nanopartículas de oro soportados sobre óxido de cerio nanoparticulado (Au/CeO<sub>2</sub>) como catalizador y utilizando aire como el oxidante. Además, ha sido propuesto un esquema de reacción que explica tanto la formación del producto como la de todos los subproductos detectados.

Finalmente, se ha llevado a cabo la síntesis de alquil glucósidos de cadena larga con propiedades tensioactivas a través de un proceso en cascada que implica en primer lugar la metanólisis de celulosa para obtener metilglucósidos y posteriormente la reacción de glicosidación Fischer con n-octanol/n-decanol. La primera etapa se lleva a cabo utilizando metanol como disolvente y catalizadores ácidos tales como ácidos inorgánicos, heteropoliácidos, resinas de intercambio iónico o materiales de carbono modificados. Posteriormente los alquil glucósidos de cadena larga se obtienen por reacción de transacetalización entre los metilglucósidos obtenidos en la etapa previa y un alcohol graso utilizando el mismo catalizador ácido. Los mejores resultados para el proceso global se han obtenido empleando como catalizador carbón sulfonado, siendo posible alcanzar la conversión completa de la celulosa en metanol a 200 °C en la etapa de metanólisis y 120 °C en la etapa de transacetalización con un rendimiento de  $\alpha,\beta$ -alquilglucósidos de hasta el 73%.



## **Resum**

La dependència de la societat actual dels combustibles fòssils ha promogut una intensa tasca d'investigació cap a la recerca d'altres fonts renovables de combustibles i productes químics, no només pel fet que els combustibles fòssils són fonts finites, si no per l'impacte mediambiental que el seu ús comporta. És per això que la utilització de la biomassa, la qual suposa l'única font renovable de productes químics, i l'aplicació dels principis de la química verda com ara la catàlisi heterogènia o la implementació de processos multietapa són de vital importància per al desenvolupament d'una societat més sostenible. Sota aquestes premisses, en la present tesi s'han desenvolupat diferents rutes catalítiques per a l'obtenció de diferents productes d'alt valor afegit com surfactants i fàrmacs a partir de cel·lulosa i molècules plataforma derivades de la biomassa.

Així, s'han sintetitzat diferents èsters del carbonat de glicerol, que són compostos d'alt valor afegit amb propietats surfactants derivats del glicerol. La seva síntesi s'ha dut a terme a través de la reacció d'esterificació entre el carbonat de glicerol i diferents àcids orgànics, en absència de dissolvent, i emprant catalitzadors heterogenis, que inclouen resines àcides i zeolites. Els millors resultats, en termes d'activitat i selectivitat, dels èsters del carbonat de glicerol es van obtenir utilitzant el catalitzador híbrid Nafion-sílíce denominat Nafion SAC-13. A més s'ha establert un esquema complet de reacció en el qual es descriu com l'aigua generada com a subproducte durant la reacció d'esterificació és la responsable de l'existència de reaccions competitives d'hidròlisi de la funció carbonat (tant del carbonat de glicerol com de els èsters) donant lloc a subproductes com glicerol i èsters glicèrics. S'han estudiat diferents condicions de reacció tals com la temperatura, la relació molar entre els substrats, la quantitat de catalitzador i l'ús de dissolvent que han permès optimitzar el procés, sent possible arribar fins a un 95% de selectivitat del producte desitjat a un 98% de conversió. També s'ha demostrat que la velocitat de reacció disminueix a mesura que augmenta la longitud de cadena de l'àcid carboxílic independentment de si es fa servir un catalitzador inorgànic com l'àcid p-toluensulfònic o com si s'empra el catalitzador sòlid Nafion SAC-13. Després de l'ajust de les dades experimentals a un model cinètic, s'han determinat els paràmetres cinètics de la reacció catalitzada per Nafion SAC-13 amb diferents àcids carboxílics comprovant-se que la reducció de la reactivitat dels àcids carboxílics a mesura que

augmenta la longitud del seu cadena alcànica és causada tant per efectes inductius com per efectes estèrics.

En una segona part d'aquesta Tesi, s'han preparat compostos amb estructura quinoxalina i bencimidazolquinoxalina, els quals posseeixen una àmplia varietat d'activitats biològiques. Aquests compostos han estat sintetitzats a partir de diferents diols i triols procedents de la biomassa mitjançant un procés de ciclació oxidativa en dues etapes dut a terme en un únic reactor de una manera eficient i selectiu. Després de la optimització de les condicions de reacció tals com temperatura, quantitat de catalitzador i concentració d'O<sub>2</sub>, la síntesi de quinoxalines partint de diols veïnals i derivats 1,2-fenilendiamina ha estat portada a terme amb excel·lents resultats mitjançant l'ús de catalitzadors basats en nanopartícules d'or suportades sobre òxid de ceri nanoparticulat (Au/CeO<sub>2</sub>) e hidrotalcita (Au/HT), utilitzant aire com a agent oxidant i en absència de base. El seguiment de la cinètica de la reacció va demostrar que l'etapa limitant de la ruta sintètica és l'oxidació del diol cap a un compost  $\alpha$ -hidroxicarbonílic. Addicionalment, s'ha dissenyat un procés multietapa per a l'obtenció de quinoxalines a partir de derivats del 1,2-dinitrobenzè. Aquest és un procés de tres etapes que tenen lloc en un únic reactor en el qual en primer lloc els grups nitro són reduïts amb H<sub>2</sub> a grups amino i a continuació són acoplats mitjançant ciclació oxidativa a diols veïnals en presència d'un únic catalitzador (Au/CeO<sub>2</sub>). D'aquesta manera, la reacció entre 1,2-dinitrobenzè i 1,2-propanodiol es va dur a terme aconseguint un rendiment global del 83% sota una conversió del 98%. Pel que fa a les bencimidazolquinoxalines, s'han desenvolupat dues rutes sintètiques multietapa, en un únic reactor, eficaços i selectives catalitzades per Au/CeO<sub>2</sub>. El primer mètode implica la síntesi de compostos bencimidazolquinoxalines amb els mateixos substituents en les dues heterocicles a través d'oxidació-ciclació de derivats de glicerol amb o-fenilendiamina, mentre que la segona permet la síntesi de compostos bencimidazolquinoxalines amb diferents substituents en cada anell aromàtic a través d'acoplament de derivats d'o-fenilendiamina amb gliceraldehid en una primera etapa per a produir el compost bencimidazol com un producte intermedi, seguit per una oxidació-ciclació amb un altre compost o-fenilendiamina en una segona etapa. Les dues etapes es van dur a terme mitjançant l'ús de nanopartícules d'or suportats sobre òxid de ceri nanoparticulat (Au/CeO<sub>2</sub>) com catalitzador i

utilitzant aire com l'oxidant. A més ha estat proposat un esquema de reacció que explica tant la formació del producte com la de tots els subproductes detectats.

Finalment, s'ha dut a terme la síntesi d'alquil glucòsids de cadena llarga amb propietats tensioactives a través d'un procés en cascada que implica en primer lloc la metanólisi de cel·lulosa per obtenir metilglucòsids i posteriorment la reacció de glicosidació Fischer amb n-octanol/n-decanol. La primera etapa es porta a terme utilitzant metanol com a dissolvent i catalitzadors àcids com ara àcids inorgànics, heteropoliàcids, resines d'intercanvi iònic o materials de carboni modificats. Posteriorment els alquil glucòsids de cadena llarga s'obtenen per reacció de transacetalització entre els metilglucòsides obtinguts en l'etapa prèvia i un alcohol gras utilitzant el mateix catalitzador àcid. Els millors resultats per al procés global s'han obtingut emprant com a catalitzador carbó sulfonat, sent possible aconseguir la conversió completa de la cel·lulosa en metanol a 200 °C en la etapa de metanólisi i 120 °C en la etapa de transacetalització amb un rendiment de  $\alpha,\beta$ -alquilglucòsids fins al 73%.

## **Abstract**

The reliance of modern society on fossil fuels has promoted intensive research into finding other renewable fuels and chemicals, not only by the fact that fossil fuels are finite sources, if not that the environmental impact that its use entails. That is why the use of biomass, which represents the only renewable source of chemicals, and the application of the principles of green chemistry such as heterogeneous catalysis or the implementation of multistep processes are of vital importance for the development of a more sustainable society. Under these assumptions, in this thesis we have developed different catalytic routes for obtaining different products with high added value such as surfactants and drugs from cellulose and platform molecules derived from biomass.

So, we have synthesized various esters of glycerol carbonate, which are compounds of high value added surfactant properties derived from glycerol. Its synthesis has been carried out through the esterification reaction between glycerol carbonate and various organic acids, in the absence of solvent and using heterogeneous acid catalysts such as zeolites and acidic resins. The best results in terms of activity and selectivity of glycerol carbonate esters were obtained using the hybrid-silica catalyst Nafion SAC-13. It has also established a complete reaction scheme in which is described that the water generated as a byproduct during the esterification reaction is responsible for the existence of competing reactions of hydrolysis of the carbonate function (both glycerol carbonate as esters) resulting in the generation of byproducts such as glycerol and glycerol esters. We have also studied various reaction conditions such as temperature, the molar ratio between the substrates, the amount of catalyst and solvent that allow us to optimize the process, being possible to achieve up to 95% selectivity to the desired product at 98% conversion. It has also been shown that the reaction rate decreases with the chain length of the carboxylic acid independently of the catalyst used (an homogeneous catalyst such as *p*-toluenesulfonic acid or the solid catalyst Nafion SAC-13). After adjustment of the experimental data to a kinetic model, we have determined the kinetic parameters of the reaction catalyzed by Nafion SAC-13 with different carboxylic acids and it has been found that the reactivity of the carboxylic acids is reduced as their chain length increases due to both inductive and steric effects.

In the second part of this thesis, we have been prepared quinoxaline and benzimidazolquinoxaline compounds, which have a wide variety of biological activities. These compounds have been synthesized starting from various diols and triols from biomass and 1,2-phenylenediamine by oxidative cyclization process in two stages performed in a single reactor in an efficient and selective manner. After optimization of the reaction conditions such as temperature, amount of catalyst and concentration of O<sub>2</sub>, the synthesis of quinoxalines by coupling vicinal diols and 1,2-phenylenediamine derivatives has been carried out successfully using catalysts based on gold nanoparticles supported on nanoparticulated cerium oxide (Au/CeO<sub>2</sub>) and hydrotalcite (Au/HT) using air as oxidant and in the absence of base. Monitoring the kinetics of the reaction showed that the limiting step of the synthetic pathway is the oxidation of the diol into the  $\alpha$ -hidroxicarbonilic compound. Additionally, we have designed a multistep process for preparing quinoxaline derivatives starting from 1,2-dinitrobenzene. This is a three step process taking place in a single reactor in which first the nitro groups are reduced with H<sub>2</sub> into amine groups, and then they are coupled by oxidative cyclization with vicinal diols in the presence of a single catalyst (Au/CeO<sub>2</sub>). Thus, the reaction between 1,2-dinitrobenzene and 1,2-propanediol was carried out achieving an overall yield of 83% under a 98% conversion. Regarding benzimidazolquinoxalines, they have been developed by two multistep synthetic routes, in a single reactor, effectively and selectively catalyzed Au/CeO<sub>2</sub>. The first method involves the synthesis of the benzimidazolquinoxalines compounds with the same substituents on the two heterocycles by oxidation-cyclization of glycerol derivatives with o-phenylenediamine, whereas the second allows the synthesis of benzimidazolquinoxalines compounds with different substituents on each aromatic ring through coupling of derivatives of o-phenylenediamine with glyceraldehyde in a first step for producing the benzimidazole compound as an intermediate product, followed by an oxidation-cyclization with another compound o-phenylenediamine in a second step. Both steps were carried out by using gold nanoparticles supported on ceria nanoparticle (Au/CeO<sub>2</sub>) as catalyst and using air as the oxidant. It has also been proposed a reaction scheme that explains both product and byproducts formation.

Finally, we have carried out the synthesis of long chain alkyl glucosides with tensio-active properties via a cascade process that involves firstly the methanolysis of cellulose into the formation of methyl glucosides and subsequently the Fischer

glycosidation reaction with n-octanol/n-decanol. The first step has been carried out using methanol as solvent and acid catalysts such as inorganic acids, heteropolyacids, ion exchange resins or modified carbon materials. Subsequently the long chain alkyl glycosides are obtained by transacetalization reaction between methyl glucosides obtained in the previous step and a fatty alcohol using the same acid catalyst. The best results for the overall process were obtained using sulfonated carbon as a catalyst, making it possible to achieve complete conversion of cellulose at 200 °C in the methanolysis step and 120 °C in the transacetalization step with yields of  $\alpha,\beta$ -alkylglucosides of up to 73%.

# Publicaciones

- *Biomass into chemicals: One-pot two- and three-step synthesis of quinoxalines from biomass-derived glycols and 1,2-dinitrobenzene derivatives using supported gold nanoparticles as catalysts.* Climent, M. J.; Corma, A.; Hernandez, J. C.; Hungria, A. B.; Iborra, S.; Martínez-Silvestre, S. M., from *Journal of Catalysis* (2012), 292, 118-129.
- *Preparation of glycerol carbonate esters by using hybrid Nafion-silica catalyst.* Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Martínez-Silvestre, S.; Velty, A., from *ChemSusChem* (2013), 6(7), 1224-1234.
- *Gold catalysis opens up a new route for the synthesis of benzimidazolquinoxaline derivatives from biomass-derived products (glycerol).* Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Martínez-Silvestre, S., from *ChemCatChem* (2013), 5, 1-10.
- *Sulfonated carbon efficiently catalyses the conversion of cellulose into long chain alkyl glucosides in a cascade mode process.* Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Martínez-Silvestre, S. En fase de publicación.



