

Universidad de Huelva

**Departamento de Química “Profesor José Carlos Vílchez
Martín”**



Nuevas estrategias para la oxidación directa de benceno a fenol mediante catálisis micelar en condiciones aeróbicas

**Memoria para optar al grado de doctora
presentada por:**

Elena Borrego Blanco

Fecha de lectura: 24 de noviembre de 2022

Bajo la dirección de los doctores:

Pedro José Pérez Romero

Ana Caballero Bevia

Jesús Javier Lázaro Muñoz

Huelva, 2022





**NUEVAS ESTRATEGIAS PARA LA
OXIDACIÓN DIRECTA DE BENCENO A
FENOL MEDIANTE CATÁLISIS MICELAR
EN CONDICIONES AERÓBICAS**

***Programa de Doctorado: Ciencia y Tecnología Industrial
y Ambiental***

Elena Borrego Blanco

Tesis Doctoral

2022

**NUEVAS ESTRATEGIAS PARA LA OXIDACIÓN
DIRECTA DE BENCENO A FENOL MEDIANTE
CATÁLISIS MICELAR EN CONDICIONES
AERÓBICAS**

por

Elena Borrego Blanco

Trabajo presentado para aspirar al *Título* de
Doctor en Ciencias Químicas

Huelva, Noviembre de 2022

Fdo.: Elena Borrego Blanco

Los Directores:

Fdo.: Dr. Pedro J. Pérez Romero

Fdo.: Dra. Ana Caballero Bevia

Los resultados y toda la información relacionada con el
*Capítulo I (“Oxidación Directa de Benceno a Fenol
Catalizada por Vanadio en Medios Micelares”)* y el *Capítulo
III (“Del Laboratorio a la Industria”)* de esta *Tesis Doctoral*
están bajo derecho de CONFIDENCIALIDAD o
PROTECCIÓN INTELECTUAL.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	1
RESUMEN.....	5

CONFIDENCIAL

INTRODUCCIÓN.....	11
1.1. Generalidades.....	13
1.2. Producción industrial del fenol.....	15
1.2.1. Procesos anteriores al cumeno.....	15
1.2.2. Proceso del cumeno.....	19
1.2.2.1. Primera etapa: Síntesis del cumeno.....	19
1.2.2.2. Segunda etapa: Conversión de cumeno en hidroperóxido de cumeno.....	21
1.2.2.3. Tercera etapa: Hidrólisis de hidroperóxido de cumeno para la obtención de fenol y acetona.....	24
1.3. Oxidación directa de benceno a fenol.....	25
1.3.1. Empleo de H_2O_2 como oxidante.....	27
1.3.2. Empleo de O_2 como oxidante.....	34
1.4. Agua como medio de reacción.....	38
1.4.1. Catálisis micelar.....	39

OBJETIVOS.....	49
----------------	----

CONFIDENCIAL

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	53
-----------------------------	----

CAPÍTULO I
*Oxidación Directa de Benceno a Fenol Catalizada por
Vanadio en Medios Micelares*

CONFIDENCIAL

2.1. Oxidación directa de benceno a fenol usando O₂ como

oxidante.....	57
2.1.1. Estudio de la solubilidad de O ₂ en una mezcla surfactante/ agua.....	57
2.1.2. Estudios catalíticos de la reacción de oxidación de benceno en condiciones micelares.....	61
2.1.2.1. Efecto de la naturaleza de la mezcla surfactante/agua.....	61
2.1.2.2. Actividad catalítica de distintos centros metálicos.....	64
2.1.3. Estudio de diferentes variables para la optimización de la reacción catalítica.....	65
2.1.3.1. Efecto de la concentración de surfactante y del agente reductor.....	66
2.1.3.2. Efecto de la concentración de benceno.....	69
2.1.3.3. Efecto de la presión y el tiempo de reacción.....	70
2.1.4. Estudio de la actividad catalítica de distintos complejos de vanadio.....	71
2.1.5. Estudio de la naturaleza del agente reductor y de la presencia de aditivos en la reacción de oxidación de benceno.....	73
2.1.5.1. Ácido ascórbico como agente reductor.....	73
2.1.5.2. Evaluación de otros agentes reductores distintos al ácido ascórbico.....	79
2.1.5.3. Adición de un inhibidor radicalario.....	80

2.2. Oxidación directa de benceno a fenol usando aire como oxidante.....	81
2.2.1. Estudio de la solubilidad de aire en mezcla surfactante/agua..	81
2.2.2. Estudios catalíticos de la reacción de oxidación de benceno con aire en medios micelares.....	84
2.2.3. Optimización de la reacción catalítica.....	87
2.2.3.1. Efecto de la concentración de surfactante y de la presión.....	87
2.2.3.2. Efecto del tiempo de reacción.....	89
2.2.3.3. Efecto de la proporción N ₂ /O ₂ en el sistema catalítico.....	90
2.2.3.4. Estudio de la actividad de diferentes complejos de V (IV)	91
<i>Valoración de este apartado.....</i>	<i>93</i>

CAPÍTULO II

Oxidación de Benceno a Fenol inducida por Cobre

3.1. Oxidación directa de benceno a fenol con O₂ en fase homogénea.....	97
3.1.1. Optimización de las condiciones de reacción.....	99
3.1.2. Estudio de distintos aditivos.....	102
<i>Valoración de este apartado.....</i>	<i>105</i>

CAPÍTULO III

Del Laboratorio a la Industria

CONFIDENCIAL

4.1. Proceso del cumeno.....	109
4.1.1. Producción del cumeno: Proceso Q-Max™	109
4.1.2. Producción de fenol.....	112
4.2. Oxidación directa de benceno en medio micelar.....	115
4.2.1. Diseño del proceso.....	115
4.2.1.1. Sección de alimentación.....	117
4.2.1.2. Sección de reacción de alta presión.....	118
4.2.1.3. Sección de separación y producto.....	120
4.2.2. Comparación de los procedimientos de producción.....	127
<i>Valoración de este apartado.....</i>	<i>131</i>
 MÉTODOS EXPERIMENTALES.....	 133
5.1. Métodos experimentales: Capítulo I.....	135
CONFIDENCIAL	
5.1.1. Materiales e instrumentación.....	135
5.1.2. Métodos Analíticos.....	135
5.1.2.1. Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)...	135
5.1.2.2. Cromatografía de Gases (CG).....	138
5.1.3. Estudio de la solubilidad de O ₂ y aire en disoluciones de diferentes surfactantes.....	138
5.1.4. Procedimiento experimental para la reacción de oxidación directa de benceno a fenol con O ₂ como oxidante.....	143

5.1.5. Procedimiento experimental para la reacción de oxidación directa de benceno a fenol con aire como oxidante.....	144
5.2. Métodos experimentales: Capítulo II.....	145
5.2.1. Materiales e instrumentación.....	145
5.2.2. Métodos Analíticos.....	145
5.2.2.1. Cromatografía Líquida Alta Resolución (HPLC).....	145
5.2.3. Procedimiento experimental para la oxidación directa de benceno a fenol con O ₂ en fases homogéneas.....	146
CONCLUSIONES.....	
CONFIDENCIAL	147
ANEXO.....	151
6.1. Anexo: Capítulo I.....	
CONFIDENCIAL	153
6.1.1. Cromatogramas de la reacción de oxidación directa de benceno a fenol con O ₂ como oxidante.....	153
6.1.2. Cromatogramas de la reacción de oxidación directa de benceno a fenol con aire como oxidante.....	156
6.2. Anexo: Capítulo II.....	164
6.2.1. Espectros de RMN de ¹ H.....	164
6.2.2. Cromatograma.....	166
PUBLICACIONES.....	167

Lista de abreviaturas empleadas

AA	Ácido Ascórbico
AA _{ox}	Especies de la oxidación del ácido ascórbico
acac	Anión acetilacetato
AcH ₂	10-metil-9,10-dihidroacridina
ACP	Acetofenona
AMS	α -Metilestireno
BHT	2,6-di- <i>terc</i> -butil- <i>p</i> -cresol
bpy	Bipiridina
BQ	Benzoquinona
CA	Catecol
Cat.	Catalizador
CG	Cromatografía de Gases
CHP	Hidroperóxido de cumeno
CMC	Concentración micelar crítica
CN	Grupo nitrilo
conv	Conversión
CP	Cumilfenoles
CTAB	Bromuro de hexadeciltrimetilamonio
Da	Dalton
DHA	Ácido dehidroascórbico
DIPB	Diisopropilbencenos
DKG	Ácido 2,3- dicetogulónico
DPC	Peróxido de dicumeno
DPPF	1,1' - bis(difenilfosfino)ferroceno
DPPP	1,3-Bis(difenilfosfino)propano
DTAC	Cloruro de dodeciltrimetilaminio
EDA	Diazoacetato de etilo
equiv	Equivalente
Et	Grupo etilo
FI	Indicador de flujo

g	Gramo
h	Hora
Hfac	Anión hexafluoracetilacetionato
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución
HQ	Hidroquinona
Hz	Hercio
kJ	Kilojulio
Kton	Kilotonelada
L	Litro
LC	Control de nivel
LI	Indicador de nivel
Lig	Ligando
M	Metal
m ³	Metros cúbicos
Me	Grupo Metilo
MeCN	Acetonitrilo
min	Minuto
mL	Mililitro
mM	Milimolar
mm	Milímetro
mmol	Milimol
MOF	Estructuras metalorgánicas
MPEG	Poli(etilenglicol) metil éter
MWCO	Peso molecular de corte
NADH	Nicotinamida adenina dinucleótido
<i>n</i> -Bu	Grupo <i>n</i> -butilo
<i>n</i> -BuOAc	Acetato de <i>n</i> -butilo
NF	Nanofiltración
ng	Nanogramo
nm	Nanómetro
<i>n</i> -PB	<i>n</i> -Propilbenceno
NPs	Nanopartículas
OAc	Grupo acetato
OBn	Grupo Bencilo

OMe	Grupo metoxilo
OR	Ósmosis inversa
P	Presión
p.e.	Punto de ebullición
P.R.U	Unidad de recuperación de fenol
Pc	Anión tetrafenoxiftalocianino
PCE	Cumil fenil éter
PDMC	Dimetilfenilcarbinol
PEG	Polietilenglicol
PFOA	Ácido perfluorooctánico
PFOS	Ácido heptadecafluorooctanosulfónico de potasio
Ph	Grupo Fenilo
PhOH	Fenol
PhONa	Fenolato de sodio
PI	Indicador de presión
pic	Anión 2-piridincarboxilato
PIC	Control de presión
POM	Organosilicato mesoporoso periódico
ppm	Partes por millón
psi	Libra por pulgada cuadrada
P _T	Presión total
PTS	Sebacato de polioxietanil- α -tocoferilo
Q	8-hidroxiquinolina
Rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
Salhd	N,N'-bis(salicilaldehído)-1,2-ciclohexanodiamina
salen	N,N'-bis(salicilideno)etilendiamina
SDS	Dodecilsulfato de sodio
Select.	Selectividad
SIRC	Control de agitación
Surfact.	Surfactante
T	Temperatura
t.a.	Temperatura ambiente
TBHP	Hidroperóxido de <i>tert</i> -butilo

<i>t</i> -Bu	Grupo <i>tert</i> -butilo
<i>t</i> -BuXPhos	2-di- <i>tert</i> -butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
THF	Tetrahidrofurano
TIC	Control de temperatura
TIPB	Triisopropilbencenos
TIR	Indicador de temperatura
TON	Número de vueltas del catalizador
ton	Tonelada
TP ^{(CF₃)₂Br}	Hidrotris(3,5-bistrifluorometil-4-bromopirazolil)borato
TP ^{*Br}	Hidrotris(3,5-dimetil-4-bromo-pirazolil)borato
tpa	Tris(2-piridilmetil)amina
TP ^{Br₃}	Hidrotris(3,4,5-tribromo-pirazolil)borato
TPGS-750 M	DL- α - tocoferol metoxipolietilenglicol succionato
TP ^x	Hidrotris(pirazolil)borato
UOP	Universal Oil Products
UV	Ultravioleta
V	Volumen
VO	Anión vanadilo
X-Phos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
ΔH	Entalpía
ΔP	Variación de presión
μL	Microlitro
μm	Micrómetro
°	Grado
°C	Grado centígrado

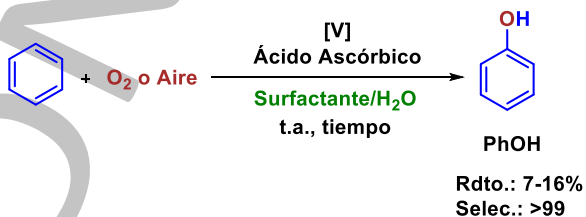
Resumen

Esta *Tesis Doctoral* está enfocada al desarrollo de sistemas catalíticos capaces de inducir la hidroxilación directa de benceno para dar fenol empleando oxígeno atmosférico como oxidante. Se pretende asimismo emplear condiciones suaves de reacción y un medio acuoso que contenga surfactantes para el empleo de catálisis micelar. Como culminación de estos estudios, esta *Tesis* incluye el pre-diseño conceptual de una planta piloto para la producción de fenol en presencia de aire y medios micelares.

La Memoria se divide en tres *Capítulos*. En el primero de ellos se describe el empleo de complejos de vanadio como catalizadores para la oxidación directa y selectiva de benceno a fenol con oxígeno molecular o aire en medios acuosos micelares como medio de reacción. En el segundo *Capítulo* se ha explorado la capacidad de diversos complejos de cobre para promover la hidroxilación directa de benceno a fenol bajo condiciones suaves en una disolución acetonitrilo-agua. Por último, el tercer *Capítulo* se centra en el diseño de una hipotética planta piloto para la producción de fenol empleando el sistema catalítico que se presenta en el *Capítulo 1*.

Capítulo I. Oxidación Directa de Benceno a Fenol Catalizada por Vanadio en Medios Micelares. (CONFIDENCIAL)

En este *Capítulo* se describe la hidroxilación directa del benceno para dar fenol empleando catalizadores basados en vanadio, empleando medios acuosos micelares y con ácido ascórbico como aditivo (Esquema I).



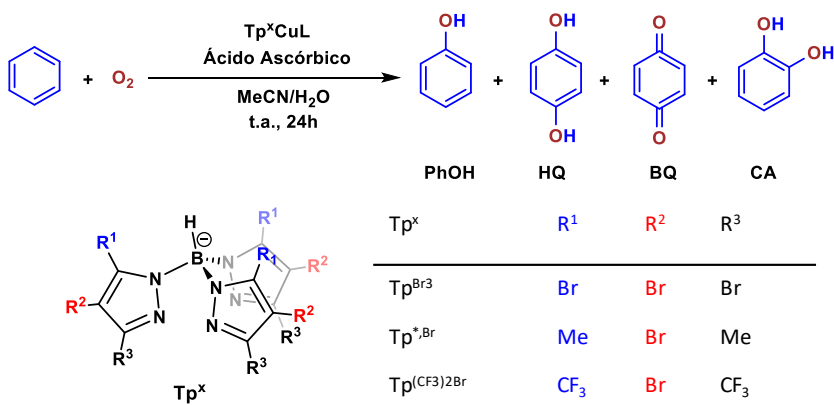
Esquema I. Oxidación directa de benceno a fenol empleando complejos de vanadio (IV) como catalizadores en medios micelares.

Los surfactantes conducen a la formación de micelas en cuyo interior acumulan los reactivos y el catalizador. Para optimizar las condiciones de reacción se ha evaluado en primer lugar la capacidad de diferentes disoluciones acuosas de los surfactantes SDS, PFOS, Tritón™ X-100 y DTAC, para concentrar O₂ en el medio micelar. El papel del ácido ascórbico es el de fuente de dos electrones y dos protones que se requieren para convertir benceno y dióxígeno en fenol y agua. Mediante esta estrategia sintética se ha logrado inducir la formación de fenol con rendimientos del 16% y con selectividades superiores al 99%, sin que se observen subproductos de sobreoxidación como la benzoquinona, la hidroquinona o el catecol.

Estos resultados están pendientes de protección mediante patente.

Capítulo II. Oxidación Directa de Benceno a Fenol Inducida por Cobre.

Dado que el cobre es de uno de los centros metálicos más empleados para promover reacciones de oxidación, en este *Capítulo* se ha evaluado la capacidad de diferentes complejos de cobre (I) con ligandos tris(pirazolil)borato, Tp^xCuL, para inducir la oxidación de benceno con O₂ en condiciones suaves con el objeto de formar fenol (Esquema II).



Esquema II. Reacción de oxidación de benceno en presencia de O₂ y complejos de cobre (I), Tp^xCuL.

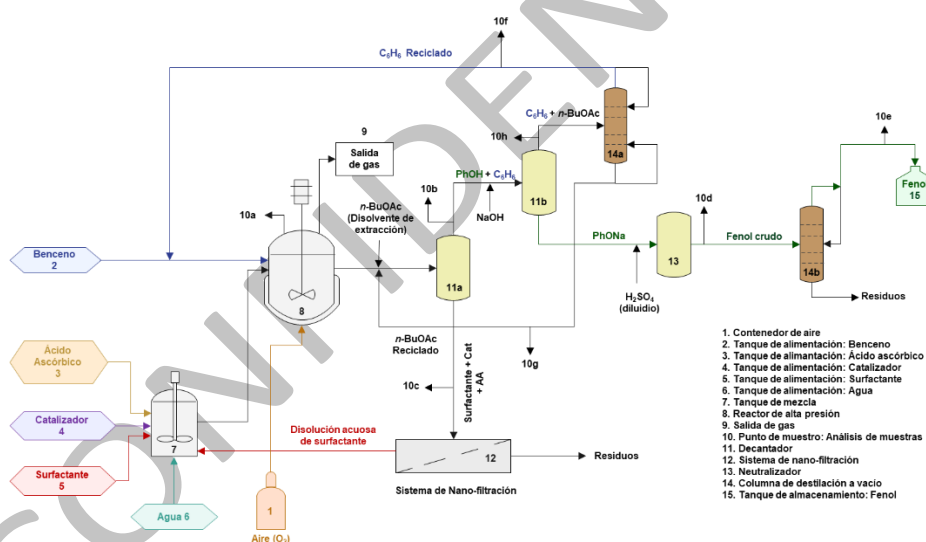
La reacción de oxidación de benceno en presencia del complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_3$ conduce a la formación de fenol de manera selectiva y en cantidades sub-estequiométricas a temperaturas muy suaves y en mezclas acetonitrilo-agua. La presencia de ácido ascórbico como fuente de protones y electrones ha sido esencial para que la reacción se lleve a cabo.

Estos resultados han sido publicados en *Organometallics* **2022**, 41, 1892.

Capítulo III. Del Laboratorio a la Industria.

(CONFIDENCIAL)

En este último *Capítulo* se aborda la descripción, de manera simple y alejada de cálculos a nivel ingenieril, de una hipotética planta piloto para la producción de fenol mediante la oxidación directa de benceno en presencia de aire y bajo condiciones micelares de acuerdo a los resultados descritos en el *Capítulo I*.



Esquema III. Diagrama de flujo de la hipotética planta piloto para la producción de fenol.

Esta planta piloto operaría en continuo y se encuentra dividida en tres secciones. La sección de alimentación constituida por el depósito de aire, los

contenedores para los componentes líquidos (benceno y agua), los contenedores de los componentes sólidos (ácido ascórbico, el catalizador y el surfactante) y un tanque de mezcla. La segunda sección se dedica a la reacción de alta presión y contiene a un reactor de alta presión. Finalmente, se ubica la sección de separación del producto en la cual tiene lugar la extracción y purificación del producto final y el reciclado de los reactivos y disolventes empleados durante el proceso (Esquema III).

Introducción

1.1. Generalidades.

Los hidrocarburos se han empleado como materias primas en la industria química debido a su alta disponibilidad y a su bajo coste relativo.¹ Sin embargo, la enorme inercia química que presentan, como consecuencia de los elevados valores de energía de sus enlaces carbono-hidrógeno, hace que el principal uso de los hidrocarburos saturados sea como fuente de energía a partir de su combustión. Fuera de este ámbito, son muy pocos los ejemplos que se conocen para transformarlos en otras sustancias de mayor interés, que generalmente requieren del uso de condiciones drásticas.²

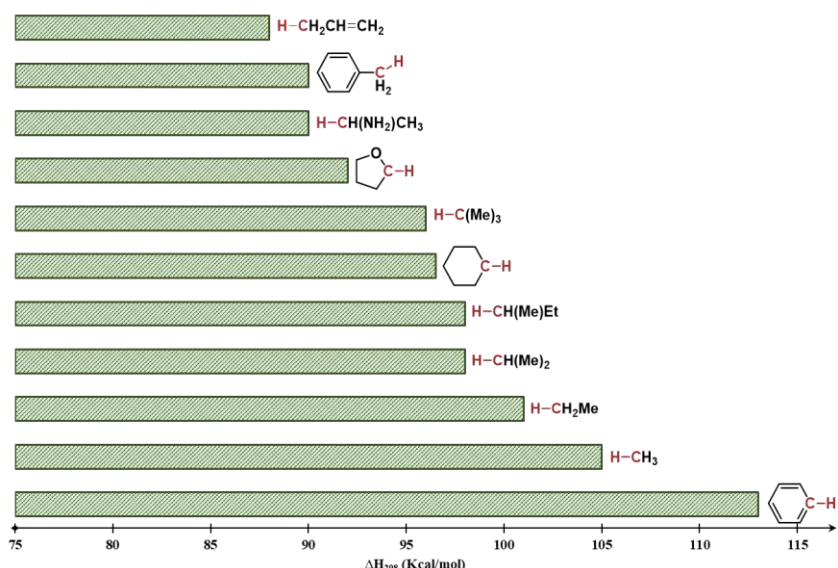


Figura 1. Valores de energía de disociación de enlaces carbono-hidrógeno.

En el caso de los enlaces carbono-hidrógeno de tipo aromático, que presentan una energía de enlace aún mayor que la de los alcanos (Figura 1), su empleo en síntesis química es mucho más frecuente, pues la existencia de enlaces

1. a) Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Activation and Catalytic Reactions of Saturated Hydrocarbons in the Presence of Metal Complexes*. Kluwer, Dordrecht 2000. b) Pérez, P. J. *C-H Activation by Single-Site Catalysis*; Springer: Dordrecht, 2012.
2. Dixneuf, P. H.; Doucet, H. *C-H Bond Activation and Catalytic Functionalization I and II*, Springer International Publishing, Cham, 2016.

insaturados en el esqueleto carbonado les confiere una reactividad particular.³ La presencia de fragmentos aromáticos en multitud de productos químicos explica que el desarrollo de sistemas catalíticos que permitan funcionalizar anillos aromáticos continúe siendo una de las áreas de interés de la Química. Dicha funcionalización puede tener lugar de manera indirecta, generando intermedios hacia el producto deseado, o de manera directa, en la que el enlace C-H aromático se transforma en el grupo funcional deseado.

Una de las reacciones más destacadas de los hidrocarburos son las reacciones de oxidación, que conducen a la formación de derivados de tipo alcohol o cetona. En el caso del benceno, su transformación en fenol constituye uno de los procesos industriales más relevantes en la actualidad. Desde que el fenol fue descubierto y aislado del alquitrán de hulla por Runge en 1834,⁴ su uso y su mercado se han ido expandiendo gradualmente hasta convertirse en uno de los intermedios más importantes y de mayor valor dentro de la industria química, al ser una unidad fundamental para la producción de una gran variedad de productos químicos como los adhesivos fenólicos, las resinas epoxi o los policarbonatos, entre muchos otros.

En 2019, la capacidad global de producción de fenol fue de 12.7×10^6 ton y su demanda global se estimó alrededor de 11.1×10^6 ton, lo que supuso un aumento anual promedio del 2.6% en los cinco años anteriores a esa fecha, con una estimación de crecimiento anual de otras 2.5×10^6 ton.⁵ El proceso dominante para casi la totalidad de la producción industrial de fenol es el proceso del cumeno, con una fracción minoritaria aún procedente de la antigua tecnología del alquitrán de hulla.

3. Luo, Y. R. *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*, CRC Press, Boca Raton, 2007.

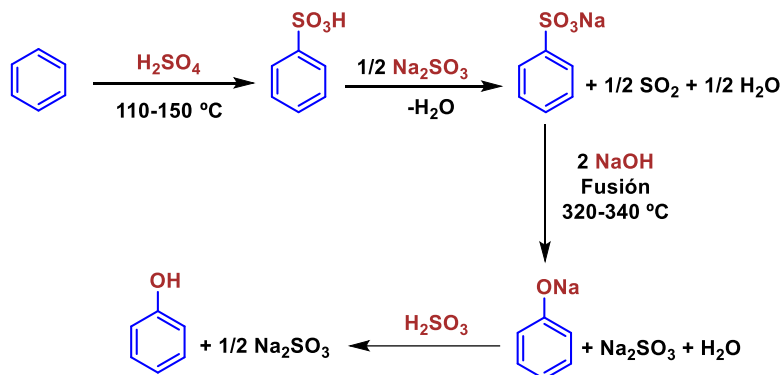
4. Tyman, J. H. *Stud. Org. Chem.* **1996**, 52, 1.

5. IHS World Analysis-Cumene/Phenol/Acetone- Report, April 2020.

1.2. Producción industrial del fenol.

1.2.1. Procesos anteriores al del cumeno.

El primer proceso industrial para la síntesis del fenol fue la ruta de sulfonación de benceno, basada en las investigaciones llevadas a cabo por Wurtz y Kekulé en 1867. Fue desarrollado primero por BASF en 1899, y posteriormente por Monsanto, y se empleó hasta 1960 (Esquema 1).^{6,7} Este proceso arrancaba con una primera etapa de sulfonación de benceno, empleando exceso de ácido sulfúrico concentrado a temperaturas comprendidas entre 110-150 °C, seguida de una reacción de neutralización con sulfito de sodio para dar lugar al benzenosulfonato de sodio. El tratamiento de éste con hidróxido de sodio a 320-340 °C conducía a fenóxido de sodio que, mediante acidificación con un ácido fuerte, originaba el fenol deseado. Los principales inconvenientes de esta ruta eran el uso de reactivos altamente corrosivos y la producción inevitable de una gran cantidad de sales como subproductos.



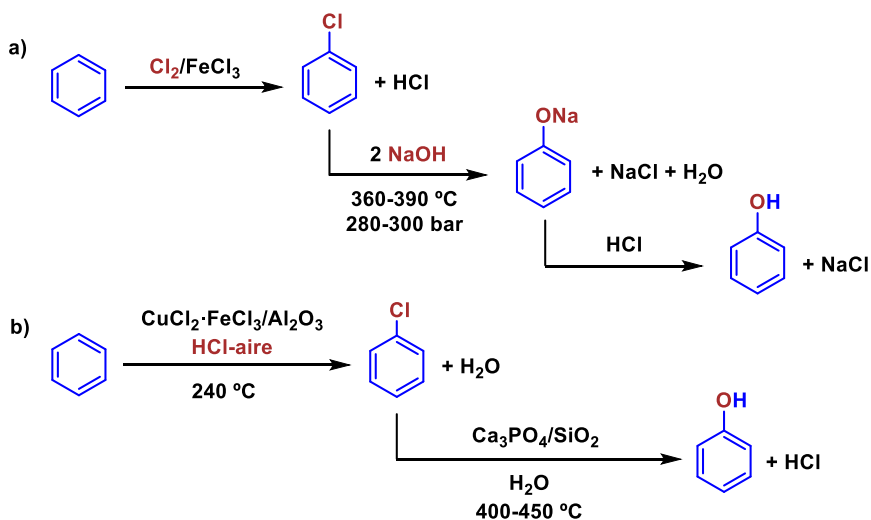
Esquema 1. Síntesis de fenol mediante la sulfonación de benceno.

Posteriormente se desarrollaron y comercializaron dos nuevas rutas para la obtención de fenol basadas en la cloración de benceno. Dow Chemicals llevó a cabo la primera de ellas en 1924, que de nuevo presentaba varias etapas. Esta

6. Kenyonm R. L.; Boehmer, N. *Ind. Eng. Chem.* **1950**, 42, 1446.

7. a) Faith, W. L.; Keyes, D. B.; Clark, R. L. *Industrial Chemicals*, 3rd ed, J. Wiley & Sons; New York. b) Arpe, H. J. *Industrial Organic Chemistry*, 5th ed, Wiley-VCH, Ed; Weinheim, Germany, 2010.

ruta se iniciaba con la cloración de benceno a baja temperatura en fase líquida catalizada por FeCl_3 , seguida de la reacción de hidrólisis alcalina del clorobenceno con hidróxido de sodio a temperaturas entre los 360-390 °C y presiones de 280-300 bar. El fenol se obtenía tras la neutralización de la disolución con ácido clorhídrico (Esquema 2a). El segundo proceso, también basado en el clorobenceno como intermedio, fue el proceso de Rashing-Hooker, el cual fue aplicado por primera vez en 1932. En este caso, el clorobenceno se obtenía mediante la oxiclорación de benceno con una mezcla de ácido clorhídrico y aire en presencia del catalizador $\text{CuCl}_2 + \text{FeCl}_3$ soportado en Al_2O_3 a 240 °C (Esquema 2b). En un segundo paso, empleando el catalizador $\text{Ca}_3\text{PO}_4/\text{SiO}_2$ a una temperatura entre 400-450 °C, tenía lugar la hidrólisis a fenol y a ácido clorhídrico, el cual era reciclado para ser usado de nuevo en la etapa inicial.^{7,8}

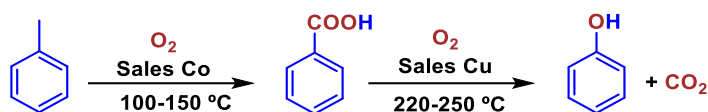


Esquema 2. Síntesis de fenol mediante la cloración de benceno: a) proceso Dow Chemical b) proceso Rashing-Hooker.

En 1950, Dow Chemical y California Research Corp. desarrollaron el proceso de oxidación de tolueno para la producción de fenol, ya que se trataba de una materia prima ampliamente disponible. Este nuevo proceso constaba de dos

8. Crawford, R. M. *Chem. Eng. News* **1947**, 25, 235.

etapas consecutivas: en primer lugar, el tolueno era oxidado a ácido benzoico que, seguidamente, sufría una descarboxilación oxidativa para dar lugar al fenol.⁶



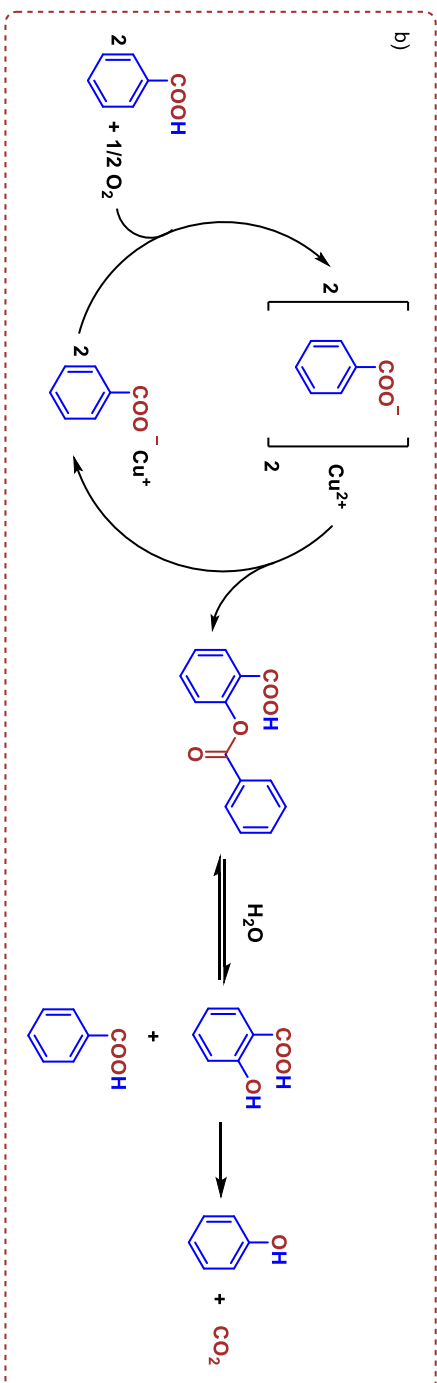
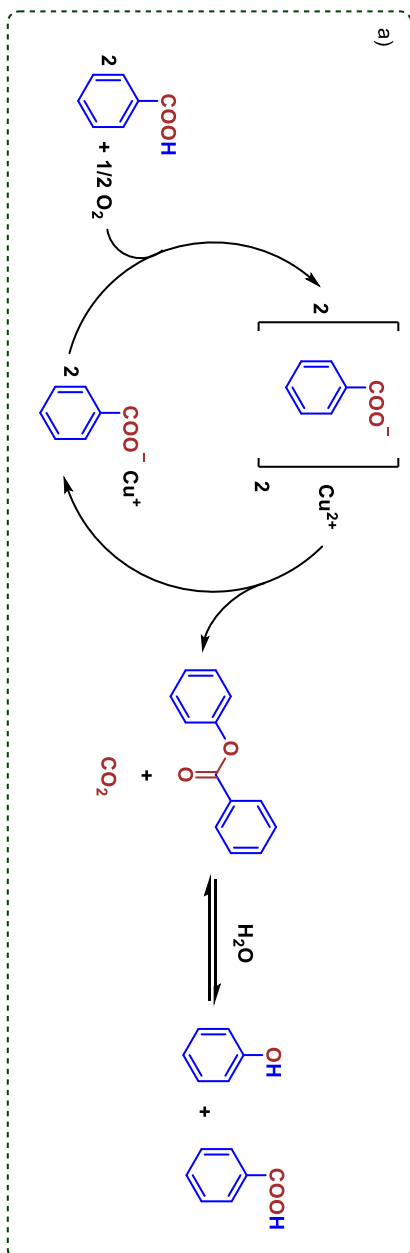
Esquema 3. Síntesis de fenol mediante la oxidación de tolueno vía ácido benzoico.

En la primera etapa, la oxidación de tolueno a ácido benzoico tenía lugar en fase líquida con aire empleando como catalizador sales de cobalto a temperaturas entre los 100-150 °C y 2 bares de presión. A continuación, el ácido benzoico purificado se descarboxilaba para la obtención de fenol a temperaturas entre los 220-250 °C en presencia de una mezcla vapor/aire y de benzoato de cobre como catalizador (Esquema 3). Otras sales, como el benzoato de magnesio, podían adicionarse para actuar como promotores. La selectividad global del proceso era del 70-80%.⁹ El mecanismo de conversión del ácido benzoico a fenol todavía no se conoce con exactitud, pero existen dos propuestas mecanísticas que intentan explicar esta transformación (Esquema 4). Una de ellas transcurre a través del benzoato de fenilo, el cual se descompondría en fenol y ácido benzoico mientras que el benzoato de cobre (I) se oxidaría a benzoato de cobre (II) (Esquema 4a). La ruta alternativa conlleva la formación del ácido salicílico o el ácido *o*-hidroxibenzoico, los cuales pueden descomponerse dando fenol y dióxido de carbono (Esquema 4b).¹⁰ En los inicios del 2000, la capacidad de producción mundial de fenol mediante esta ruta de producción era de alrededor de 265 Kton/año. Sin embargo, la escasa viabilidad económica del proceso debida a la baja demanda de los subproductos como el benzaldehído o el ácido benzoico llevó a este proceso a desuso.¹¹

9. Kaeding, W. W.; Lindblom, R.; Temple, R. G.; Mahon, H. I. *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.* **1965**, 4, 97.

10. Brujis, W. J. *Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, 146, 237.

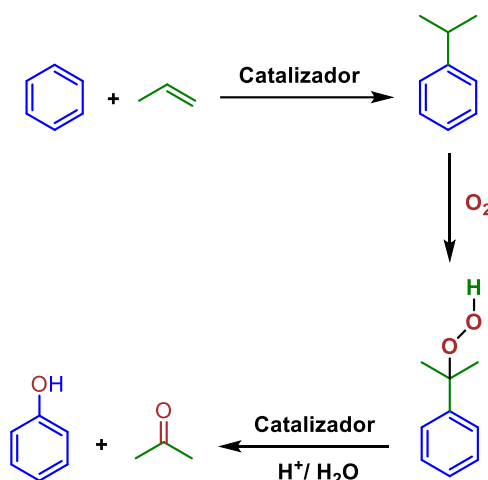
11. Wittcoff, H. A.; Reuben, B. G.; Plotkin, J. S. *Industrial Organic Chemistry*, 3rd ed; John Wiley & Sons: Hoboken (NJ), 2013.



Esquema 4. Propuestas mecanísticas para la conversión de ácido benzoico en fenol.

1.2.2. Proceso del cumeno.

El proceso industrial más importante hasta la fecha para la producción de fenol es el proceso del cumeno o proceso de Hock, que fue desarrollado de manera independiente por R. Yu. Udris en 1942¹² y por Heinrich Hock y Shon Lang en 1944.¹³ Este proceso consta de tres etapas; (1) síntesis de cumeno, (2) conversión de cumeno a hidroperóxido de cumeno y (3) hidrólisis del hidroperóxido de cumeno para la obtención directa de fenol y acetona (Esquema 5).



Esquema 5. El proceso del cumeno para la síntesis del fenol.

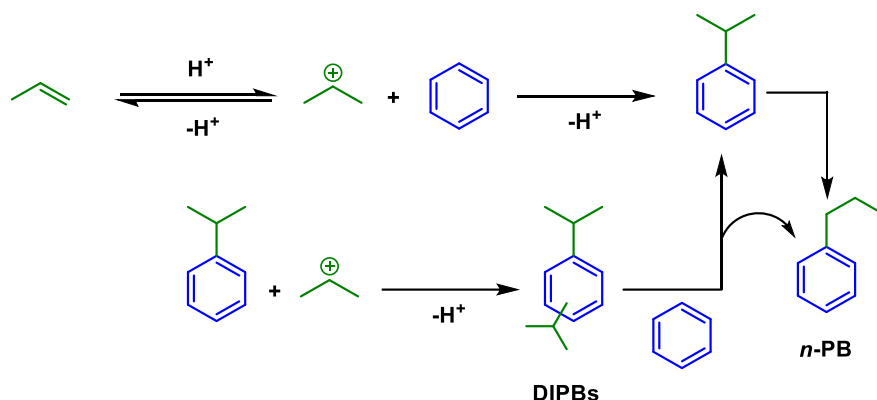
1.2.2.1. Primera etapa: Síntesis del cumeno.

Este primer paso se lleva a cabo mediante la reacción de alquilación de Friedel-Crafts entre benceno y propeno, empleando una relación molar 5-4:1 y en presencia de un catalizador ácido. A lo largo de los años, se han empleado diversos ácidos de tipos Brönsted o Lewis para esta reacción de alquilación, incluyendo el ácido sulfúrico, el trifluoruro de boro, el cloruro de aluminio o el

12. Zakoshansky, V. M. *Pet. Chem.* **2007**, 47, 273.

13. Hock, H.; Lang, S. *Ber.Dtsch. Chem. Ges.* **1944**, B77, 257.

ácido fosfórico. Actualmente, la mayor parte de la producción del cumeno se lleva a cabo en presencia de catalizadores sólidos basados en zeolitas.¹⁴



Esquema 6. Reacciones de alquilación e isomerización durante la síntesis del cumeno.

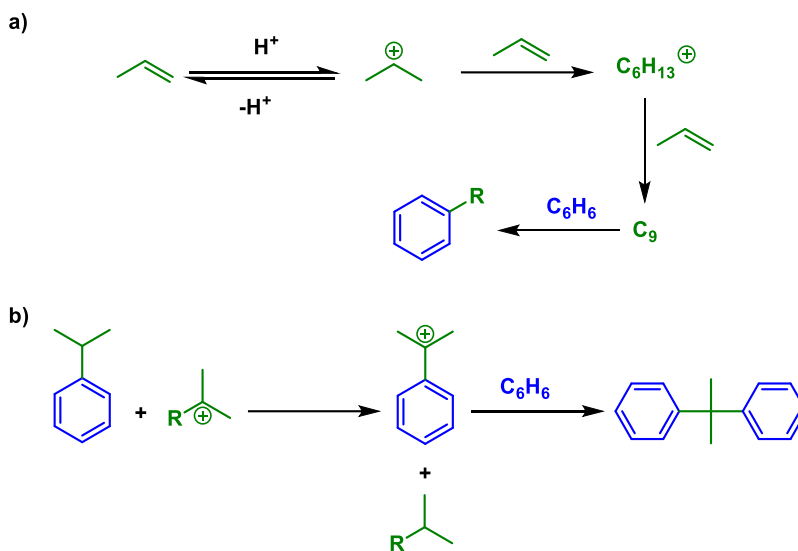
El proceso de síntesis del cumeno conlleva un ataque electrófilico al anillo de benceno por parte del carbocatión secundario generado por la protonación de la olefina. Durante este proceso se pueden dar también reacciones secundarias debido a ataques electrófilicos consecutivos del carbocatión isopropilo, dando lugar, principalmente, a productos polialquilados entre los que destacan los diisopropilbencenos (DIPB) y los triisopropilbencenos (TIPB) (Esquema 6).¹⁵ Estos subproductos se pueden transformar de nuevo en cumeno mediante una reacción de transalquilación con benceno, generándose *n*-propilbenceno (*n*-PB). Sin embargo, la formación de *n*-PB afecta a la calidad del producto final ya que este no puede ser separado del cumeno fácilmente, por lo que es necesario controlar su formación.¹⁴ También pueden tener lugar otras reacciones secundarias como la dimerización/oligomerización de propeno o la formación de compuestos biaromáticos, como el difenilpropano, mediante una reacción de transferencia de hidruros entre el carbocatión de cumeno y una segunda molécula de benceno (Esquema 7).¹⁶ Sin embargo, la evolución de la tecnología y el uso

14. Schmidt, R. J. *Appl. Catal., A* **2005**, 280, 89.

15. Perego, C.; De Angelis, A.; Pollesel, P.; Millini, R. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2021**, 60, 6379.

16. Meyers, R. A., Q-MAXTM Process for Cumene Production. In *Handbook of Petroleum Refining Process*, 4th ed; McGraw-Hill Education; New York, 2016.

de nuevos catalizadores basados en zeolitas, que inhiben la mayoría de las reacciones secundarias, han permitido alcanzar selectividades hacia el cumeno con unos valores comprendidos entre el 70-90%, así como un rendimiento global del proceso próximo a un 99%.¹⁷



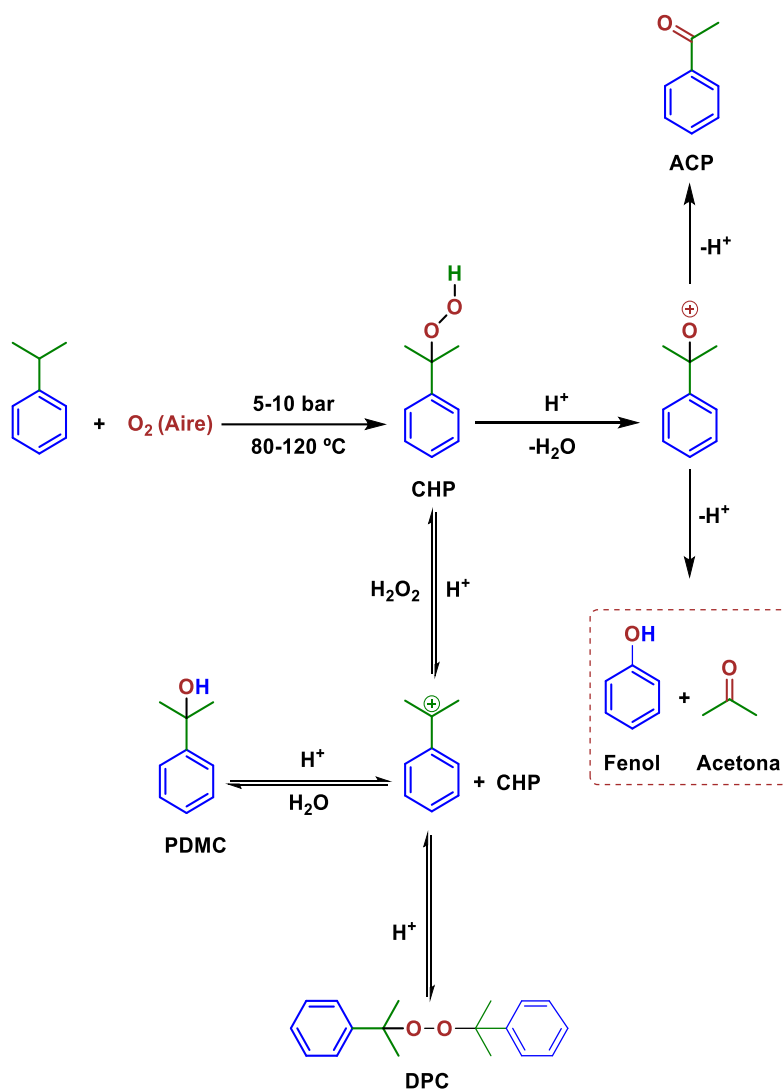
Esquema 7. Reacciones secundarias durante la síntesis de cumeno: a) oligomerización de olefinas; b) reacción de transferencia de hidruro.

1.2.2.2. Segunda etapa: Conversión de cumeno en hidroperóxido de cumeno.

El segundo paso del proceso del cumeno consiste en la oxidación del cumeno a hidroperóxido de cumeno (CHP), el cual es un intermedio explosivo. Esta reacción de oxidación se realiza en fase líquida a temperaturas entre 80-120 °C, bajo una presión de aire de entre 5-10 bares y en ausencia de catalizador añadido, ya que esta reacción transcurre mediante un mecanismo radicalario, autocatalizado por el CHP, y que se inicia por los radicales libres generados durante la descomposición térmica de éste (Esquema 8).¹⁸

17. Molinari, R.; Poerio, T. *Asia-Pac. J. Chem. Eng.* **2010**, 5, 191.

18. Weber, M.; Weber, M. Phenols. In *Phenolic Resins: A Century of Progress.*; Pilato L Ed.; Springer, 2010; pp 9-23.



Esquema 8. Reacción de oxidación de cumeno a CHP y reacciones de degradación del CHP.

Esta ruta conduce no sólo a la generación de CHP, sino también a la de una serie de subproductos entre los que se incluyen el dimetilfenilcarbinol (PDMC), el peróxido de dicumeno (DPC), la acetofenona (ACP) o incluso el fenol, que inhibe este proceso (Esquema 8). La conversión y la selectividad de esta etapa del proceso depende fundamentalmente de la formación de estos subproductos,

que, a su vez, depende de la concentración de CHP y de la temperatura.¹⁹ En consecuencia, para minimizar estas reacciones secundarias, la reacción de oxidación del cumeno se debe llevar a cabo en presencia de una concentración constante del 20-30% en peso del peróxido de cumeno y a bajas temperaturas. Otros subproductos que se pueden generar durante la reacción de oxidación son el ácido acético o el ácido fórmico, los cuales deben evitarse ya que descomponen rápidamente el CHP, afectando negativamente al rendimiento y a la selectividad del proceso. Por ello, la reacción de oxidación se realiza a un pH entre 6-8 mediante la adición de compuestos alcalinos como el NaOH, Na₂CO₃ o el NH₄NaCO₃, que actúan como tampón y neutralizan la formación de estos ácidos.¹¹

A pesar de los numerosos inconvenientes que presenta la reacción de oxidación de cumeno a hidroperóxido de cumeno, esta etapa del proceso presenta una selectividad hacia el producto del 90% y una conversión en torno al 30%.¹⁵ A lo largo de los años se ha intentado mejorar estos resultados estudiando una gran variedad de sistemas catalíticos, tanto heterogéneos como homogéneos, basados en complejos de cobre, cobalto, níquel, hierro o manganeso, entre otros.²⁰ En los últimos años también se han llegado a probar estructuras metalorgánicas (MOF) como catalizadores.²¹ Todos estos estudios han dado resultados interesantes en términos de selectividad hacia el CHP y conversión,

19. Weber, M.; Weber, M.; Weber, V. Phenol. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim 2020.

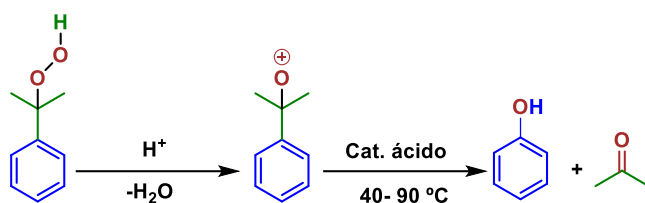
20. a) Varma, G. R.; Graydon, W. F. *J. Catal.* **1973**, 28, 236. b) Srivastava, R. K.; Srivastava, R. D. *J. Catal.* **1975**, 39, 317. c) Hsu, Y. F.; Cheng, C. P. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1998**, 136, 1. d) Matsui, S.; Fujita, T. *Catal. Today* **2001**, 71, 145. e) Zhang, M.; Wang, L.; Ji, H.; Wu, B.; Zeng, X. *J. Nat. Gas Chem.* **2007**, 16, 393. f) Yang, W. J.; Guo, C. C.; Tao, N. Y.; Cao, J. *Kinet. Catal.* **2010**, 51, 194. g) Ghanbari, B.; Ferdosi, S. R.; Tafazolian, H. *Res. Chem. Intermed.* **2018**, 38, 871.

21. a) Dhakshinamoorthy, A.; Asiri, A. M.; Herance, J. R.; Garcia, H. *Catal. Today* **2018**, 306, 2. b) Nowacka, A.; Briantais, P.; Prestipino, C.; Llabres i Xamena, F. X. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, 7, 7708. c) Nowacka, A.; Vismara, R.; Mercuri, G.; Moroni, M.; Palomino, M.; Domasevitch, K. V.; Di Nicola, C.; Pettinari, C.; Giambastiani, G.; Llabres i Xamena, F. X.; Galli, S.; Rossin, A. *Inorg. Chem.* **2020**, 59, 8161.

pero no han sido lo suficientemente satisfactorios como para competir con el proceso de auto-oxidación que actualmente se utiliza.

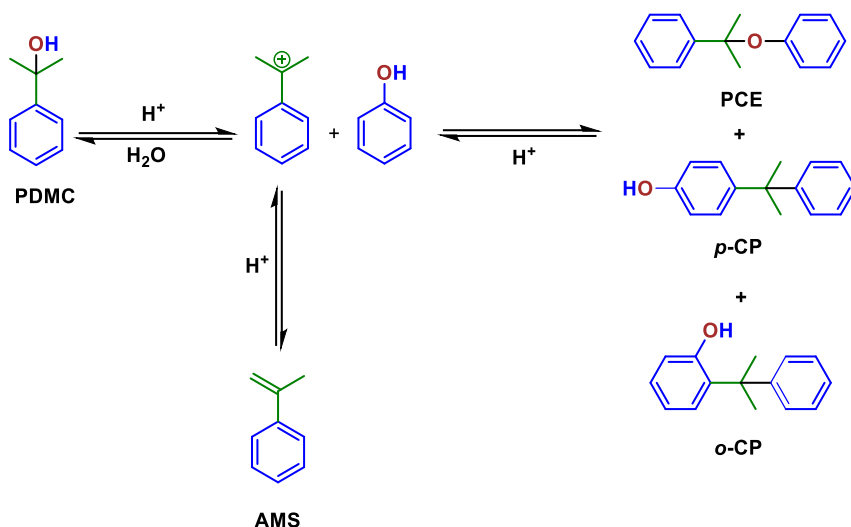
Antes de la etapa final, la mezcla de hidroperóxido de cumeno al 20-30% en peso se concentra hasta un 75-90% mediante un proceso de destilación a vacío en uno o varios pasos.¹¹ El cumeno es separado del CHP y concentrado a temperaturas por debajo de los 100 °C para evitar la descomposición térmica de este.¹⁹

1.2.2.3. Tercera etapa: Hidrólisis del hidroperóxido de cumeno para la obtención de fenol y acetona.



Esquema 9. Escisión ácida del CHP en fenol y acetona.

En el paso final del proceso del cumeno, se lleva a cabo la escisión ácida del hidroperóxido de cumeno concentrado en fenol y acetona, una reacción rápida y selectiva que transcurre en condiciones homogéneas en presencia de un catalizador ácido como el ácido sulfúrico (Esquema 9).¹⁵ Al tratarse de una reacción altamente exotérmica ($\Delta H = -252$ kJ/mol), ésta se lleva a cabo a temperaturas bajas (< 90 °C) para limitar las reacciones por descomposición radicalaria del CHP.¹⁹ El principal problema de esta etapa radica en la presencia de PDMC, el cual se genera de forma inevitable en la reacción de oxidación del cumeno y que se descompone en condiciones ácidas dando lugar a subproductos como el α -metilestireno (AMS), que puede hidrogenarse a cumeno y reciclarse para la reacción de oxidación, el cumil fenil éter (PCE) o los cumilfenoles (CP) cuya formación afecta al rendimiento global del proceso (Esquema 10).¹⁸ Esta tercera etapa presenta un rendimiento cercano al 93% de fenol.¹⁷



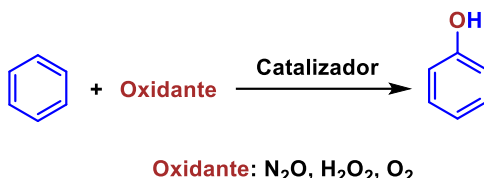
Esquema 10. Reacciones de degradación del PDMC.

A pesar del indudable éxito del proceso del cumeno para la síntesis del fenol, éste presenta numerosas e importantes desventajas, algunas de la cuales han sido descritas previamente, como la producción de un intermedio explosivo como es el hidroperóxido de cumeno (CHP), el cual es un material potencialmente inestable que puede descomponerse violentamente bajo ciertas condiciones, o el uso de medios agresivos como ácido sulfúrico diluido a 60-100 °C. Otros de los principales inconvenientes es que al tratarse de un proceso con varias etapas requiere un elevado coste energético, además de presentar rendimientos bajos en base al benceno inicial.¹⁴ En este caso, el rendimiento global del proceso del cumeno es próximo al 25% y genera grandes cantidades de acetona como subproducto (unas 0.6 toneladas de acetona por tonelada de fenol).¹⁷ Como consecuencia a todo esto, la industria del fenol tiene un gran interés por el desarrollo de procesos sintéticos alternativos para la síntesis del fenol que sean mucho más eficaces, ambientalmente benignos y libres de formación de acetona.

1.3. Oxidación directa de benceno a fenol.

Por todo lo comentado en el último párrafo, los esfuerzos en el campo de la síntesis de fenol se están centrando actualmente en desarrollar sistemas catalíticos capaces de llevar a cabo la conversión directa de benceno a fenol

utilizando oxidantes respetuosos con el medio ambiente. Hasta ahora, los oxidantes que más se han empleado para ello han sido el N_2O ,²² el H_2O_2 ,²³ el O_2 ²⁴ o una mezcla O_2/H_2 ²⁵ (Esquema 11). En este sentido, el peróxido de hidrógeno y el oxígeno molecular son los que mayor atención han atraído al tratarse de oxidantes baratos y disponibles, que poseen un alto contenido en oxígeno activo y que producen agua como único subproducto.

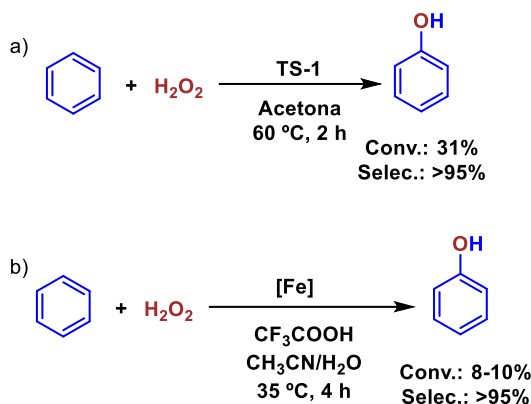


Esquema 11. *Oxidación catalítica directa de benceno a fenol usando diferentes oxidantes.*

Los primeros sistemas descritos para la hidroxilación directa de benceno a fenol dieron lugar a los productos de hidroxilación con bajas conversiones y muy bajas selectividades como consecuencia de la mayor reactividad del fenol hacia la oxidación con respecto al benceno. Sin embargo, el desarrollo de nuevos sistemas, como el uso de membranas de paladio²⁶ o la activación de oxígeno con

22. a) Sobolev, V. I.; Kharitonov, A. S.; Paukshtis, Y. A. *J. Mol. Catal.* **1993**, *84*, 117. b) Leanza, R.; Rossetti, I.; Mazzola, I.; Forni, L. *Appl. Catal. A*. **2001**, *205*, 93. c) Xin, H.; Koekkoek, A.; Yang, Q.; Van Santen, R.; Li, C.; Hensen, E. J. M. *Chem. Commun.* **2009**, 7590. d) Koekkoek, A. J. J.; Kim, W.; Degirmenci, V.; Xin, H.; Ryoo, R.; Hensen, E. J. M. *J. Catal.* **2013**, *299*, 81.
23. a) Smith, J. R. L.; Norman, R. O. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2897. b) Walling, C.; Johnson, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 363. c) Nomiya, K.; Yanagibayashi, H.; Nozaki, C.; Kondoh, K.; Hiramatsu, E.; Shimizu, Y. *J. Mol. Catal. A* **1996**, *114*, 181. d) Khatri, P. K.; Singh, B.; Jain, S. L.; Sain, B.; Sinha, A. K. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1610. e) Xu, B.; Zhong, W.; Wei, Z.; Wang, H.; Liu, J.; Wu, L.; Feng, Y.; Liu, X. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 15337. f) Wu, L.; Zhong, W.; Xu, B.; Wei, Z.; Liu, X. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 8013. g) Wen, G.; Wu, S.; Li, B.; Dai, C.; Su, D. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4105.
24. a) Herron, N.; Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 200. b) Bal, R.; Tada, M.; Sasaki, T.; Iwasawa, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 448. c) Ide, Y.; Matsuoka, M.; Ogawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8453. d) Ide, Y.; Masato, T.; Sano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1178. f) Long, Z.; Zhou, Y.; Chen, G.; Zhao, P.; Wang, J. *Chem. Eng. J.* **2014**, *239*, 19.
25. Hwang, J. S.; Lee, C. W.; Ahn, D. H.; Chai, H. S.; Park, S. E. *Res. Chem. Intermed* **2002**, *28*, 527.
26. Niwa, S.; Eswaramoorthy, M.; Nair, J.; Raj, A.; Itoh, N.; Shoji, H.; Namba, T.; Mizukami, F. *Science* **2002**, *295*, 105.

monóxido de carbono y heteropoliácidos,²⁷ comenzaron a mejorar las conversiones, llegándose, incluso, a desarrollar un proceso a escala piloto, el proceso AlphoxTM, que empleaba la zeolita Fe-ZMS-5 como catalizador y N₂O como oxidante.²⁸



Esquema 12. Primeros ejemplos de sistemas catalíticos para la hidroxilación directa de benceno: a) con catalizadores heterogéneos; b) con catalizadores homogéneos empleando H₂O₂ como oxidante.

1.3.1. Empleo de H₂O₂ como oxidante.

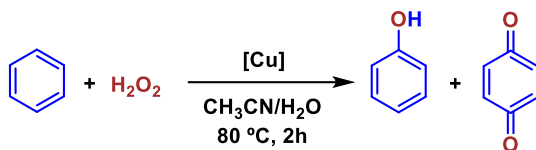
El peróxido de hidrógeno ha sido el oxidante más estudiado para la hidroxilación directa de benceno a fenol, tanto en presencia de catalizadores homogéneos como heterogéneos. Sin embargo, uno de los principales inconvenientes de estos sistemas es que la mayoría de ellos requieren la presencia de ácidos fuertes o promotores alcalinos. Por ejemplo, en 1994, Pinnavaia y colaboradores desarrollaron uno de los primeros catalizadores heterogéneos eficaces para llevar a cabo la hidroxilación de benceno en un solo paso. El catalizador heterogéneo era titanio-silicalita, TS-1, que proporcionó conversiones de benceno próximas al 30% y selectividades a fenol superiores al 95% (Esquema 12a).²⁹ Posteriormente, en el año 2000, Bianchi y colaboradores

27. Tani, M.; Sakamoto, T.; Mita, S.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2586.

28. Parnon, V. N.; Panov, G. I.; Uriarte, A.; Noskov, A. S. *Catal. Today* **2005**, *100*, 115.

29. Tanev, P. T.; Chibwe, M.; Pinnavaia, T. J. *Nature* **1994**, *368*, 321.

describieron uno de los primeros ejemplos de sistemas catalíticos homogéneos capaces de llevar a cabo la hidroxilación de benceno con elevadas selectividades. La reacción de hidroxilación se realizó en presencia de un sistema catalítico de tres componentes constituido por FeSO_4 , el ácido 2- metilpirazina-5- carboxílico como ligando y el ácido trifluoroacético como co-catalizador en un medio bifásico acetonitrilo/ H_2O .³⁰ En las mejores condiciones de reacción, se obtuvieron conversiones entre el 8-10% de benceno y selectividades alrededor del 97% (Esquema 12b). Sobre la base de estos resultados, a lo largo de los años y especialmente en esta última década, se han realizado numerosos estudios con catalizadores basados en Fe, Cu, Ni, Mn o V³¹ entre otros, que han permitido mejorar las condiciones de reacción y los resultados tanto de conversión como de selectividad.



Esquema 13. Oxidación directa de benceno con $\text{Tp}^*\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$.

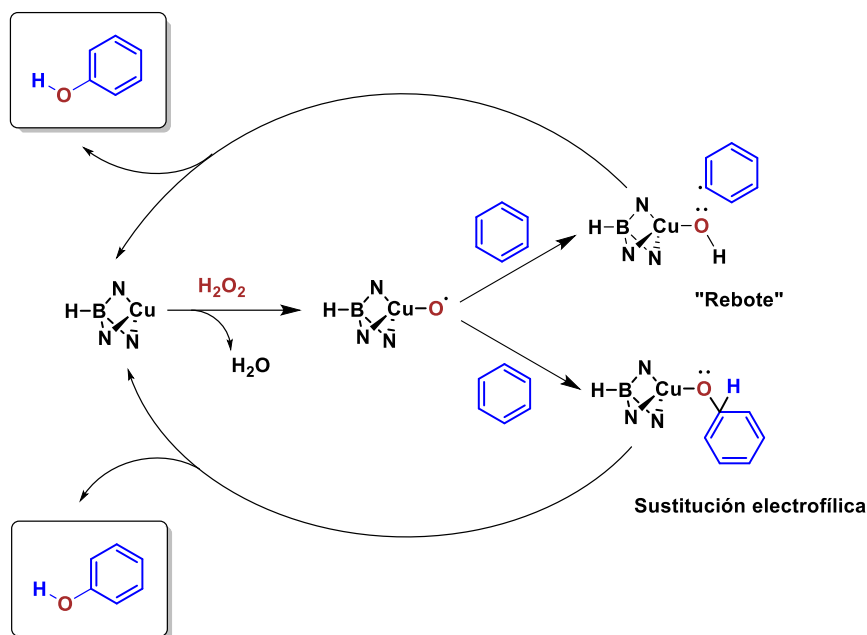
En 2011, nuestro grupo de investigación describió una serie de complejos de cobre $\text{Tp}^*\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$ con ligandos de tipo trispirazoliborato, como catalizadores para la oxidación de benceno sin necesidad de la adición de un ácido (Esquema 13).^{32a} Se logró generar fenol con conversiones de benceno desde un 14% a un 30% y con selectividades de hasta un 92%, detectándose como único subproducto la benzoquinona. Estudios posteriores profundizaron sobre el mecanismo de esta reacción, demostrando la participación de una especie electrófila de cobre-oxilo como intermedio que puede interactuar con

30. Bianchi, D.; Bortolo, R.; Tassinari, R.; Ricci, M.; Vignola, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4321.

31. a) Fukuzumi, S.; Ohkubo, K. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 836. b) Ottenbacher, R. V.; Talsi, E. P.; Bryliakov, K. P. *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, *34*, e5900. c) Mancuso, A.; Sacco, O.; Sannino, D.; Venditto, V. *Catalysis* **2020**, *10*, 1424.

32. a) Conde, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8154. b) Vilella, L.; Conde, A.; Balcells, D.; Díaz-Requejo, M. M.; Lledós, A.; Pérez, P. J. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 8373.

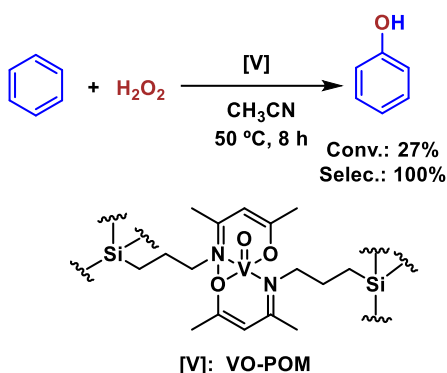
el anillo aromático a través de dos vías competitivas: (1) ataque electrófilico de la especie activa o (2) un mecanismo de “rebote” con una abstracción de un átomo de hidrogeno (Esquema 14).^{32b}



Esquema 14. Propuesta mecanística para la oxidación directa de benceno con $Tp^*Cu(NCCH_3)$.

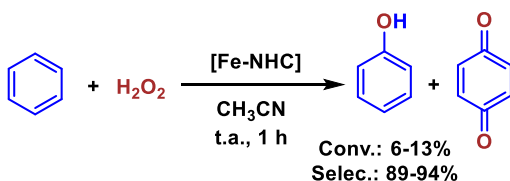
Posteriormente, un nuevo catalizador basado en un organosilicato mesoporoso periódico (POM) que contiene acetilacetonato de vanadio fue descrito por Zhao y colaboradores (Esquema 15) para esta reacción,³³ originando fenol con una selectividad del 100% tras 8 h de reacción y con una conversión de benceno del 38%. Sin embargo, tras 24 h de reacción, se observó que la selectividad disminuía hasta un 64% debido a la formación de productos procedentes de la oxidación de fenol como la hidroquinona y la benzoquinona.

33. Borah, P.; Ma, X.; Nguyen, K. T.; Zhao, Y. *Angew. Chem. Ind. Ed.* **2012**, *51*, 7756.



Esquema 15. Oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_2$ insertado en un POM.

En 2014, Kuhn publicó el uso de un complejo de Fe (II) con un carbeno N-heterocíclico como ligando para la reacción de hidroxilación directa de benceno (Esquema 16).³⁴ Las conversiones obtenidas alcanzaron valores de hasta el 13% con selectividades comprendidas entre el 89-94%, observándose como único subproducto la benzoquinona. El aumento de la proporción de oxidante con respecto al benceno mejoró las conversiones, pero provocó asimismo un descenso en las selectividades.

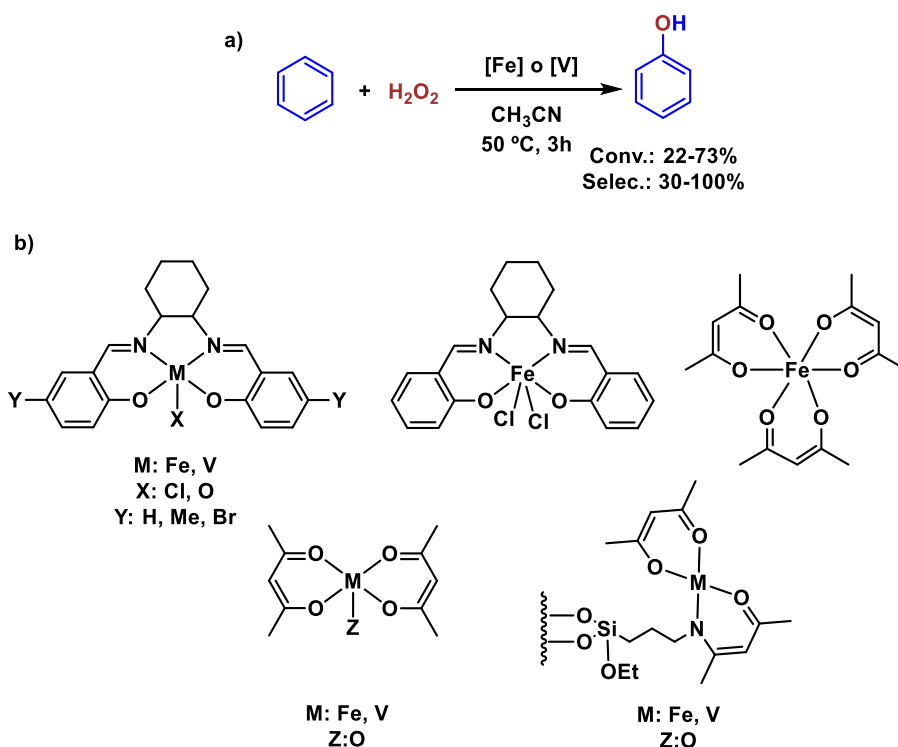


Esquema 16. Hidroxilación directa de benceno catalizada por un complejo $\text{Fe}(\text{II})\text{-NHC}$.

En 2016, Silva y Carneiroa estudiaron una serie de sistemas catalíticos homogéneos y heterogéneos basados en complejos de acetilcetonato y bases de Schiff de hierro (II), hierro (III) o vanadio (Esquema 17).³⁵ Estos catalizadores dieron lugar a conversiones de benceno entre moderadas y altas (20-77%) y selectividades de hasta el 100%.

34. Raba, A.; Cokoja, M.; Hermann, W. A.; Kühn, F. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 11454.

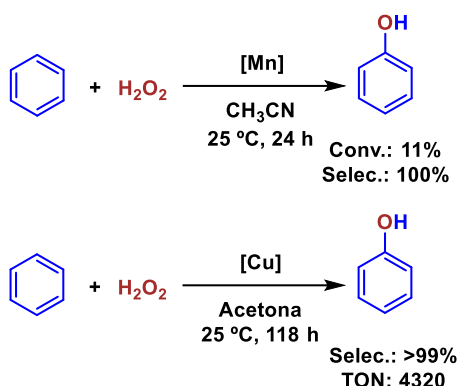
35. Carneiro, L.; Silva, A. R. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 8166.



Esquema 17. a) Oxidación directa de benceno en presencia de catalizadores de Fe y V. b) Estructuras de los catalizadores homogéneos y heterogéneos.

Posteriormente, Fukuzumi y colaboradores desarrollaron dos catalizadores heterogéneos de Mn(II)^{36a} y Cu(II)^{36b} con el ligando tris(2-piridilmetil)amina (tpa), soportados sobre Al-MCM-41 (Esquema 18). La oxidación catalítica de benceno en presencia de ambos catalizadores generó fenol con selectividades superiores al 99% a temperatura ambiente, aunque el complejo $[(\text{tpa})\text{Cu}^{\text{II}}]@\text{Al-MCM-41}$ presentó una mayor actividad catalítica (TON 4320) que el complejo análogo de Mn(II) , el cual alcanzó un TON de 60 tras 12 h de reacción. Los autores propusieron que la reacción catalizada por el complejo de cobre transcurría a través de un mecanismo radicalario de tipo Fenton.

36. a) Aratani, Y.; Yamada, Y.; Fukuzumi, S. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 4662. b) Yamada, M. Karlin, K. D.; Fukuzumi, S. *Chem. Sci.* **2016**, 7, 2856.

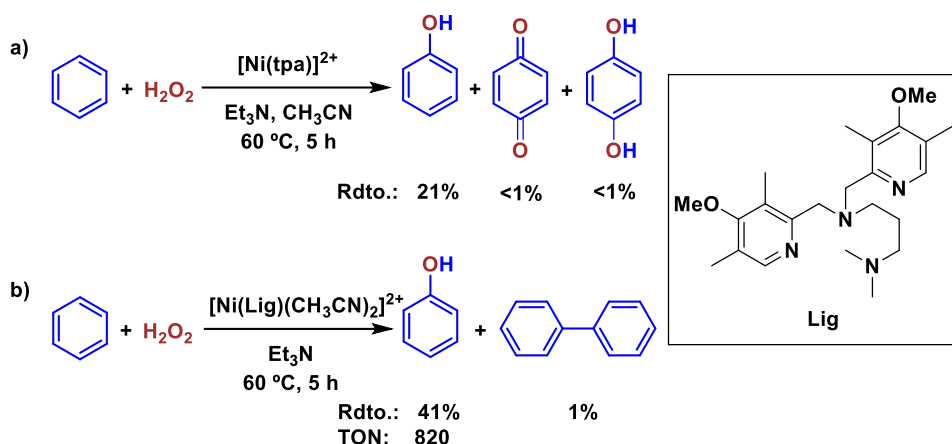


Esquema 18. Oxidación directa de benceno en presencia de las especies $[Mn(tpa)]^{2+}$ y $[Cu(tpa)]^{2+}$ soportadas sobre Al-MCM-41.

En 2015, Itoh describió un sistema catalítico homogéneo basado en un complejo de Ni(II) para la reacción de hidroxilación de benceno con H₂O₂. Los rendimientos obtenidos alcanzaron un valor máximo del 23% y el fenol se generó con una selectividad del 99%, observándose cantidades inferiores al 1% de quinonas (Esquema 19a).³⁷ Sobre la base de estos resultados, Mayilmurugan empleó posteriormente una serie de nuevos catalizadores basados en complejos de Ni(II), los cuales lograron llevar a cabo la hidroxilación de benceno usando H₂O₂ como fuente de oxígeno (Esquema 19b) generando fenol con rendimientos de hasta el 41% y con selectividades superiores al 98%.³⁸ Estos son los catalizadores que mayor eficiencia (TON 820) han presentado para la reacción de oxidación de benceno hasta el momento con este metal.

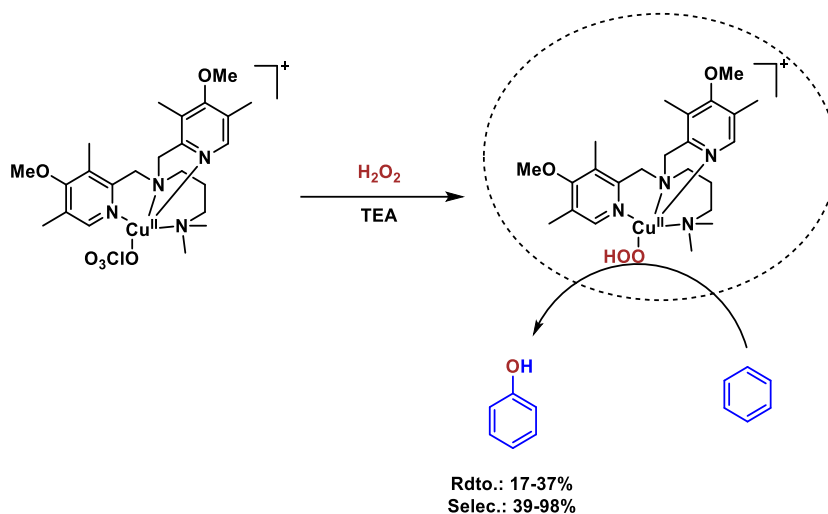
37. Morimoto, Y.; Bunno, S.; Fujieda, N.; Sugimoto, H.; Itoh, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5867.

38. Muthuramalingam, S.; Anandababu, K.; Velusamy, M.; Mayilmurugan, R. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 5991.



Esquema 19. Hidroxilación directa de benceno empleando catalizadores de Ni(II).

Recientemente, se han publicado una serie de catalizadores de cobre(II) bioinspirados capaces de llevar a cabo la hidroxilación de benceno en presencia de H_2O_2 como oxidante. Mayilmurugan y colaboradores han diseñado complejos de Cu(II) con ligandos tetradentados, N-dadores, que catalizan la formación selectiva de fenol mediante un intermedio $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-OOH}$ (Esquema 20) con rendimientos del 37% y selectividades del 98%.³⁹



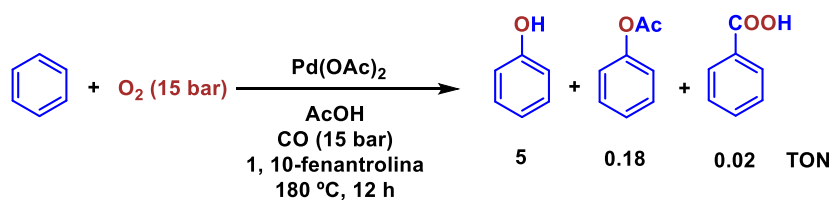
Esquema 20. Oxidación de benceno en presencia de complejos de cobre bioinspirados.

39. Muthuramalingam, S.; Anandababu, K.; Velusamy, M.; Mayilmurugan, R. *Inorg. Chem.* **2020**, 59, 5918.

1.3.2. Empleo de O₂ como oxidante.

Si bien la oxidación directa de benceno a fenol es un objetivo de alto interés, el método empleado debe implicar el uso de oxidantes y condiciones de reacción que supongan una mejora considerable con respecto al proceso actual del cumeno. A pesar del éxito relativo de los sistemas descritos anteriormente, su traslado a una escala aplicada presenta ciertas desventajas. En primer lugar, la síntesis de peróxido de hidrógeno a nivel industrial tiene considerables costes y, de manera igualmente importante, presenta ciertos riesgos debido a la naturaleza inestable de este compuesto, lo que provoca que su manejo a gran escala requiera del uso de mecanismos de seguridad.

Como alternativa al H₂O₂, el oxígeno molecular es un candidato muy atractivo para ser empleado como oxidante en las reacciones de oxidación de benceno debido a su disponibilidad directa desde el aire. Sin embargo, hay que destacar su elevada inercia química, lo que suele conllevar la necesidad de altas temperaturas y altos tiempos de reacción, así como la presencia de un agente reductor adicional. A pesar de estos inconvenientes, el uso de O₂ como oxidante a nivel industrial supondría un gran avance en la producción de fenol tanto desde un punto de vista económico como ambiental. A lo largo de los años se han descrito diversos sistemas catalíticos para la oxidación directa de benceno a fenol empleando oxígeno molecular como oxidante.

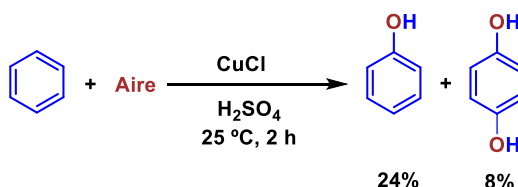


Esquema 21. *Reacción de oxidación de benceno con O₂ descrito por Jintoku.*

Uno de los primeros ejemplos de hidroxilación directa de benceno a fenol con oxígeno molecular fue descrito en 1987 por Jintoku y colaboradores.⁴⁰ En este

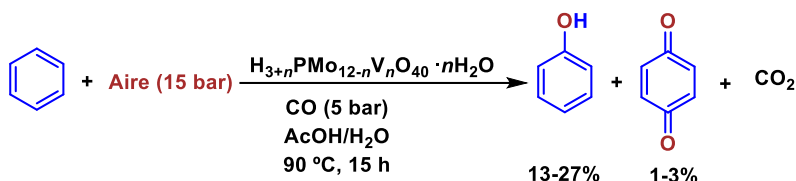
40. Jintoku, T.; Taniguchi, H.; Fujiwara, Y. *Chem. Lett.* **1987**, 1865.

trabajo, la reacción de oxidación se llevó a cabo utilizando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /fenantrolina y ácido acético a alta presión con O_2 y CO a 180 °C (Esquema 21). Tras 12 h de reacción, se obtuvo fenol con un TON de 5 y se detectaron como únicos subproductos el acetato de fenilo (TON 0.2) y el ácido benzoico (TON 0.02). En ausencia de CO se obtenía de forma selectiva bifenilo mientras que en ausencia de la fenantrolina se obtenía como único subproducto el ácido benzoico, demostrando la necesidad de ambos aditivos para lograr la formación de fenol.



Esquema 22. Oxidación de benceno con O_2 en presencia de CuCl .

Posteriormente, Ito empleó CuCl en una disolución acuosa de ácido sulfúrico para llevar a cabo la reacción de hidroxilación de benceno con O_2 (Esquema 22).⁴¹ El fenol se generaba con un rendimiento del 24% (basado en Cu) y se detectó un 8% de hidroquinona como subproducto.

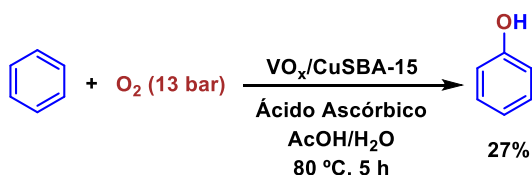


Esquema 23. Hidroxilación de benceno con O_2 en presencia de $\text{H}_{3+n}\text{PMo}_{12-n}\text{V}_n\text{O}_{40}\cdot n\text{H}_2\text{O}$ como catalizador.

En 2005, Ishii describió el uso de varios ácidos molibdovanadofosfóricos, $\text{H}_{3+n}\text{PMo}_{12-n}\text{V}_n\text{O}_{40}\cdot n\text{H}_2\text{O}$, como catalizadores para la reacción de oxidación directa de benceno a fenol empleando oxígeno molecular como oxidante y CO (5 bar) como reductor (Esquema 23).²⁷ Los rendimientos obtenidos para el fenol

41. Ito, S.; Yamasaki, T.; Okada, H.; Okino, S.; Sasaki, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1988**, 285.

alcanzaron valores comprendidos entre el 13-27%, observándose entre 1 y 3% benzoquinona como subproducto.



Esquema 24. *Reacción de oxidación directa de benceno empleando como catalizador $\text{VO}_x/\text{CuSBA-15}$.*

En 2007, Shan y colaboradores desarrollaron un sistema catalítico formado por mezclas de óxidos de vanadio y cobre soportados en una sílice mesoporosa de tipo SBA-15, capaz de llevar a cabo la oxidación de benceno en presencia de oxígeno como oxidante y ácido ascórbico como reductor (Esquema 24).⁴² En este trabajo se describió la formación de fenol con un rendimiento próximo al 27% (basado en benceno) y con una selectividad cercana al 100%. Además, se detectó la formación de benzoquinona y derivados, pero con un rendimiento marginal. Posteriormente, Xu y Wang obtuvieron una selectividad del 61% y una conversión de benceno del 4.6% empleando óxidos de vanadio, también soportados sobre SBA-15, empleando ácido oxálico como reductor.⁴³

En 2013, el grupo de Wang publicó el uso de derivados de polioxometalatos de tipo Keggin combinados con nitruro de carbono como catalizadores para la reacción de hidroxilación de benceno.⁴⁴ Estos condujeron a la formación de fenol con un rendimiento del 13.6% sin que se observasen productos procedentes de la sobreoxidación de fenol. En este trabajo se propuso que la reacción de oxidación transcurría mediante un mecanismo dual, en el cual el C_3N_4 intervenía activando el benceno, mientras que los iones de vanadio promovían su oxidación (Figura 2).

42. Gu, Y.; Zhao, Y. H.; Zhang, G. T.; Ding, H. M.; Shan, Y. K.; *App. Catal. A: General* **2007**, 328, 150.

43. Chen, X.; Zhao, W.; Wang, F.; Xu, J. *J. Nat. Gas. Chem.* **2012**, 21, 481.

44. Long, Z. Y.; Zhou, Y.; Chen, G. J.; Ge, W. L.; Wang, J. *Sci. Rep.* **2014**, 4, 3651.

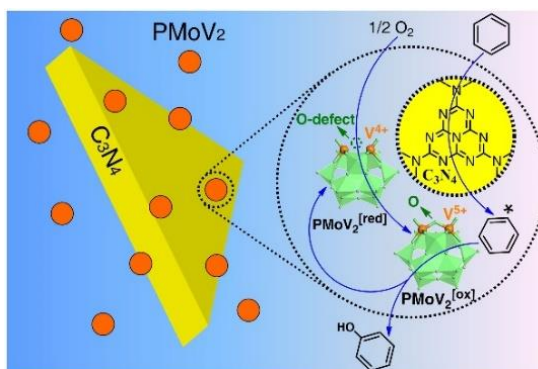
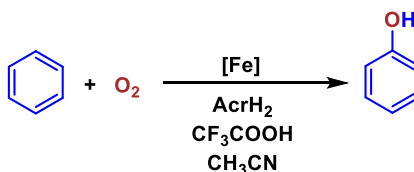


Figura 2. Mecanismo propuesto para la hidroxilación de benceno a fenol catalizada por el sistema de C_3N_4 y polioxometalatos.⁴⁴

Fukuzumi y colaboradores estudiaron la hidroxilación directa de benceno con oxígeno molecular en presencia de un análogo del NADH, la 10-metil-9,10-dihidroacridina ($AcrH_2$), y empleando $Fe(ClO_4)_3$ o $Fe(ClO_4)_2$ con un exceso de ácido trifluoroacético en una mezcla de benceno/acetonitrilo (Esquema 25).⁴⁵ Este sistema dio lugar a la formación de H_2O_2 in situ, lo que condujo a la propuesta de un mecanismo radicalario a través del radical hidroxilo OH.

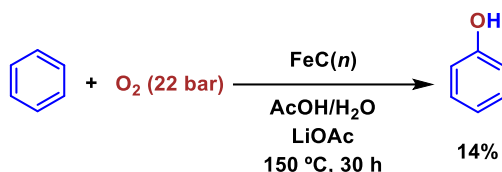


Esquema 25. Reacción de oxidación de benceno con O_2 en presencia de un catalizador de Fe (II) o Fe (III).

Por último, Zhou y Wang demostraron la capacidad catalítica de la nanopartículas de Fe_2O_3 soportadas en materiales de carbono para llevar a cabo la oxidación directa de benceno con O_2 sin necesidad de un reductor, alcanzando un rendimiento del 14%, empleando $LiOAc$ como aditivo y ácido acético como medio de reacción (Esquema 26).⁴⁶

45. Hirose, K.; Ohkubo, K.; Fukuzumi, S. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 12904.

46. Quin, Q.; Liu, Y.; Shan, W.; Hou, W.; Wang, K.; Ling, X.; Zhou, Y.; Wang, J. *Ing. Eng. Chem. Res.* **2017**, 56, 12289.



Esquema 26. *Reacción de hidroxilación de benceno catalizada por nanopartículas de Fe₂O₃ soportadas en materiales carbonosos.*

1.4. Agua como medio de reacción.

La preocupación social por el cambio climático es cada vez mayor siendo la Química una de las ciencias con un papel fundamental en la búsqueda de soluciones a este problema. En el marco del desarrollo de métodos sintéticos que permitan llevar a cabo transformaciones químicas en condiciones más suaves y sostenibles con el medio ambiente,⁴⁷ el empleo de medios de reacción no convencionales como líquidos iónicos, fluidos supercríticos o disolventes fluorados constituye un área de desarrollo actual.⁴⁸ A ellos se une el empleo del agua⁴⁹ como disolvente que, desde un punto de vista medioambiental, constituye la alternativa más atractiva. El agua es un disolvente barato, no tóxico, no inflamable, que no requiere de síntesis y que no contribuye a las emisiones de efecto invernadero. Asimismo, la energía necesaria para aislarla en forma pura es baja y el valor de su factor E ⁵⁰ es cero, pues no se considera un residuo en las transformaciones químicas. El factor E fue un término propuesto por Sheldon⁵⁰ con el fin de establecer cuán “verde” es un proceso químico determinado y, este se puede definir como la cantidad de residuos generados en relación a la cantidad de producto deseado.

47. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press Ed; New York, 1998.

48. a) Clark, J. H.; Tavener, S. J. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 149. b) Clarke, C. J.; Tu, W.; Levers, O.; Bröhl, A.; Hallet, J. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 747. c) Kerton, F. *Alternative Solvents for Green Chemistry*, The Royal Society of Chemistry 2009.

49. La Sorella, G.; Strukil, G.; Scarso, A. *Green Chem.* **2015**, *17*, 644.

50. a) Sheldon, R. A. *Chem. Ind. (London)* **1992**, 903. b) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2005**, *7*, 267. c) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1273.

A pesar de todas estas propiedades, el uso del agua como disolvente en catálisis está limitado debido a la baja solubilidad de los compuestos orgánicos, la baja estabilidad de la mayoría de los complejos metálicos utilizados como catalizadores y a la reactividad del agua misma hacia muchas transformaciones. Sin embargo, durante las últimas décadas, se ha invertido un gran esfuerzo en el desarrollo de diferentes estrategias para solventar estos problemas.⁵¹ Algunas de ellas son (1) el diseño de catalizadores solubles en agua mediante la incorporación a sus estructuras de grupos funcionales que mejoran su solubilidad; (2) el uso de medios bifásicos disolvente orgánico/agua; y (3) la adición de moléculas de surfactantes que forman micelas en agua, las cuales presentan un centro hidrofóbico en el que se concentrarán los reactivos y el catalizador. En el apartado siguiente se describen algunas de las ventajas del empleo de medios micelares en agua.

1.4.1. Catálisis micelar.

Los surfactantes o tensioactivos son moléculas ambifílicas formadas por una cabeza hidrofílica altamente polar y una cola hidrofóbica apolar. Cuando estas moléculas se encuentran en agua por encima de un valor determinado de concentración, denominado concentración micelar crítica (CMC), forman las denominadas micelas. Éstas son agregados supramoleculares que se caracterizan por presentar un núcleo hidrofóbico y una superficie externa hidrofílica (catiónica, aniónica o neutra) que asegura la solubilidad en agua (Figura 3a). En el caso de sistemas catalíticos, cuando en el medio de reacción se forman estos agregados, en el interior de las micelas se agrupan los reactivos y el catalizador en una alta concentración lo que favorece sus interacciones y aumenta la velocidad de la reacción en comparación con los mismos experimentos llevados a cabo en disolventes orgánicos. Esto permite que reacciones que requieren altas temperaturas y condiciones severas de reacción se puedan llevar a cabo bajo

51. a) Schaper, L. A.; Hock, S. J.; Hermann, W. A.; Kuhn, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 270. b) Chanda, A.; Fokin, V. V. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 725. c) Li, C. J. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3095. d) Li, C. J. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2023.

condiciones más suaves. Además, el rápido equilibrio que se establece entre los monómeros del surfactante y los agregados favorece el atrapamiento de los reactivos y la liberación de los productos en las reacciones catalíticas (Figura 3b). Estas características hacen que las micelas sean consideradas nanoreactores supramoleculares.

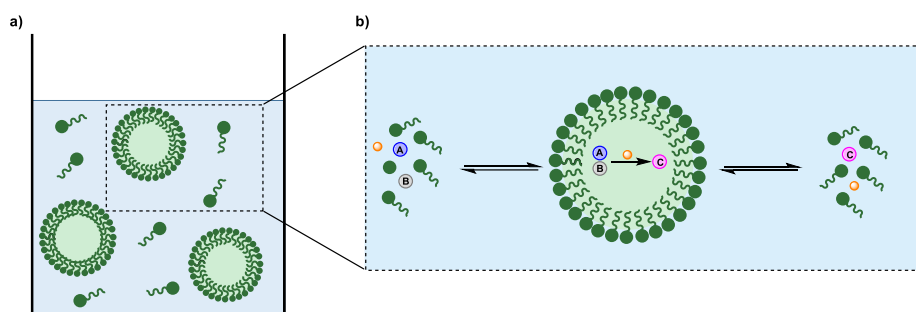


Figura 3. a) Agregación de monómeros de surfactante en micelas. b) Esquema general de la catálisis micelar.

El concepto de catálisis micelar se conoce desde hace más de 50 años⁵² pero no es hasta 2005⁵³ cuando realmente se tuvo en cuenta como posible alternativa verde a los sistemas catalíticos convencionales, comenzando su desarrollo. Durante estos años se ha producido un espectacular avance en el campo de la catálisis micelar. Una gran variedad de estudios⁴⁹⁻⁵⁴ han permitido describir numerosos ejemplos de sistemas catalíticos en agua capaces de promover transformaciones orgánicas bajo condiciones suaves en presencia del surfactante apropiado (Figura 4), en comparación a las condiciones más severas que se requerían en los disolventes convencionales.

52. a) Fendler, J. H.; Fendler, E. H., *Catalysis in Micellar and Macromolecular Systems*, Academic Press, New York, 1975. b) Morawetz, H. *Adv. Catal.* **1969**, 20, 341.

53. Dwars, T.; Paetzold, E.; Oehme, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7174.

54. a) Lipshutz, B. H.; Isley, N. A.; Fennewald, J. C.; Slack, E. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 10952. b) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. *Green Chem.* **2014**, 16, 3660. c) Paprocki, D.; Madej, A.; Koszelewski, D.; Brodzka, A.; Ostaszewski, R. *Front. Chem.* **2018**, 6, 502. d) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Cortes-Clerget, M. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 6672.

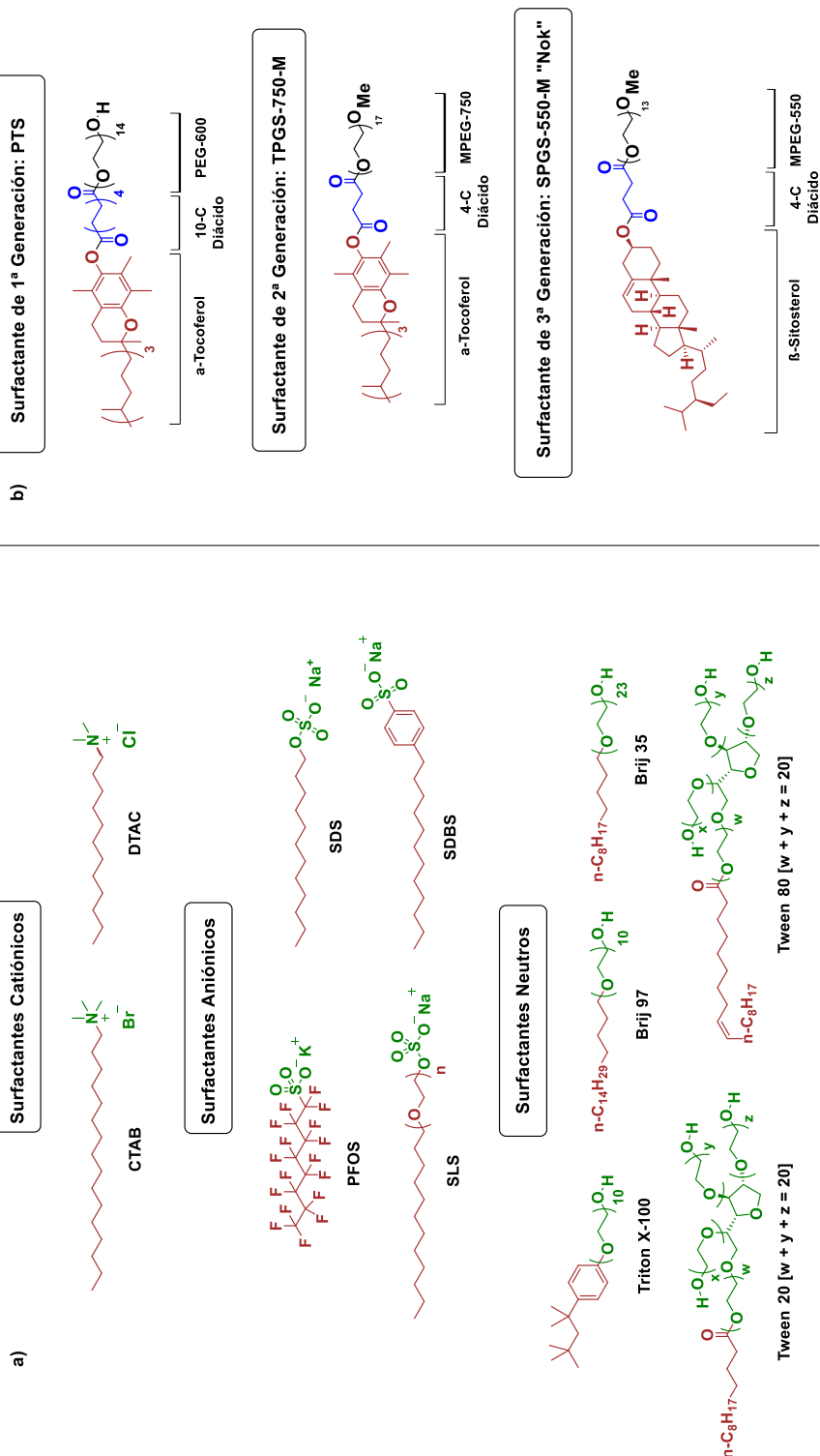
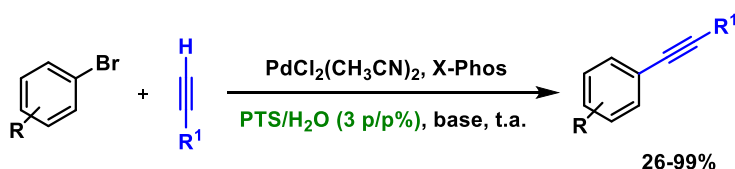


Figura 4. Ejemplos de surfactantes a) tradicionales b) de diseño.



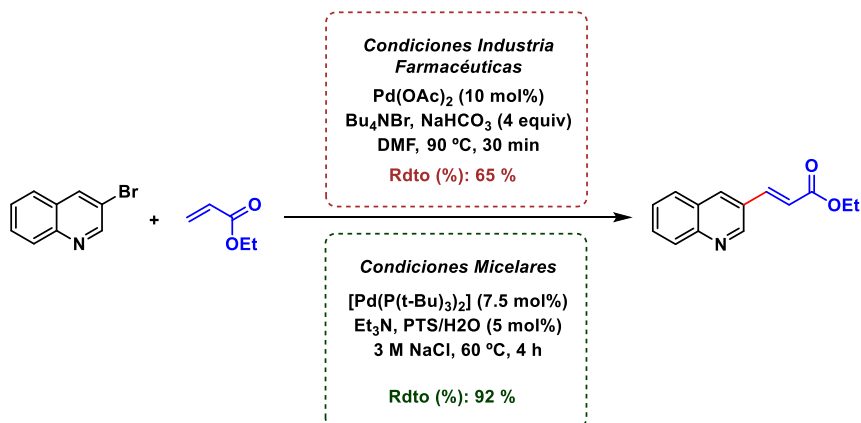
Esquema 27. *Reacción de acoplamiento de Sonogashira en ausencia de cobre en una disolución acuosa de PTS como surfactante.*

El grupo de Lipshutz es uno de los pioneros en este campo ya que han descrito numerosos sistemas catalíticos capaces de llevar a cabo diferentes transformaciones orgánicas en condiciones micelares entre las que destacan las reacciones de acoplamiento cruzado para la formación de nuevos enlaces C-C. Por ejemplo, en 2008, describieron la primera reacción de acoplamiento de Sonogashira entre alquinos terminales lipofílicos y haluros de arilo en ausencia de cobre, en agua y a temperatura ambiente, en presencia del surfactante de diseño de primera generación, PTS (Esquema 27).⁵⁵ A partir de este estudio, una gran variedad de combinaciones entre alquinos terminales y haluros de arilos, ya sean ricos o pobres en electrones, dieron lugar a los correspondientes productos acetilénicos con rendimientos desde buenos a excelentes.

Posteriormente, este mismo grupo comprobó que estos sistemas micelares podían tener un gran atractivo para la industria, desde un punto de vista de la sostenibilidad, ya que en diversos estudios mostraron el gran impacto que la catálisis micelar podía tener en los valores de los factores *E* de diversas transformaciones químicas extensamente conocidas y empleadas en la industria farmacéutica. Para ello, calcularon el factor *E* de estas transformaciones en función del volumen total de disolventes orgánicos empleados durante el proceso de síntesis y el posterior tratamiento, dividido por la cantidad de producto aislado. Posteriormente, estas mismas reacciones fueron llevadas a cabo utilizando los surfactantes de diseño TPGS-750-M o PTS en agua (Esquema 28).

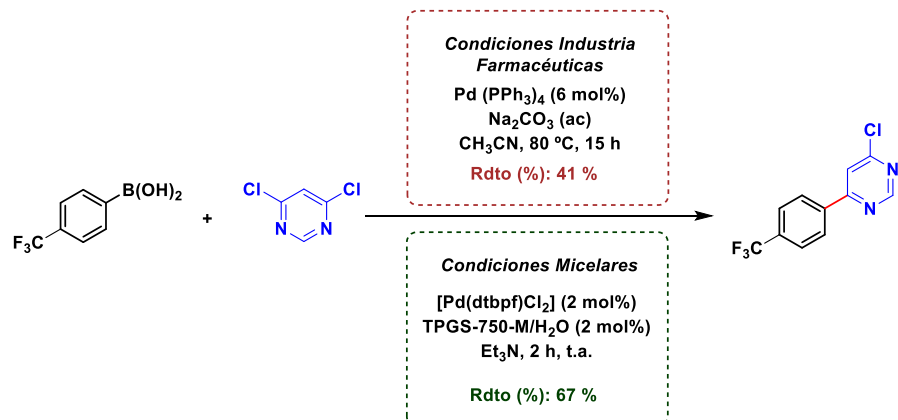
55. Lipshutz, B. H.; Chung, D. W.; Rich, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3793.

Acoplamiento de Heck



	Basado en	Ind. Farmacéutica	Micelar
Factores E	Disolvente orgánico total	40.3	2.2
	Tratamiento incluido	137	7.6

Acoplamiento de Suzuki-Miyaura

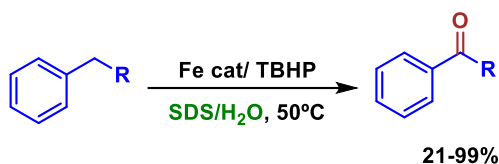


	Basado en	Ind. Farmacéutica	Micelar	Reciclaje
Factores E	Disolvente orgánico total	22.0	1.9	1.9
	Tratamiento incluido	50.0	7.6	1.9

Esquema 28. Comparación representativa de los Factores E de diversas reacciones de acoplamiento cruzado.

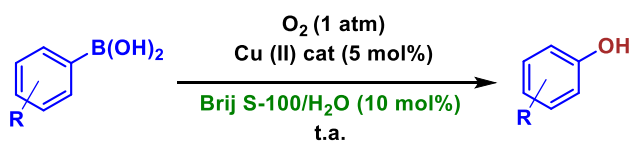
En todos los casos, demostraron que el uso de sistemas micelares como medio de reacción permitía reducir drásticamente los factores E de los diversos procesos, pasando de valores en un rango de 40-100 a valores comprendientes entre 3-8. La posibilidad de reciclar y reutilizar la mezcla de reacción acuosa, permitió reducir hasta más del 50% el factor E de estos procesos.⁵⁶

Otra reacción de gran interés que se ha logrado llevar a cabo bajo condiciones micelares es la oxidación de sustratos bencílicos. Novak y colaboradores emplearon compuestos de Fe (III) como FeCl_3 o el $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, usando peróxido de *tert*-butilo (TBHP) como oxidante en presencia de una disolución acuosa del tensioactivo aniónico SDS (Esquema 29).⁵⁷



Esquema 29. Oxidación bencílica en agua catalizada por Fe (III).

En 2011, Inamoto y colaboradores, describieron la síntesis de fenoles mediante la reacción de los correspondientes ácidos borónicos con oxígeno molecular en agua empleando catalizadores de cobre (II) y el surfactante Brij S-100 (Esquema 30).⁵⁸ La presencia del surfactante en el medio de reacción permitió que estas reacciones tuvieran lugar de manera eficiente en condiciones suaves, obteniéndose altos rendimientos sin la necesidad de añadir ligandos, bases u otros aditivos.



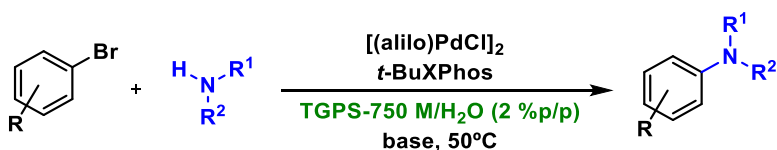
Esquema 30. Hidroxilación oxidativa de ácidos bóricos bajo condiciones micelares.

56. Lipshutz, B. H.; Isley, N. A.; Fennewald, J. C.; Slack, E. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 10952.

57. Szabó, F.; Pethó, B.; Gonda, Z.; Novák, Z. *RSC Adv.* **2013**, 3, 4903.

58. Inamoto, K.; Nozawa, K.; Yonemoto, M.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11775.

Posteriormente, se han desarrollado sistemas catalíticos capaces de llevar a cabo transformaciones para la formación de nuevos enlaces C-N siguiendo esta metodología. En 2014, el grupo de Schmitt publicó el uso de complejos de paladio (II) junto con el ligando *t*-BuXPhos para la reacción de acoplamiento Buchwald-Hartwig en agua en presencia del surfactante TPGS-750 M (Esquema 31).⁵⁹ Bajo estas condiciones micelares, la combinación del precursor de paladio con el ligando *t*-BuXPhos demostró ser un excelente sistema catalítico para las reacciones de acoplamiento entre cloruros o bromuros de arilo con una amplia variedad de aminas, amidas, ureas y carbamatos, con muy buenos rendimientos.

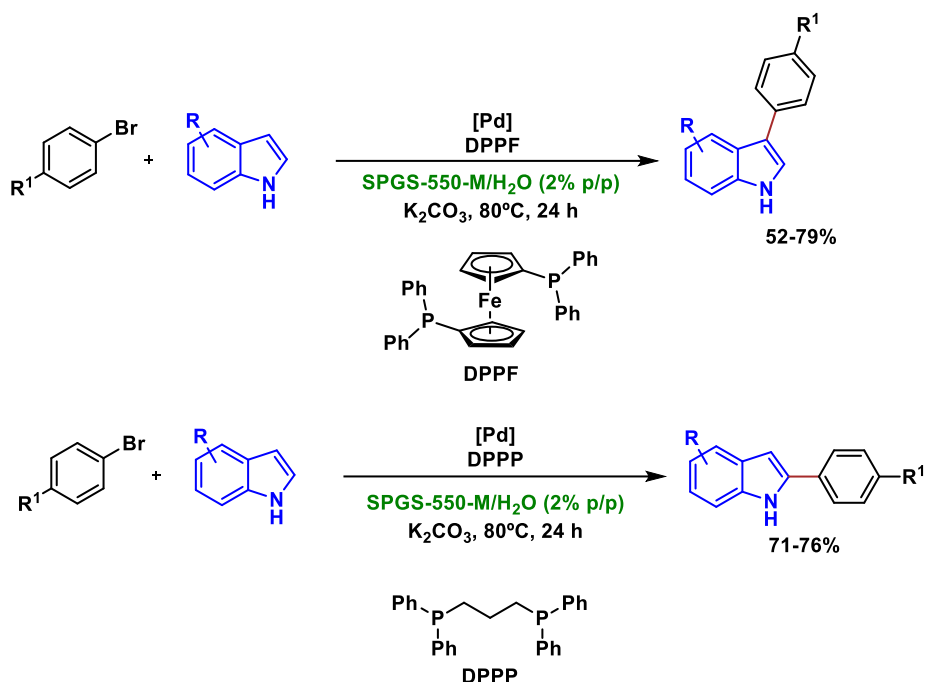


Esquema 31. *Reacción de acoplamiento de Buchwald-Hartwig en condiciones micelares.*

Las reacciones de arilación y alquilación de indoles para la formación de enlaces C-C son otro tipo de transformaciones que se han podido llevar a cabo bajo condiciones micelares. Por ejemplo, en 2019, el grupo de Kumar describió la arilación selectiva de C3/C2 de (NH)-indoles, empleando el surfactante de diseño SPGS-550-M (Nok), en presencia de un complejo de Pd en agua a 80 °C (Esquema 32).⁶⁰ El medio micelar permitió que estas reacciones se pudieran llevar a cabo bajo condiciones suaves con un alto control regio (C-3 frente a C-2) y quimiselectivo (C frente N), y con una alta tolerancia a diferentes grupos funcionales (-Me, -OMe, -OBn, -CN, -F, -Cl).

59. Wagner, P.; Bollenbach, M.; Doeblin, C.; Bihel, F.; Bourguignon, J. J.; Salomé, C.; Schmitt, M. *Green Chem.* **2014**, 16, 4170.

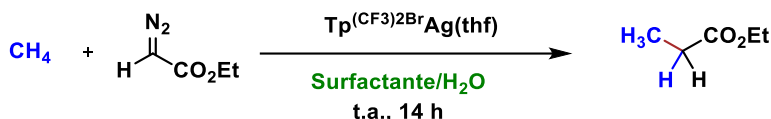
60. Vaidya, G. N.; Fiske, S.; Verma, H.; Lokhande, S. K.; Kumar, D. *Green Chem.* **2019**, 21, 1448.



Esquema 32. Arilación de (NH)-indoles catalizada por Pd (II) en un medio micelar.

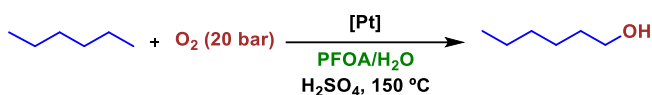
La catálisis micelar ha permitido desarrollar métodos capaces de llevar a cabo la funcionalización de enlaces C-H terminales de alcanos lineales y gaseosos. En 2019, nuestro grupo de investigación publicó el primer ejemplo de funcionalización de metano en agua a temperatura ambiente mediante catálisis micelar. Se empleó un catalizador de plata, $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2\text{Br}}\text{Ag}(\text{thf})$, capaz de inducir la formación de propionato de etilo a partir de metano (160 bar) y diazo-acetato de etilo (EDA) a temperatura ambiente en presencia de los surfactantes SDS o PFOS (Esquema 33).⁶¹ El propionato de etilo se generó con rendimientos de 12% y 14%, respectivamente. Siguiendo esta misma metodología, se logró la funcionalización de otros alcanos gaseosos como el etano, propano y butano, alcanzándose rendimientos entre el 37-53% relativos al EDA.

61. Gava, R.; Ballestín, P.; Prieto, A.; Caballero, A.; Pérez, P. J. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 11243.



Esquema 33. Funcionalización catalítica de metano en una mezcla surfactante agua.

Posteriormente, Janssen y De Vos lograron la oxidación de alcanos lineales empleando un compuesto de Pt(II) como catalizador bajo una atmósfera de oxígeno en presencia del ácido perfluorooctánico (PFOA) como surfactante (Esquema 34). La coordinación del compuesto de Pt(II) a los grupos carboxilatos del surfactante fue esencial para que el catalizador mostrará la actividad máxima hacia el sustrato solubilizado en el interior de la micela.⁶²

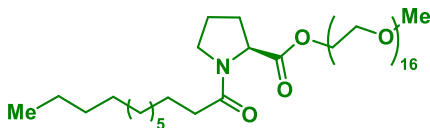


Esquema 34. Reacción de hidroxilación de alcanos bajo condiciones micelares.

Varios grupos de investigación han descrito procesos sintéticos en los cuales se han empleado NPs metálicas como catalizadores en medios micelares. Por ejemplo, en 2021, Handa y colaboradores describieron el empleo de NPs de Pd(II) en catálisis micelar, generadas a partir de Pd(OAc)₂ y ligadas a un tensioactivo de última generación, el PS-750 M. Estas NPs de Pd demostraron ser catalizadores eficientes para llevar a cabo las reacciones de acoplamiento entre diferentes estirenos y derivados de ácidos borónicos a temperatura ambiente en una disolución acuosa de PS-750 M al 3% en peso, condiciones inusuales para este tipo de acoplamiento (Esquema 35).⁶³ Estas transformaciones eran compatibles con una gran variedad de grupos funcionales, dando lugar a productos de gran interés con excelentes rendimientos bajo condiciones suaves.

62. Janssen, M.; De Vos, D. E. *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10*, 1264.

63. Ansari, T. N.; Jasinski, J. B.; Leahy, D. K.; Handa, S. *JACS Au* **2021**, *1*, 308.



micelares.

Objetivos

Objetivos

El objetivo de esta Tesis Doctoral es el diseño y desarrollo de sistemas catalíticos capaces de oxidar directamente benceno a fenol con oxígeno molecular como oxidante y empleando agua como medio de reacción, en el marco de la catálisis micelar, desde una perspectiva básica-orientada que permita una posterior aplicación a escalas superiores a la del laboratorio.

Resultados y Discusión

Capítulo I

Oxidación Directa de Benceno a Fenol Catalizada por Vanadio en Medios Micelares.

Los resultados y toda la información relacionada con el
Capítulo I (*“Oxidación Directa de Benceno a Fenol
Catalizada por Vanadio en Medios Micelares”*) de esta Tesis
Doctoral están bajo derecho de CONFIDENCIALIDAD o
PROTECCIÓN INTELECTUAL.

Como se ha mencionado en la *Introducción*, la reacción de oxidación de benceno a fenol es una transformación de gran importancia en la Industria Química. Sin embargo, el desarrollo de sistemas catalíticos capaces de llevar a cabo esta reacción de oxidación en un único paso, a partir de benceno, de manera eficiente y selectiva hacia el fenol y empleando condiciones verdes de reacción, continúa siendo todo un desafío a día de hoy. Sobre la base de los antecedentes bibliográficos, se decidió abordar el reto de desarrollar un sistema catalítico basado en complejos de vanadio para la oxidación directa de benceno a fenol empleando oxígeno molecular como oxidante en medios acuosos micelares como medio de reacción.

2.1. Oxidación directa de benceno a fenol usando O₂ como oxidante.

2.1.1. Estudio de la solubilidad de O₂ en una mezcla surfactante/agua.

En primer lugar, antes de llevar a cabo ningún experimento catalítico, se realizó una serie de estudios con tres surfactantes comerciales y representativos, SDS (dodecilsulfato sódico), PFOS (perflurorooctanosulfonato de potasio) y Tritón™ X-100 (véase Figura 4), con objeto de evaluar la capacidad de las disoluciones acuosas de estos surfactantes para aumentar la concentración de oxígeno en la mezcla. Para ello se hicieron experimentos con disoluciones con distintas concentraciones de surfactante sometidas a una presión fija inicial de O₂. En todos los casos se empleó una presión de 200 bar de O₂, agitándose la mezcla 10 minutos antes de cerrar el reactor. Tras ello, se midió el descenso de la presión de oxígeno, que se relacionó con la cantidad de O₂ que se encuentra en la fase líquida (para la conversión presión-concentración, véase Materiales y Métodos). El valor de referencia se tomó empleando agua sin surfactante añadido. La Tabla 1 muestra los valores obtenidos en los experimentos anteriores, que se representan gráficamente en la Figura 5.

En un segundo grupo de experimentos se estudió el efecto de la presión inicial de O₂ en la solubilidad del oxígeno en el medio micelar, manteniendo en este caso constante la concentración de surfactante. La presión de oxígeno utilizada

en estos experimentos varió entre 40 y 200 bar, empleándose la concentración de surfactante que había proporcionado la máxima solubilidad de O_2 en los experimentos previos ($[SDS]=100$ mM; $[PFOS]=100$ mM; $[Tritón^{TM} X-100]=200$). Los resultados aparecen en la Tabla 2 y en la Figura 6.

Tabla 1. Estudio de la solubilidad de O_2 a diferentes concentraciones de surfactante.

Entrada	[Surfact.] (mM)	[O_2] SDS (mM)	[O_2] PFOS (mM)	[O_2] Tritón TM X-100 (mM)
1	0	324	332	332
2	20	324	829	497
3	40	324	995	663
4	100	657	663	1160
5	200	657	663	1326
6	300	657	663	995
7	500	657	663	663

Condiciones generales: 200 bar de O_2 , 20 mL de H_2O , 10 min a 25 °C.

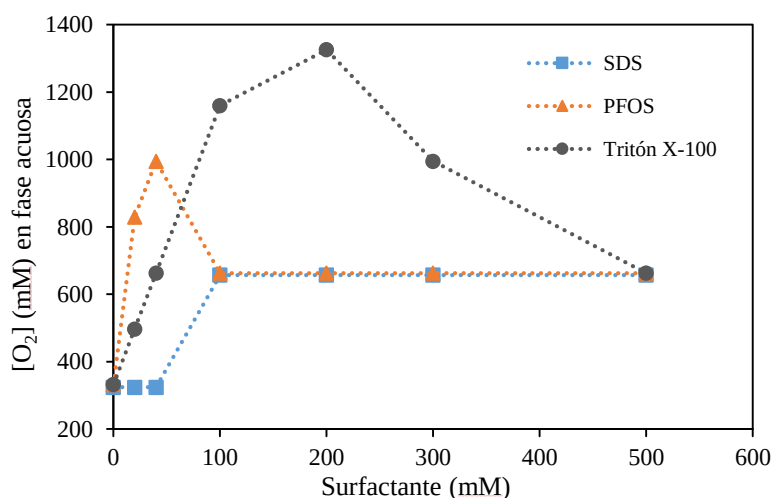


Figura 5. Estudios de solubilidad de O_2 en disoluciones acuosas de diversos surfactantes. Efecto de la concentración de surfactante a una presión constante de O_2 (200 bar).

Tabla 2. Estudio de la solubilidad de O_2 a una concentración constante de surfactante.

Entrada	P O_2 (bar)	[O_2] SDS (mM) ^a	[O_2] PFOS (mM) ^b	[O_2] Tritón™ X-100 (mM) ^c
1	0	0	0	0
2	42	332	332	332
3	81	332	332	497
4	120	332	663	663
5	156	332	663	817
6	200	663	829	1326

Condiciones generales: 20 mL de H_2O , 10 min a 25 °C. ^a Concentración de SDS 100 mM.

^b Concentración de PFOS 100 mM. ^c Concentración Tritón™ X-100 200 mM.

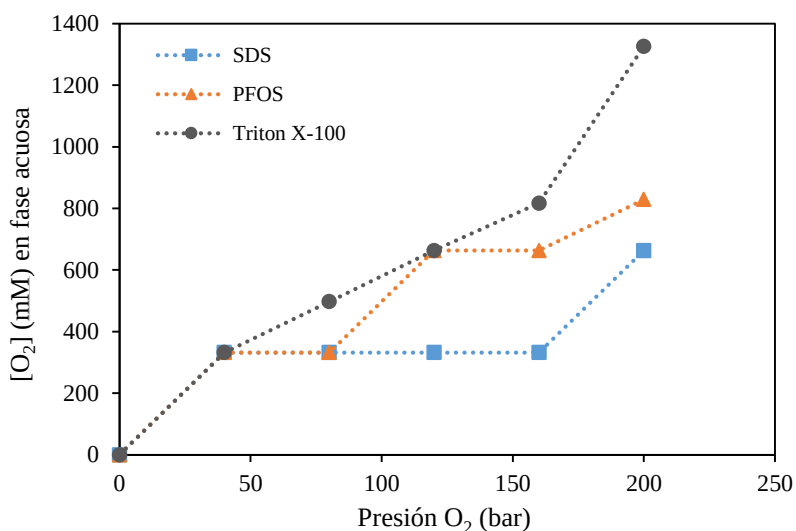


Figura 6. Estudios de solubilidad de O_2 en disoluciones acuosas de diversos surfactantes. Efecto de la presión a una concentración de surfactante constante.

Los experimentos anteriores han permitido alcanzar algunas conclusiones. Así, resulta evidente que la solubilidad del O_2 aumenta en presencia de los surfactantes con respecto a su solubilidad en agua pura, alcanzándose valores máximos a concentraciones de surfactantes en el rango 80-200 mM. Existe

asimismo un efecto de la naturaleza de los surfactantes en la solubilidad de O₂, que se acentúa al aumentar la presión inicial. En los experimentos a 40 bar, la solubilidad del O₂ es similar para los tres surfactantes. Sin embargo, el aumento de presión provoca un comportamiento distinto en cada uno de los casos. Sobre la base de esos resultados, puede afirmarse que el Tritón™ X-100 es el surfactante más eficiente para concentrar O₂: es una disolución de Tritón™ X-100 próxima a los 200 mM la que condujo a los valores máximos de O₂ disuelto en la mezcla surfactante/agua.

Una conclusión adicional hace referencia a la concentración micelar crítica (CMC). Los datos experimentales (Tablas 1 y 2) indican que, en todos los casos, la solubilidad de O₂ alcanzó valores máximos a concentraciones muy superiores a la primera y segunda concentración micelar crítica (CMC) característica de cada uno de los surfactantes (Tabla 25, véase la sección de Materiales y Métodos). Mientras que la primera concentración micelar crítica (CMC₁) indica el valor a partir del cual se forman los agregados micelares de manera espontánea, la segunda concentración micelar crítica (CMC₂) representa los valores a partir del cual se produce un cambio en la estructura de la micela, pasando de ser estructuras esféricas a presentar formas alargadas o elipsoidales.⁶⁴ Parece, como se observa en la gráfica de la Figura 5, que en el caso de surfactantes iónicos como SDS y PFOS, la geometría de los agregados formados no afecta a la solubilidad de O₂ ya que esta permanece constante al alcanzar un valor máximo.⁶⁵ Sin embargo, en el caso del Tritón™ X-100, un surfactante neutro, se puede observar que la solubilidad del oxígeno disminuye a altas concentraciones. Este resultado se puede deber a una menor capacidad de captación de O₂ de las estructuras micelares presentes, más complejas, en la mezcla en esas altas concentraciones de surfactante.

64. Chauhan, S.; Kaur, M.; Rana, D. S.; Chauhan, M. S. *J. Chem. Eng. Data* **2016**, 61, 3770.

65. a) Nissim, R.; Batchelor-McAuley, C.; Campton, R. G. *Chem. Electro. Chem* **2016**, 3, 105. b) Hossain, S.; Sahed, A.; Jahan, N.; Mollah, M. Y. A.; Susan, A. B. H.; Islam, M. *J. Electroanal. Chem.* **2021**, 894, 115361.

2.1.2. Estudios catalíticos de la reacción de oxidación de benceno en condiciones micelares.

Una vez demostrada que la presencia de surfactantes en medios acuosos mejora la solubilidad de O₂, se comenzó el estudio del empleo de vanadio para inducir la hidroxilación del benceno empleando oxígeno molecular en medios micelares.

2.1.2.1. Efecto de la naturaleza de la mezcla surfactante/agua.

Se eligió como primer candidato al complejo acetilacetonato de vanadilo, VO(acac)₂, un compuesto de vanadio (IV) comercialmente disponible y que ha sido ampliamente utilizado como especie activa en numerosos sistemas catalíticos heterogéneos y homogéneos para la reacción de oxidación de benceno en presencia de oxidantes como el H₂O₂ y el O₂.^{33,35,66} Dado que en este proceso se requiere la adición de dos electrones y dos protones por cada molécula de benceno transformada en fenol, se eligió el ácido ascórbico como agente ácido y reductor para tal fin. Los experimentos se realizaron bajo una presión inicial de 40 bar de O₂, ya que en los estudios previos de solubilidad de este gas se observó que los tres surfactantes presentaban un comportamiento similar, en lo que a solubilidad de oxígeno se refiere, a dicha presión.

El experimento catalítico tiene lugar en un reactor capaz de soportar presiones de hasta 300 bar, donde se preparó una disolución acuosa (100 mM) del surfactante en cuestión, antes de añadir el benceno (1 mmol), el ácido ascórbico (1 mmol) y el catalizador (5 mol% respecto al benceno). Tras cerrar el reactor, se introdujo O₂ a una presión de 40 bar de O₂, agitándose a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla se analizó mediante HPLC, detectándose y cuantificándose (mediante curvas de calibración) todos los productos procedentes de la reacción. Este análisis es muy sensible a los

66. a) Hata, E.; Takai, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1994**, 1849. b) Joseph, J. K.; Singhal, S.; Jain, S. L.; Sivakumaran, R.; Kumar, B.; Sain, B. *Catal. Today* **2009**, 141, 211. c) Bao, Y.; Jiang, H.; Xing, W.; Chen, R.; Yiquin, F. *React. Kinet. Mech. Catal.* **2015**, 116, 535.

métodos y detectores empleados, por lo que se realizó un amplio estudio para determinar los mejores métodos para tal fin (véase la sección de Materiales y Métodos).

Tabla 3. Efecto del surfactante en la reacción de oxidación de benceno catalizada por VO(acac)₂.

c1ccccc1 + O_2 $\xrightarrow[\text{Surfactante, H}_2\text{O (10 mL), t.a., 24h}]{\text{VO(acac)}_2, \text{Ácido Ascórbico}}$
Oc1ccccc1 + O=C1C=CC(=O)C=C1 + Oc1ccc(O)cc1 + Oc1ccc(O)c(O)c1

PhOH BQ HQ CA

Ent.	Surfact.	Cat. (mol%)	Rdto. (%) ^a			Select. PhOH (%)
			PhOH	BQ	HQ	
1	-	-	-	-	-	-
2 ^b	-	5	5	2	1	60
3	SDS	5	2	1	-	66
4	DTAC	5	2	2	-	50
5	Tritón™ X-100	5	1	<1	-	61
6	PFOS	5	8	4	2	57
7	PFOS	-	<1	-	1	41

Condiciones de reacción: 1 mmol benceno, 0.05 mmol de VO(acac)₂, 1 mmol de ácido ascórbico, 100 mM de surfactante, 10 mL H₂O, 24 h a 25 °C. ^a Rendimientos cuantificados por HPLC. ^b En este experimento se detectó CA en un 0.3%.

Los resultados obtenidos con este primer grupo de experimentos se muestran en la Tabla 3. Los dos primeros experimentos se realizaron bien en ausencia de vanadio, bien en ausencia de surfactante. Mientras el primero de ellos no condujo a producto alguno derivado de la oxidación del benceno, el segundo originó una mezcla de fenol, benzoquinona e hidroquinona (Tabla 3, entrada 2). A continuación, se realizaron los experimentos con surfactantes añadidos, observándose que el PFOS parece el más adecuado, con diferencia, para llevar a cabo la reacción, ya que en su presencia se generó fenol con un rendimiento del

8%, detectándose como únicos subproductos benzoquinona (4%) e hidroquinona (2%) (entrada 6). Dado que la formación de los dos subproductos tiene lugar por sobreoxidación del fenol, estos valores proporcionan un total del 14% de conversión de benceno, superando los observados en ausencia de surfactante (entrada 2, 8% en total). Como ejemplo representativo del análisis de las mezclas de reacción, la Figura 7 muestra el cromatograma de HPLC correspondiente al experimento de la entrada 6. Además de los productos arriba reseñados, conviene indicar que no se detectaron compuestos biarílicos, típicos de reacciones que tienen lugar mediante procesos radicalarios de tipo Fenton.

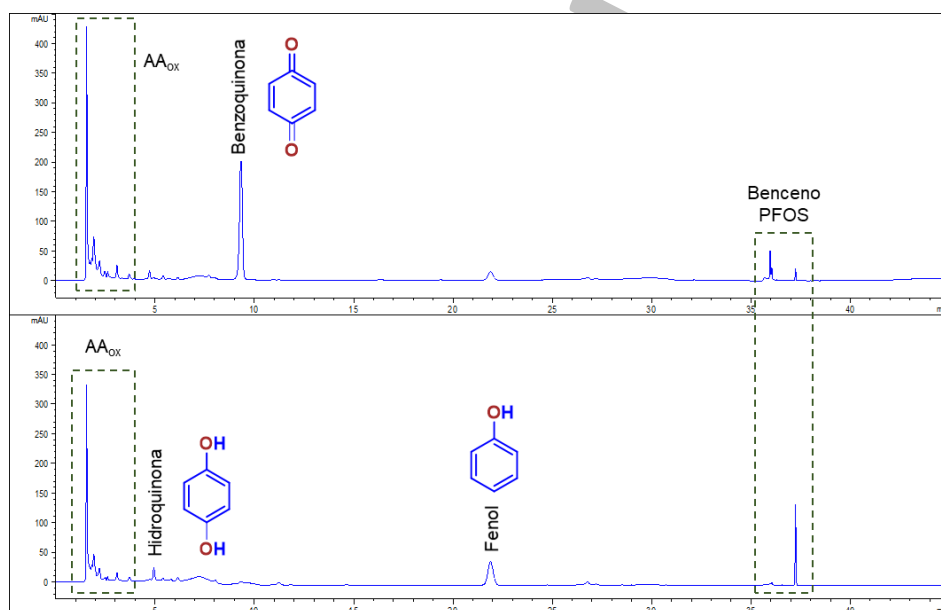
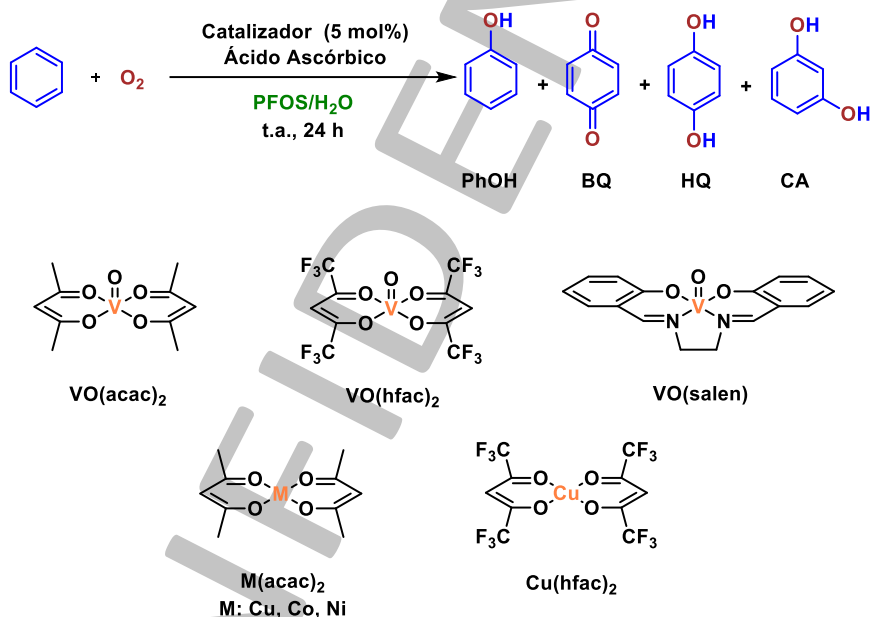


Figura 7. Cromatograma (HPLC) de la reacción de oxidación de benceno con oxígeno en presencia de VO(acac)₂ como catalizador y PFOS (100 mM) como surfactante. Arriba: detector UV a 254 nm. Abajo: detector UV a 275 nm.

Los datos obtenidos apuntan a que la cantidad de oxígeno disuelta en el medio micelar no parece ser crucial en lo que a conversiones de fenol se refiere. Así, el surfactante que mayor cantidad de oxígeno atrapa es el que da menos rendimiento en productos de oxidación. Esto debe relacionarse con la menor capacidad de las micelas generadas por este surfactante para integrar en su interior al catalizador, al benceno y/o al ácido ascórbico

2.1.2.2. Actividad catalítica de distintos centros metálicos.

Tras comprobar que la reacción de oxidación de benceno con oxígeno molecular puede tener lugar en condiciones micelares y demostrar que el PFOS es el surfactante más adecuado para llevarla a cabo, se decidió estudiar la capacidad catalítica de diversos complejos metálicos en dicha transformación. Para este estudio se eligieron diversos complejos basados en V, Cu, Co y Ni con ligandos O,O- y O,N-donadores (Esquema 36), sobre la base de su eficacia para catalizar reacciones de oxidación de enlaces C-H alifáticos y aromáticos, que ha sido descrita previamente.^{66a,67,68,69}



Esquema 36. Reacción de oxidación de benceno usando complejos de V, Cu, Co, Ni como catalizadores en condiciones micelares.

La Tabla 4 muestra los resultados obtenidos empleando las condiciones estándar derivadas del estudio previo de la solubilidad de O₂. Cinco de los

67. Ishii, Y.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Nakayama, K.; Nishiyama, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4520.

68. Chang, J. C.; Labinger, J. A.; Gray, H. B. *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 5927.

69. Kobayashi, H.; Yamanaka, I. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 114.

complejos empleados produjeron fenol, si bien los mejores resultados se obtuvieron con aquellos basados en vanadio (entradas 1-3). El derivado VO(acac)₂ produjo las mejores conversiones, y su derivado fluorado VO(hfacac)₂ condujo a una ligera mejora en la selectividad, aunque con menor conversión. A partir de estos resultados, se decidió continuar el estudio de este nuevo sistema catalítico empleando el complejo de VO(acac)₂ como catalizador modelo.

Tabla 4. Oxidación de benceno en presencia de complejos metálicos bajo condiciones micelares.

Entrada	Catalizador	Rdto. (%) ^a				Select. PhOH (%)
		PhOH	BQ	HQ	CA	
1	VO(acac) ₂	8	4	2	-	57
2	VO(hfac) ₂	7	2	-	-	77
3	VO(salen)	6	2	<1	<1	43
4	Cu(acac) ₂	2	<1	3	-	36
5	Cu(hfac) ₂	-	-	-	-	-
6	Co(acac) ₂	1	2	-	-	33
7	Ni(acac) ₂	-	-	-	-	-

Condiciones de reacción: 1 mmol benceno, 0.05 mmol de catalizador, 1 mmol de ácido ascórbico, 40 bar de O₂, 100 mM de PFOS, 10 mL H₂O, 24 h a 25 °C. ^a Rendimientos cuantificados por HPLC.

2.1.3. Estudio de diferentes variables para la optimización de la reacción catalítica.

Una vez determinados el mejor catalizador (VO(acac)₂) y el mejor surfactante (PFOS) se acometió un estudio de variables en aras de la optimización de las condiciones de reacción. Este estudio afectó (a) al efecto en la reacción de la concentración de surfactante y reductor, (b) al efecto de la concentración de benceno y (c) al efecto de la presión total y el tiempo de reacción.

2.1.3.1. Efecto de la concentración de surfactante y del agente reductor.

Los primeros experimentos se realizaron variando las concentraciones de surfactante y de agente reductor, manteniendo constante la relación C_6H_6 : catalizador. Con una carga catalítica de 5 mol% de $VO(acac)_2$, se usaron 1, 2 ó 3 mmol de ácido ascórbico en presencia de disoluciones acuosas de PFOS con concentraciones cuyos valores se encontraban en el intervalo 10-500 mM. La reacción de oxidación se realizó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de 40 bar de O_2 durante 24 h y la mezcla final fue analizada mediante HPLC. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Efecto de la concentración de surfactante y de ácido ascórbico en la reacción de oxidación de benceno catalizada por $VO(acac)_2$.

Entrada	[PFOS] (mM)	Tiempo (h)	Ác. Ascórbico (mmol)	Rdto. (%) ^a			Select. PhOH (%)
				PhOH	BQ	HQ	
1 ^b	-	24	1	5	2	1	60
2	100	24	1	8	4	2	57
3	10	24	1	7	2	-	78
4	10	24	2	7	-	-	>99
5	10	48	1+1	7	-	-	>99
6	-	24	2	6	<1	-	95
7	100	24	0	-	-	-	-
8	100	24	2	9	-	-	>99
9	100	24	3	9	-	-	>99
10	200	24	2	10	-	-	>99
11	200	24	3	9	-	-	>99
12	200	48	3	9	-	-	>99
13	300	24	2	9	-	-	>99
14	500	24	2	3	-	-	>99

Condiciones de reacción: 1 mmol benceno, 0.05 mmol de $VO(acac)_2$, 10 mL H_2O , 24 h a 25 °C.

^a Rendimientos cuantificados por HPLC. ^b En este experimento se observa la formación de catecol (CA) en un 0.3%.

El experimento realizado en ausencia de PFOS (entrada 1) proporciona una mezcla de fenol, benzoquinona (BQ), hidroquinona (HQ) y catecol (CA) con una

selectividad hacia el fenol del 60%. Asimismo, en las condiciones ya descritas en la Tabla 3, el rendimiento en fenol alcanzó el 8%, con un 4% de BQ y un 2% de HQ, para una selectividad en fenol del 57% (Tabla 5, entrada 2). Con estos valores como referencia, los experimentos realizados empleando una concentración de PFOS de 10 mM (próximo a su CMC) y variando la cantidad de agente reductor presente en la mezcla (Tabla 5, entradas 3-5) demostraron el efecto de ésta en el resultado del proceso. Al bajar la concentración de PFOS se produce una pérdida de eficiencia, aunque es asimismo observable una mejora en la selectividad hacia el fenol, alcanzándose un valor del 78% empleando 1 mmol de ascórbico (entrada 3). El empleo de 2 mmol del reductor no supuso mejora alguna en el rendimiento, pero sí influyó en la selectividad al detectarse fenol como único producto de la reacción (entradas 4 y 5). La adición de los 2 mmol en una porción, o en dos, no supuso efecto alguno.

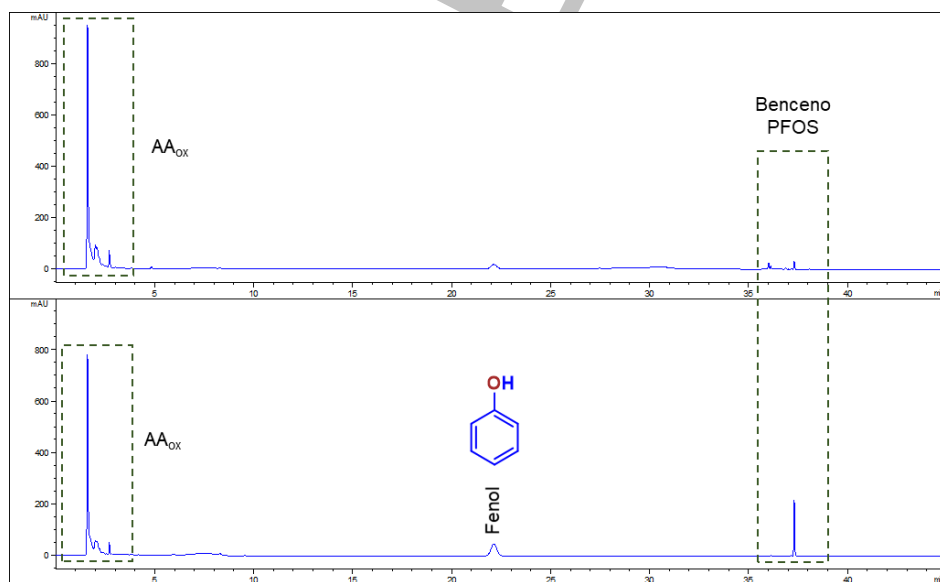


Figura 8. Cromatograma (HPLC) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_2$, 2 mmol de ácido ascórbico y en una disolución de 200 mM de PFOS. Arriba: detector UV a 254 nm. Abajo: detector UV a 275 nm.

Una vez determinada la cantidad necesaria de agente reductor para favorecer la selectividad hacia fenol, se evaluó el efecto de la concentración de PFOS,

variándola entre 100 mM y 500 mM (entradas 8, 10, 13 y 14), lo que condujo a una selectividad completa hacia fenol. Además, el aumento de la cantidad de surfactante se tradujo en una ligera mejora en el rendimiento de la reacción hasta alcanzar el 10% al emplear una concentración de 200 mM de PFOS (entrada 10). La Figura 8 muestra el cromatograma de la mezcla final de esta reacción, en el cual solo se detecta fenol como único producto procedente de la hidroxilación de benceno. Las señales que aparecen a tiempos de retención en torno a 1.5-3.7 min, 36 min y 37 min corresponden a los productos de degradación del agente reductor, al benceno sin reaccionar y al PFOS, respectivamente. Estos resultados fueron corroborados mediante RMN de ^1H . Para este estudio, la fase orgánica de la mezcla de reacción fue extraída con acetato de etilo, secada con MgSO_4 , y llevada a sequedad a presión reducida, analizándose el residuo mediante RMN. La Figura 9a muestra el espectro obtenido, en el que se observaron únicamente las señales características de fenol (doblete a 6.8 ppm, tripletes a 6.93 y 7.2 ppm) en la zona aromática.

El posterior incremento de la cantidad de ascórbico en el medio de reacción no condujo a una mejora en los resultados (entradas 9, 11 y 12). Finalmente, el aumento de la cantidad de surfactante en el medio de reacción hasta una concentración de 500 mM supuso una pérdida significativa de rendimiento, que bajó hasta el 3% (entrada 14). Estos resultados sugieren que, a altas concentraciones de surfactante, tiene lugar la formación de estructuras supramoleculares con una baja capacidad para acomodar los reactivos y el catalizador en su interior.

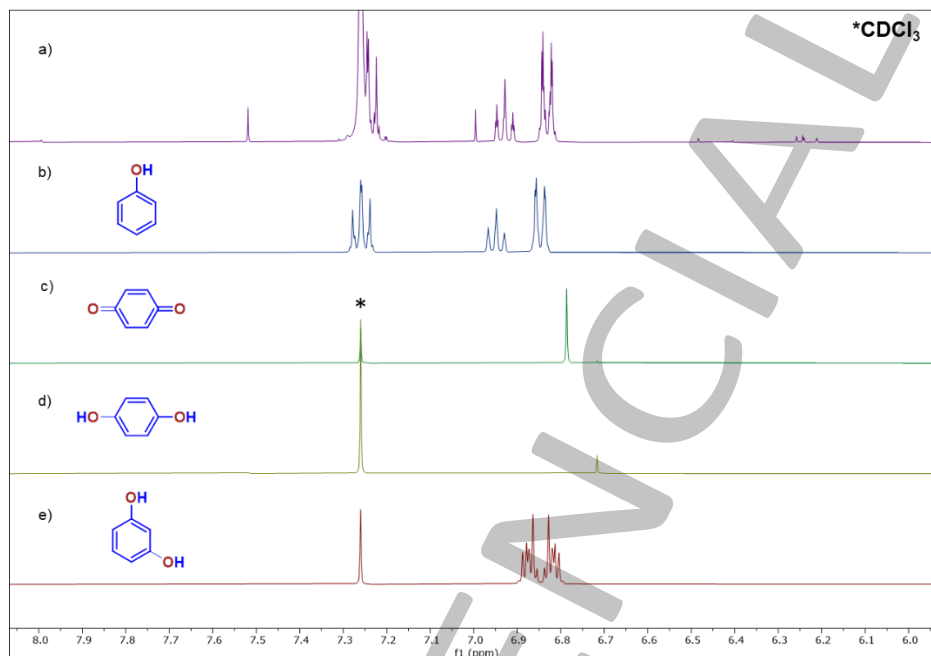
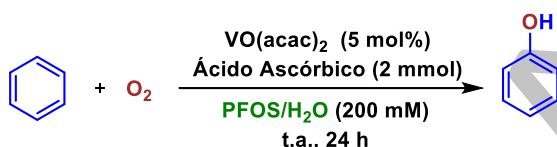


Figura 9. Espectros de RMN de ^1H (400 Hz, CDCl_3) del a) crudo de la reacción de oxidación de benceno en presencia de 5 mol% de catalizador y 2 mmol de ácido ascórbico, en una disolución de 200 mM de PFOS; b) Patrón de fenol; c) Patrón de benzoquinona; d) Patrón de hidroquinona; e) Patrón de catecol.

2.1.3.2. Efecto de la concentración de benceno.

Una vez optimizadas las concentraciones de surfactante y de agente reductor, se evaluó el efecto de la concentración de benceno en la mezcla de reacción. En esta nueva serie de experimentos, la reacción de oxidación de benceno se llevó a cabo a temperatura ambiente bajo una presión de oxígeno de 40 bar, 5 mol% de catalizador, 2 mmol de ácido ascórbico y 200 mM de surfactante en presencia de una cantidad de sustrato que varió entre 1-10 mmol. Los resultados de este estudio mostraron que el aumento de la cantidad de benceno presente en el experimento no generaba ninguna mejora (Tabla 6).

Tabla 6. Efecto de la concentración de benceno en la reacción de oxidación de benceno a temperatura ambiente catalizada por VO(acac)₂.



Entrada	C ₆ H ₆ (mmol)	Rdto. (%) ^a		
		PhOH	BQ	HQ
1	1	10	-	-
2	3	4	-	-
3	5	2	-	-
4	10	1	-	-

Condiciones de reacción: 1 mmol benceno, 2 mmol ácido ascórbico, 0.05 mmol de VO(acac)₂, 200 mM PFOS, 10 mL H₂O, 40 bar de O₂, 24 h a 25 °C. ^aRendimientos cuantificados por HPLC.

2.1.3.3. Efecto de la presión y el tiempo de reacción.

El estudio de variables continuó evaluando los efectos de la presión y del tiempo de reacción en esta transformación.

Los mejores resultados obtenidos hasta el momento son los que aparecen en la Tabla 7, entrada 6, con un 10% de fenol y una selectividad del >99% bajo 40 bar de oxígeno. Los experimentos realizados variando la presión de oxígeno entre 2 y 40 bares mostraron que el descenso de la misma supone una pérdida de selectividad en todos los casos, al observarse la aparición de productos de sobreoxidación. No obstante, es destacable el resultado obtenido al emplear 5 bar (entrada 3), donde se obtiene una mejora en la conversión, hasta 12% (9% de fenol y 3% de HQ). La disminución del rendimiento a presiones mayores debe achacarse a una mayor velocidad de degradación de los productos de oxidación.

Tabla 7. Efecto de la presión y tiempo de reacción en la oxidación de benceno en condiciones micelares.

Entrada	Tiempo (h)	Presión (bar)	Rdto. (%) ^a		
			PhOH	BQ	HQ
1	24	2	-	-	-
2	72	2	5	-	-
3	24	5	9	-	3
4	24	10	7	-	1
5	24	25	7	-	1
6	24	40	10	-	-
7	6	40	5	-	<1
8	48	40	11	<1	-
9	72	40	9	-	-

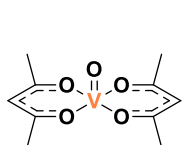
Condiciones de reacción: 1 mmol benceno, 2 mmol ácido ascórbico, 0.05 mmol de VO(acac)₂, 200 mM PFOS, 10 mL H₂O, 25 °C. ^a Rendimientos cuantificados por HPLC.

En lo que se refiere al tiempo de reacción, los experimentos realizados indican que su aumento hasta 48 h solo supone un leve incremento en la cantidad de fenol (11%), así como un 1% de BQ. El empleo de 72 h, por el contrario, origina una disminución del rendimiento en fenol, probablemente debido a degradaciones oxidativas. Estos datos sugieren emplear 24 h como el tiempo óptimo de reacción.

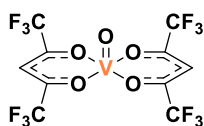
2.1.4. Estudio de la actividad catalítica de distintos complejos de vanadio.

Una vez conocidas las condiciones óptimas para llevar a cabo la reacción de oxidación de benceno con VO(acac)₂ como catalizador bajo condiciones micelares, se decidió evaluar la capacidad catalítica de otras sales y complejos de vanadio (III), (IV) y (V) con ligandos O,O-, O,N- y N,N-donadores (Figura 10) con el fin de mejorar los rendimientos alcanzados y la capacidad catalítica del sistema bajo las condiciones ya descritas.

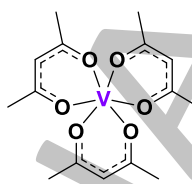
Complejos de Vanadio con ligandos O,O-donadores



VO(acac)₂

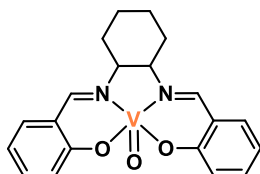


VO(hfac)₂

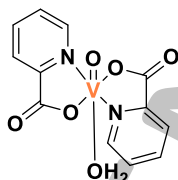


V(acac)₃

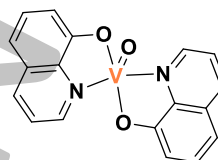
Complejos de Vanadio con ligandos O,N-donadores



VO(salen)

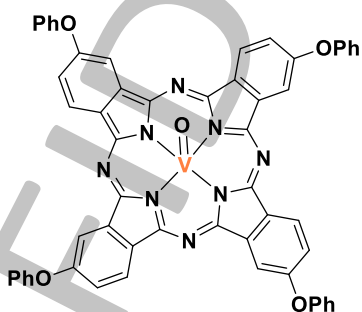


VO(pic)₂ · H₂O



VO(Q)₂

Complejo de Vanadio con ligandos N,N-donadores



VOPc

Figura 10. Complejos de vanadio empleados en el estudio catalítico.

La Tabla 8 recoge los resultados obtenidos en esta exploración de potenciales catalizadores. Se pudo observar que, en presencia de todas las especies, exceptuando el caso del complejo VOPc (entrada 9), se observaron selectividades del 99%. Sin embargo, ninguno de los complejos utilizados logró mejorar los resultados alcanzados empleando VO(acac)₂ como catalizador. Cabe señalar que, al aumentar la carga de catalizador al 10%, se detectó una pequeña pérdida de eficiencia (entrada 2).

Tabla 8. Estudio de la capacidad catalítica de diversos complejos de vanadio en la reacción de oxidación de benceno.

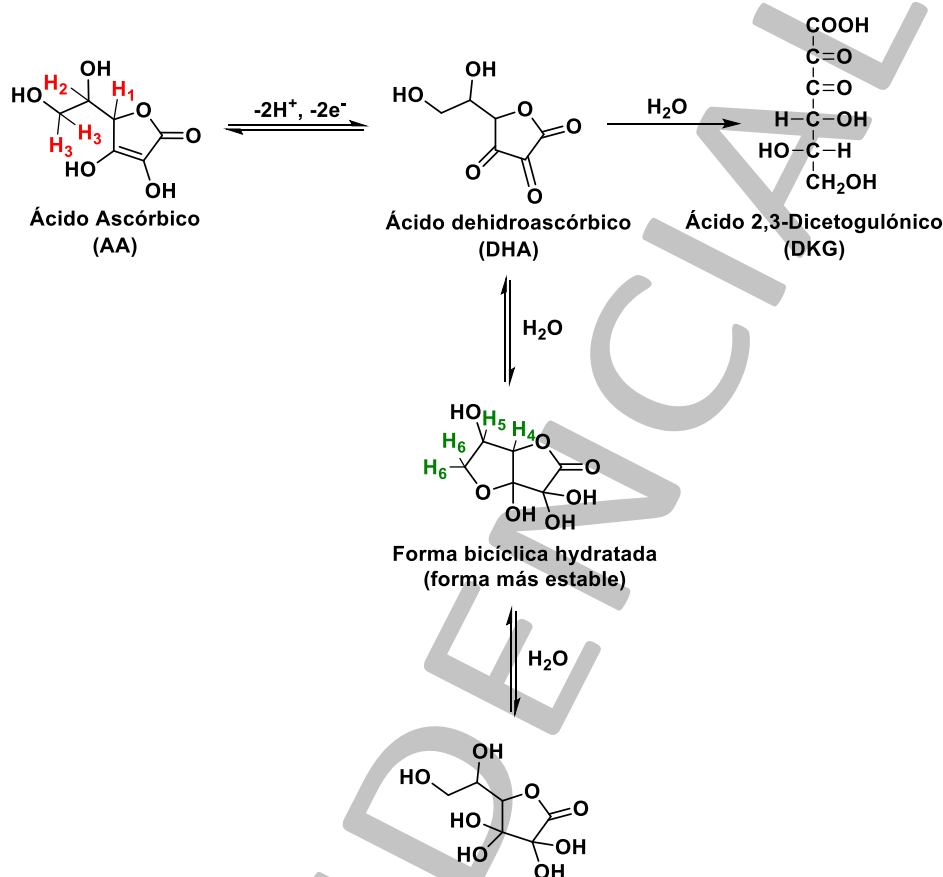
Entrada	Catalizador	Cat. mol (%)	Rdto. (%) ^a				Select. (%)
			PhOH	BQ	HQ	CA	
1	VO(acac) ₂	5	10	-	-	-	>99%
2	VO(acac) ₂	10	8	-	-	-	>99%
3	V(acac) ₃	5	4	-	-	-	>99%
4	VO ₃ NH ₄	5	6	-	-	-	>99%
5	VO(hfac) ₂	5	8	-	-	-	>99%
6	VOSalhd	5	-	-	-	-	>99%
7	VO(pic) ₂ ·H ₂ O	5	7	-	-	-	>99%
8	VOQ ₂	5	4	-	-	-	>99%
9	VOPc	5	1	<1	1	-	40%

Condiciones de reacción: 1 mmol benceno, 2 mmol ácido ascórbico, 200 mM PFOS, 10 mL de H₂O, 24 h a 25 °C. ^a Rendimientos confirmados por HPLC.

2.1.5. Estudio de la naturaleza del agente reductor y de la presencia de aditivos en la reacción de oxidación de benceno.

2.1.5.1. Ácido ascórbico como agente reductor.

Con el objetivo de seguir mejorando los resultados descritos en los apartados anteriores para la reacción de oxidación de benceno, se realizaron algunos experimentos centrados en el papel del ácido ascórbico en el sistema, estudiando las especies derivadas del mismo cuando se somete a sus disoluciones acuosas a las condiciones de reacción.



Esquema 37. Ruta de oxidación del ácido ascórbico.

Para este estudio se emplearon presiones de oxígeno de 40 y 6 bares durante 24 h. Tras dicho tiempo de reacción, se analizaron alícuotas de las diferentes mezclas de reacción mediante RMN de ^1H empleando capilares de C_6D_6 . En todos los casos, se observó una degradación del agente reductor hacia diversas especies oxidadas, como se muestra en la Figura 11. En este espectro se pueden apreciar las señales características de la forma oxidada del ácido ascórbico, el ácido dehidroascórbico (DHA) en su especie hemiacetalica, a 4.17, 4.28, y 4.6 ppm. También se pudieron observar las señales correspondientes al ácido 2,3-dicetogulónico, el cual procede de la hidrólisis y posterior apertura irreversible del anillo de DHA (Esquema 37).⁷⁰ Estos experimentos demuestran que bajo las

70. Bode, A.; Cunningham, L.; Rose, R. *Clin. Chem.* **1990**, 36, 1807.

condiciones de reacción, una parte del ácido ascórbico se degrada, lo que impide que el rendimiento de fenol pueda aumentar. Por otro lado, conviene recordar que tanto el ácido ascórbico como su especie oxidada, el ácido dehidroascórbico, pueden actuar como ligandos y coordinarse al centro metálico dando lugar a complejos ⁷¹ que pudieran disminuir la concentración de la especie catalíticamente activa del proceso.

Una vez detectada la degradación del ácido ascórbico, se evaluó el efecto del pH del medio de reacción en dicho proceso.⁷² Para ello se emplearon diferentes disoluciones tampón de concentración 1M de fosfato (pH 5.6 ó 7) o acetato (pH = 3.5) bajo una presión de 6 o de 40 bar durante 24 h. Solo se detectó una cierta inhibición de la oxidación del ácido ascórbico cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de una disolución tampón fosfato con un pH igual a 5.6 (Figura 12). El espectro de RMN de ¹H obtenido (Figura 12b) mostró las señales correspondientes al ácido ascórbico (multiplete a 3.8 ppm y triplete a 4.1 ppm), como evidencia de que, tras 24 h de reacción, el ácido ascórbico continuaba siendo el producto mayoritario en la mezcla.

A partir estos resultados, se decidió explorar el comportamiento del sistema catalítico de oxidación de benceno en presencia de diferentes surfactantes y de dichas disoluciones tampón como medio de reacción (Tabla 9). Los mejores resultados se obtuvieron con PFOS como surfactante y en ausencia de la disolución tampón (entrada 4) y en presencia de la disolución acetato/acético como medio de reacción (entradas 7 y 8), rubricando la necesidad de un pH ácido.

71. a) Justino, L. L. G.; Ramos, M. L.; Caldeira, M. M.; Gil, V. M. S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1617. b) Ferrer, E. G.; Williams, P. A. M.; Baran, E. J. *Zeitschrift fuer Naturforschung B* **1998**, 53, 256.

72. a) Cigić, B.; Wechtersbach, L. J. *Biochem. Biophys. Methods* **2007**, 70, 767. b) Hoygaard, A.; Rasmussen, H. W. *Nature* **1938**, 142, 293.

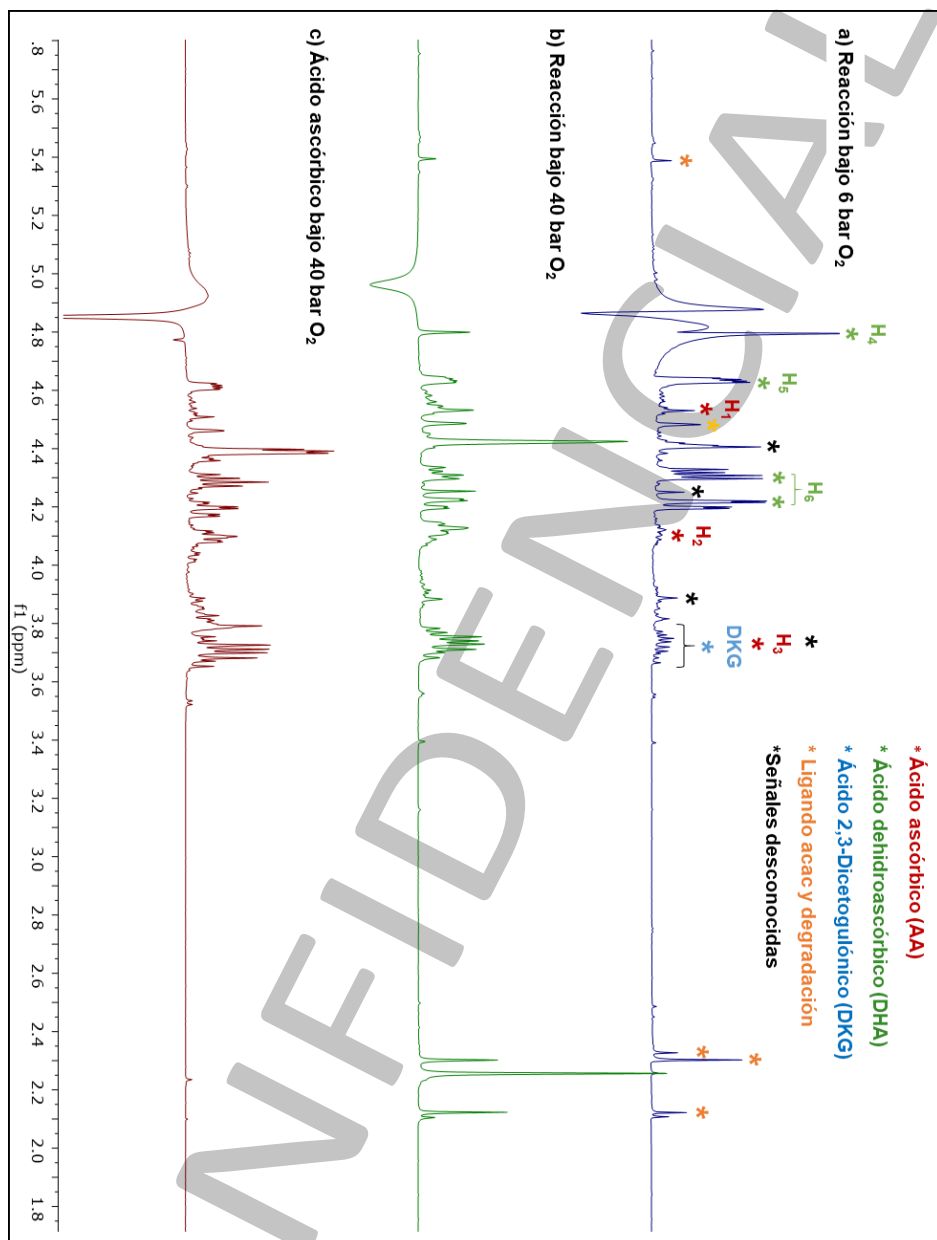


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (400 Hz, C_6D_6) de la mezcla de reacción de oxidación de benceno en presencia de 5 mol% de catalizador y 2 mmol de ácido ascórbico; a) bajo 6 bar de O_2 ; b) bajo 40 bar de O_2 ; c) Reacción de oxidación de 2 mmol de ácido ascórbico bajo 40 bar de O_2 .

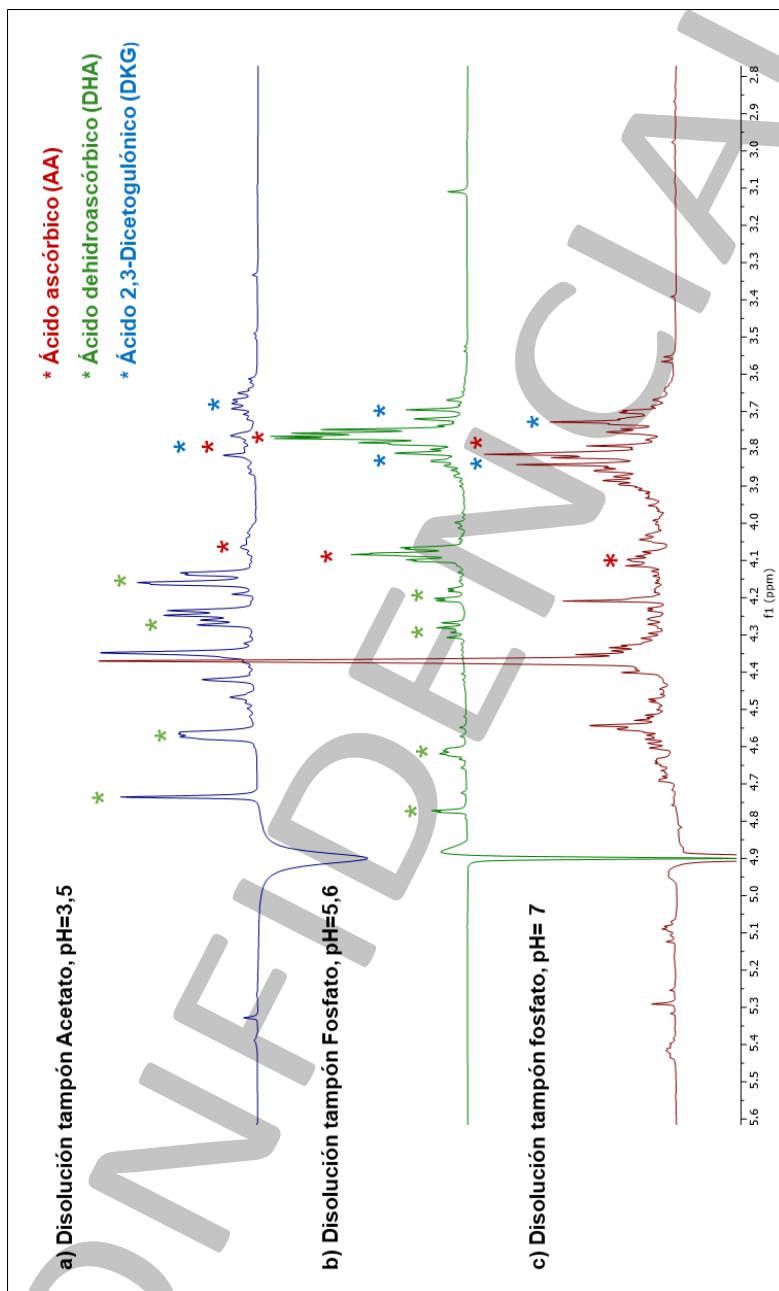
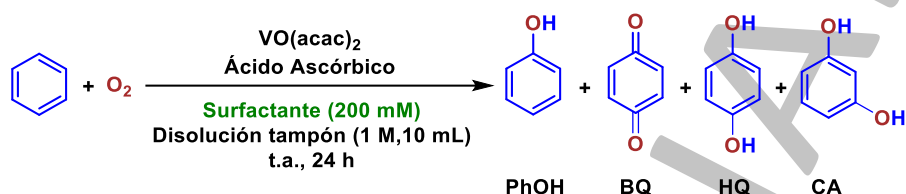


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (400 Hz, C_6D_6) de la mezcla de la reacción de oxidación de ácido ascórbico en presencia de; a) disolución tampón n-acetato (1M, pH = 3.5); b) disolución tampón fosfato (1 M, pH = 5.6); c) disolución tampón fosfato (1 M, pH = 7).

Tabla 9. Reacción de oxidación de benceno con oxígeno molecular bajo condiciones micelares empleando una disolución tampón como medio de reacción.



Entrada	Disol. tampón	pH	Presión (bar)	Surfact.	Rdto. (%) ^a			
					PhOH	BQ	HQ	CA
1	-	-	6	SDS	2	-	1	-
				CTAB	3	-	-	-
				PFOS	8	-	1	-
2	-	-	40	SDS	3	-	-	-
				CTAB	1	-	-	-
				PFOS	10	-	-	-
3	NaH ₂ PO ₄ / Na ₂ HPO ₄	5.6	6	SDS	-	-	-	-
				CTAB	-	-	-	-
				PFOS	<1	-	1	-
4	NaH ₂ PO ₄ / Na ₂ HPO ₄	5.6	40	SDS	-	-	-	-
				CTAB	-	-	-	-
				PFOS	2	-	2	-
5	NaH ₂ PO ₄ / Na ₂ HPO ₄	7	6	SDS	-	-	-	-
				CTAB	-	-	-	-
				PFOS	2	<1	<1	<1
6	NaH ₂ PO ₄ / Na ₂ HPO ₄	7	40	SDS	-	-	-	-
				CTAB	-	-	-	-
				PFOS	4	-	1	-
7	AcOH/ AcONa	3.5	40	SDS	4	-	-	-
				CTAB	3	-	-	-
				PFOS	9	-	-	-
8	AcOH/ AcONa	3.5	6	SDS	3	-	1	-
				CTAB	2	-	1	-
				PFOS	9	-	6	-

Condiciones de reacción: 1 mmol benceno, 2 mmol ácido ascórbico, 200 mM surfactante, 10 mL de H₂O, 24 h a 25 °C. ^a Rendimientos cuantificados por HPLC.

2.1.5.2. Evaluación de otros agentes reductores distintos al ácido ascórbico.

Dada la inestabilidad del ácido ascórbico en el medio de reacción, se probaron otros agentes reductores que suelen emplearse a nivel industrial, como Zn(0), Na₂SO₃, NaHSO₃, así como diversas sales de Fe(II). También se probaron el ácido oxálico y la trifenilfosfina (Tabla 10).

Tabla 10. Estudio de diversos agentes reductores para la reacción de oxidación de benceno.

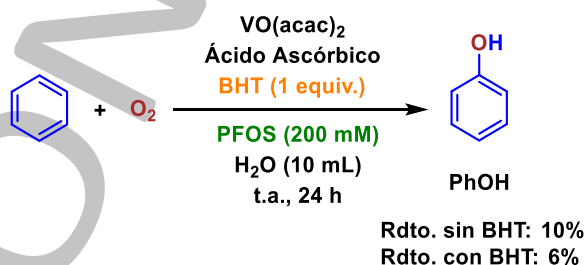
Entrada	Agentes reductores	Disol. tampón	Rdto. (%) ^a			
			PhOH	BQ	HQ	CA
1	Ácido ascórbico	-	10	-	-	-
2	Ácido oxálico	-	-	-	-	-
3	PPh ₃	-	1	-	-	-
4	PPh ₃ /AcOH	-	2	-	-	-
5	Zn	-	1	-	-	-
6	FeSO ₄	-	6	-	-	-
7	Na ₂ SO ₃	-	1	-	-	-
8	NaHSO ₃	-	1	-	-	-
9	Zn	AcOH/AcONa	1	-	-	-
10	Na ₂ SO ₃	AcOH/AcONa	5	-	-	-
11	NaHSO ₃	AcOH/AcONa	-	-	-	-
12	FeSO ₄	AcOH/AcONa	-	-	-	-
13	FeCl ₂	AcOH/AcONa	4	-	-	-

Condiciones de reacción: 1 mmol benceno, 2 mmol agente reductor, 200 mM PFOS, 10 mL de H₂O o disolución tampón acetato (0.5 M, pH= 3.5), 24 h a 25 °C. ^a Rendimientos cuantificados por HPLC.

En una primera serie de experimentos se evaluaron los reductores mencionados (2 mmol), empleando una disolución acuosa de PFOS con una concentración de 200 mM como medio de reacción. Como se muestra en las entradas 2-8 de la Tabla 10, en ningún caso se mejoró el resultado obtenido al emplear ácido ascórbico como agente reductor (entrada 1). Cabe señalar que en presencia de FeSO_4 la reacción tuvo lugar con un rendimiento del 6% en fenol. Posteriormente, en una segunda serie de pruebas se fijó el pH en 3.5, un valor similar al del ácido ascórbico, con el objeto de evaluar el comportamiento de los diversos agentes reductores utilizados previamente, en medio ácido. Tal y como se observa en las entradas 10 y 13 de la Tabla 10, la reacción de oxidación solo tuvo lugar cuando se emplearon como agentes reductores el Na_2SO_3 y el FeCl_2 , obteniéndose fenol con un rendimiento del 5 y 4% respectivamente.

2.1.5.3. Adición de un inhibidor radicalario.

La formación de intermediarios radicalarios en los procesos de oxidación es bien conocido, siendo el proceso Fenton uno de los sistemas más comunes que transcurre a través de estas especies. Para evaluar si en el sistema que aquí se desarrolla se forman especies radicalarias durante la reacción, se añadió el inhibidor radicalario 2,6-di-terc-butil-*p*-cresol (BHT) a la mezcla de reacción, una cantidad equimolar con respecto al benceno. Ello condujo a una disminución de la cantidad de fenol obtenida, que bajó desde un 10% al 6%, lo que sugiere la formación de radicales durante el proceso de oxidación (Esquema 38).



Esquema 38. Reacción de oxidación de benceno mediante catálisis micelar en presencia de BHT.

2.2. Oxidación directa de benceno a fenol usando aire como oxidante.

Tras los estudios de optimización anteriores, se procedió al uso de aire en lugar de oxígeno puro, ya que en un posible uso industrial el empleo de aire es más práctico y menos costoso.

2.2.1. Estudio de la solubilidad de aire en una mezcla surfactante/agua.

Al igual que se hizo al comienzo de esta *Tesis Doctoral*, se procedió a evaluar la capacidad de las diferentes disoluciones de surfactante para atrapar aire en las micelas. En este conjunto de experimentos se emplearon como surfactantes: SDS, PFOS, DTAC y Tritón™ X-100. En un primer conjunto de pruebas, se estimó la dependencia de la solubilidad del aire en función de la concentración del surfactante (Figura 13), empleando la misma metodología: una concentración de surfactante variable se expuso a una presión fija de 200 bar de aire (presión máxima disponible) durante 10 minutos. A continuación, se midió el descenso de la presión, el cual se correlacionó con la cantidad de aire disuelta en la fase líquida. La Tabla 11 muestra los valores obtenidos en los experimentos anteriores, que se representan gráficamente en la Figura 13.

Tabla 11. Estudio de la solubilidad del aire a diferentes concentraciones de surfactante.

Entrada	[Surfact.] (mM)	[Aire] SDS (mM)	[Aire] PFOS (mM)	[Aire] Tritón™ X-100 (mM)	[Aire] DTAC (mM)
1	0	332	332	332	332
2	20	332	332	497	332
3	40	332	497	497	497
4	100	497	497	663	663
5	200	663	663	663	497
6	300	663	663	663	497
7	500	332	332	497	332

Condiciones generales: 200 bar de Aire, 20 mL de H₂O, 10 min a 25 °C.

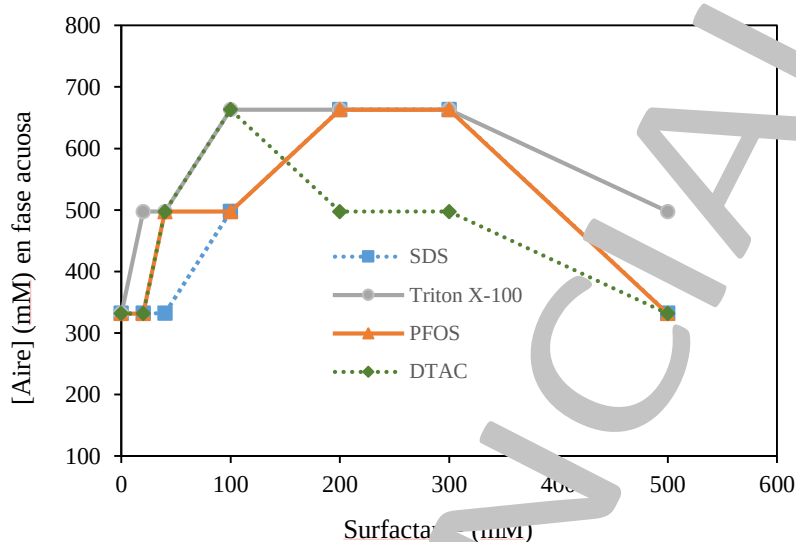


Figura 13. Estudios de solubilidad de aire en disoluciones acuosas de diversos surfactantes. Efecto de la concentración de surfactante a una presión constante de aire (200 bar).

Tabla 12. Estudio de la solubilidad de aire a una concentración constante de surfactante.

Entrada	P Aire (bar)	[Aire] SDS (mM) ^a	[Aire] PFOS (mM) ^b	[Aire] Tritón™ X-100 (mM) ^c	[Aire] DTAC (mM) ^d
1	0	0	0	0	0
2	24	166	166	166	166
3	48	332	332	332	166
4	73	332	332	497	332
5	100	497	498	497	332
6	151	663	498	663	663
7	190	663	663	663	663

Condiciones generales: 20 mL de H₂O, 10 min a 25 °C. ^a Concentración de SDS 200 mM.

^b Concentración de PFOS 200 mM. ^c Concentración Tritón™ X-100 100 mM. ^d Concentración de DTAC 100 mM.

Un segundo estudio se realizó variando la presión inicial sobre una disolución de surfactante a concentración constante. La presión de aire utilizada en estos experimentos fue desde los 25 a los 200 bares y la concentración de surfactante elegida fue aquella en la que se había conseguido la máxima solubilidad de aire en los experimentos previos ($[\text{SDS}] = 200 \text{ mM}$; $[\text{PFOS}] = 200 \text{ mM}$; $[\text{Tritón}^{\text{TM}} \text{ X-100}] = 100 \text{ mM}$; $[\text{DTAC}] = 100 \text{ mM}$). Los resultados obtenidos aparecen en la Tabla 12 y en la Figura 14.

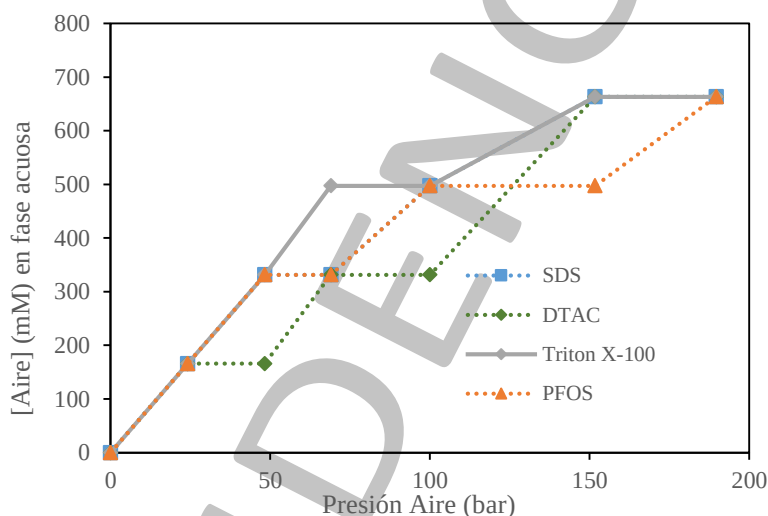


Figura 14. Estudios de solubilidad de aire en disoluciones acuosas de diversos surfactantes. Efecto de la presión a una concentración de surfactante constante.

Estas pruebas mostraron que la solubilidad del aire también aumentaba en presencia de los surfactantes con respecto a su solubilidad en agua, alcanzándose valores máximos a concentraciones entre los 100-300 mM, concentraciones muy superiores a las CMC de los surfactantes (Tabla 25, véase la sección de Materiales y Métodos). Además, se observó que la naturaleza de los surfactantes tenía una cierta influencia en el grado de solubilidad. Se pudo comprobar que, a diferencia de las pruebas realizadas en presencia de oxígeno puro, al alcanzar una concentración de 500 mM de surfactante, se producía un descenso significativo de la solubilidad del aire en la mezcla. Esto nos sugiere que, a altas concentraciones de estos surfactantes, el medio de reacción se puede estar

saturando debido a la presencia de estructuras supramoleculares con una baja capacidad de captación del aire. También, se pudo detectar que al modificar la presión total del sistema cada uno de los surfactantes mostró un comportamiento distinto (Figura 14).

2.2.2. Estudios catalíticos de la reacción de oxidación de benceno con aire en medios micelares.

Una vez demostrado el incremento de la solubilidad del aire en la mezcla surfactante-agua con respecto a la del agua pura, se llevaron a cabo los experimentos catalíticos de oxidación de benceno con aire en medios micelares. Dado que el $\text{VO}(\text{acac})_2$ ha sido el mejor catalizador encontrado en los apartados anteriores, se usó en esta nueva serie de experimentos bajo una presión de aire de 75 bares. Este valor de presión parece afectar a todos los surfactantes por igual, proporcionando un grado de solubilidad del aire intermedio en todos ellos.

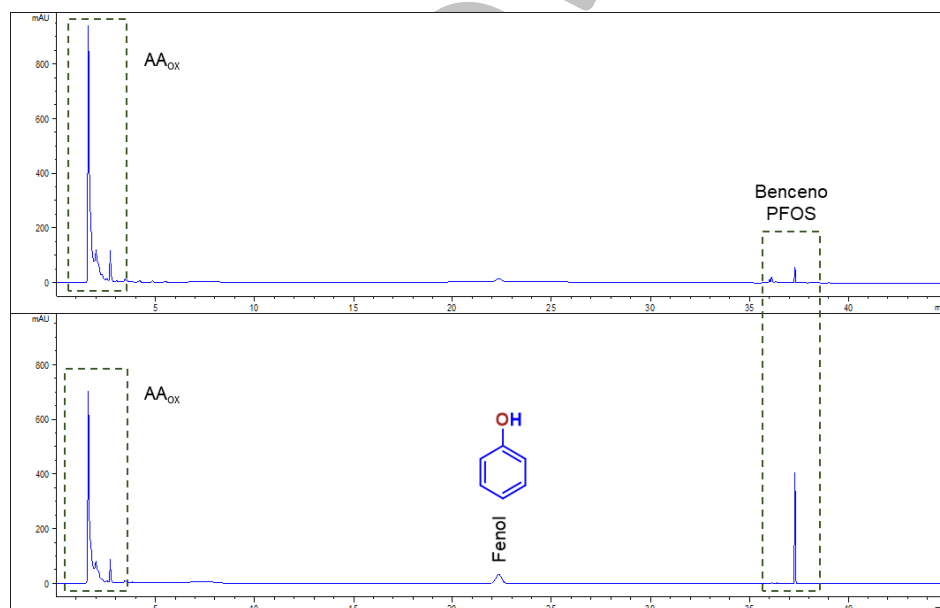


Figura 15. Cromatograma (HPLC) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_2$, 2 mmol de ácido ascórbico y en una disolución 300 mM de PFOS, bajo una presión de 75 bar de aire durante 24 h. Arriba: detector UV a 254 nm. Abajo: detector UV a 275 nm.

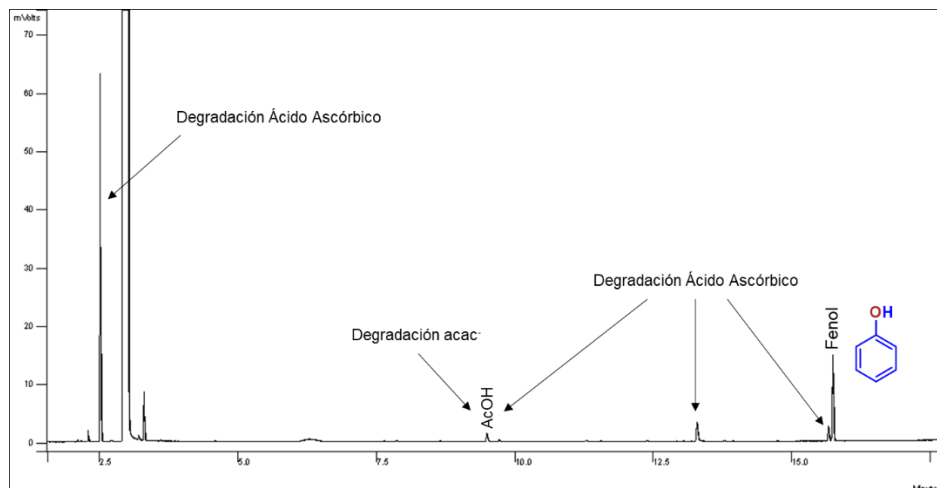
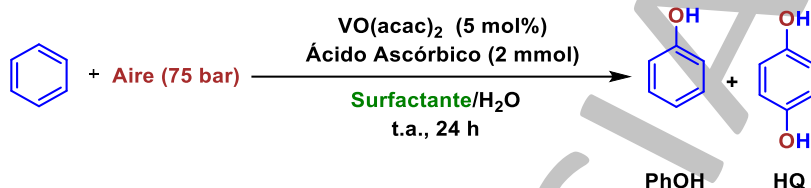


Figura 16. Cromatograma (CG) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_2$, 2 mmol de ácido ascórbico y una disolución 300 mM de PFOS bajo una presión de 75 bar de aire durante 24 h.

La metodología empleada en este conjunto de pruebas fue similar a la anterior. La reacción de hidroxilación de benceno a fenol con aire se realizó en un reactor de alta presión donde se disolvió un 5 mol% de catalizador, 2 mmol de ácido ascórbico y 1 mmol de benceno en disoluciones acuosas de los diferentes surfactantes de concentraciones entre 200-300 mM. Seguidamente, el reactor fue presurizado con 75 bar de aire y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla se investigó por HPLC y CG (Figuras 15 y 16), detectándose y cuantificándose todos los productos procedentes de la oxidación de benceno (Tabla 13).

Los resultados de estos estudios determinaron que el PFOS, de nuevo, es el surfactante más adecuado para llevar a cabo la reacción de oxidación de benceno, ya que en su presencia se generó fenol con un rendimiento máximo del 10 y 12%, al emplearse concentraciones de 200 y 300 mM respectivamente, sin detectarse productos procedentes de la sobreoxidación (entradas 2 y 7), como se puede observar en las Figuras 15 y 16.

Tabla 13. Efecto de la naturaleza del surfactante en la reacción de oxidación de benceno con aire a temperatura ambiente catalizada por VO(acac)₂.



Entrada	Surfact.	[Surfact.] (mM)	Rdto. (%)	
			PhOH ^a	HQ ^b
1	-	-	6	-
2	PFOS	200	10	-
3	SDS	200	8	-
4	CTAB	200	4	<1
5	DTAC	200	5	-
6	Tritón™ X-100	200	5	-
7	PFOS	300	12	-
8	SDS	300	7	-
9	CTAB	300	2	<1
10	DTAC	300	2	<1
11	Tritón™ X-100	300	2	<1

Condiciones de Reacción: 1 mmol benceno, 2 mmol ácido ascórbico, 200 mM PFOS, 75 bar de aire, 10 mL de H₂O, 24 h a 25 °C. ^a Rendimientos cuantificados por CG. ^b Los productos de sobreoxidación se cuantificaron por HPLC.

En el cromatograma de gases (Figura 16) se observa una señal a un tiempo de retención próximo a 10 min, que corresponde a ácido acético, el cual pudiera provenir de la degradación del ácido ascórbico o del catalizador. Esto nos indica que durante la reacción catalítica se puede estar produciendo una sobreoxidación del ácido ascórbico o la descoordinación de los ligandos acetilacetato del

centro metálico y su posterior degradación, lo que provocaría una desactivación del catalizador. A su vez, a 13 min y 15.6 min también aparecen dos señales que correspondientes a la degradación del ácido ascórbico. Bajo estas nuevas condiciones se mejoraron significativamente los resultados obtenidos al emplear oxígeno puro (Tablas 3 y 5), aunque, en el caso de los surfactantes catiónicos (CTAB y DTAC) y neutro (TritónTM X-100), de nuevo se observó una cierta inhibición de la reacción de oxidación.

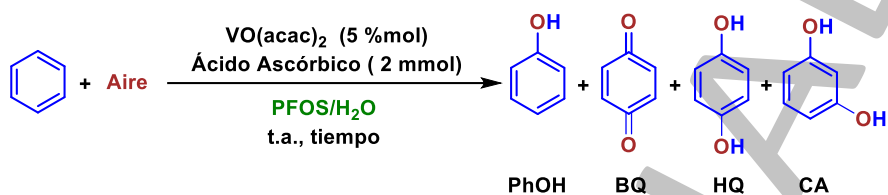
2.2.3. Optimización de la reacción catalítica.

Tras verificar que la reacción de oxidación de benceno a fenol tiene lugar empleando aire como oxidante, generando fenol selectivamente y con buenos rendimientos, se procedió a un ajuste de las variables de reacción en aras a una optimización de las conversiones. Estas variables son las siguientes: (a) la concentración de surfactante y la presión, (b) el tiempo de reacción, (c) la relación N_2/O_2 y (d) la naturaleza del catalizador.

2.2.3.1. Efecto de la concentración de surfactante y de la presión.

La reacción de oxidación de benceno fue llevada a cabo usando $VO(acac)_2$ como catalizador y ácido ascórbico como agente reductor en presencia de una determinada concentración de PFOS, que varió desde los 200-300 mM, a temperatura ambiente durante 24 h, y una presión de aire que osciló entre 50 bar y 100 bar. Los resultados que se recogen en la Tabla 14 (entradas 1-7) muestran que el incremento de la concentración de PFOS desde un valor de 200 a 300 mM, condujo a un aumento de la eficiencia de la reacción. Por otro lado, el incremento de la presión desde un valor de 50 bar hasta los 75 bar, también supuso un incremento en el rendimiento de la reacción, alcanzándose un 13%, con una selectividad >99% en una disolución 300 mM de surfactante. Sin embargo, el aumento de la presión hasta un valor de 100 bares se tradujo en un descenso significativo de la eficiencia de la reacción (entradas 3 y 7).

Tabla 14. Estudio de las condiciones de reacción.



Entrada	[Surfact.] (mM)	P _T (P _{O2}) (bar)	Tiempo (h)	Rdto. (%)			
				PhOH ^a	BQ ^b	HQ ^b	CA ^b
1	200	50 (10.5)	24	9	-	-	-
2	200	75 (15.75)	24	10	-	-	-
3	200	100 (21)	24	6	-	1	-
4	300	50 (10.5)	24	10	-	1	-
5	300	50 (10.5)	24	12	-	-	-
6	300	75 (15.75)	24	12	-	-	-
7	300	100 (21)	24	9	-	1	-
8	300	75 (15.75)	12	14	-	-	-
9	-	75 (15.75)	12	7	-	-	-
10	300	75 (15.75)	8	11	-	-	-
11	300	75 (15.75)	6	10	-	-	-

Condiciones de Reacción: 1 mmol benceno, 2 mmol agente reductor, 10 mL de H₂O, 25 °C.

^a Rendimientos cuantificados por CG. ^b Los productos de sobreoxidación se cuantificaron por HPLC.

2.2.3.2. Efecto del tiempo de reacción.

A partir de los resultados anteriores, tomando 75 bar de aire como presión total, se varió el tiempo de reacción desde 6 a 24 h. Como se muestra en la entrada 8 de la Tabla 14, la reducción del tiempo de reacción hasta unas 12 h se tradujo en un incremento del rendimiento de fenol hasta un 14%, con una selectividad >99%, siendo este el mejor resultado obtenido hasta el momento en esta reacción. Las Figuras 17 y 18 muestran los cromatogramas de la mezcla final de reacción obtenidos mediante HPLC y CG, respectivamente. En ambos, se pueden detectar el fenol como único producto procedente de la oxidación de benceno. También se pueden distinguir las señales correspondientes a los productos procedentes de la degradación del ácido ascórbico y del catalizador, así como las del benceno sin reaccionar y la del surfactante. Por otro lado, el empleo de tiempos de reacción más cortos (6-8 h) condujo a un ligero descenso en el rendimiento de la reacción (entradas 10 y 11).

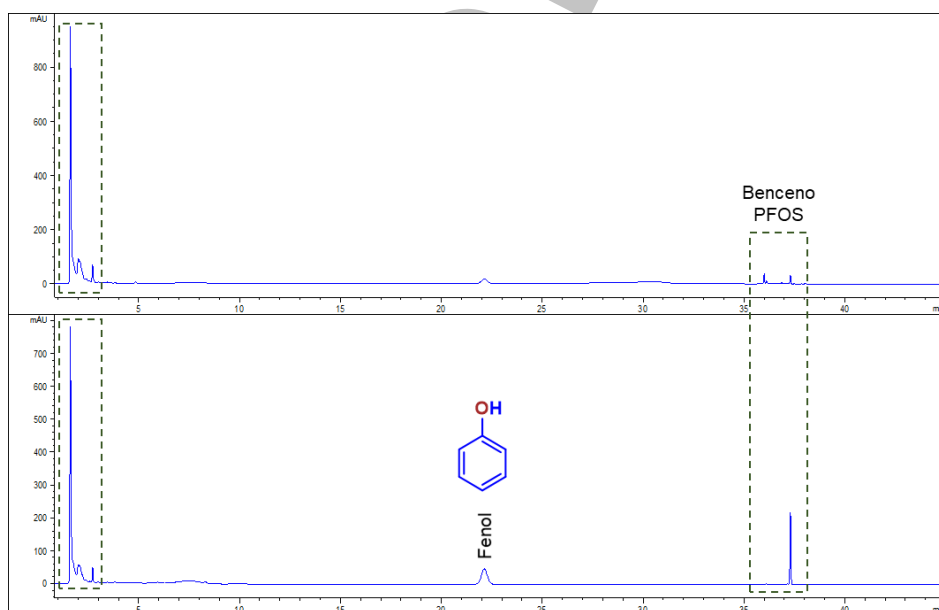


Figura 17. Cromatograma (HPLC) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_2$, 2 mmol de ácido ascórbico y en una disolución de 300 mM de PFOS, bajo una presión de aire de 75 bar durante 12 h. Arriba: detector UV a 254 nm. Abajo: detector UV a 275 nm.

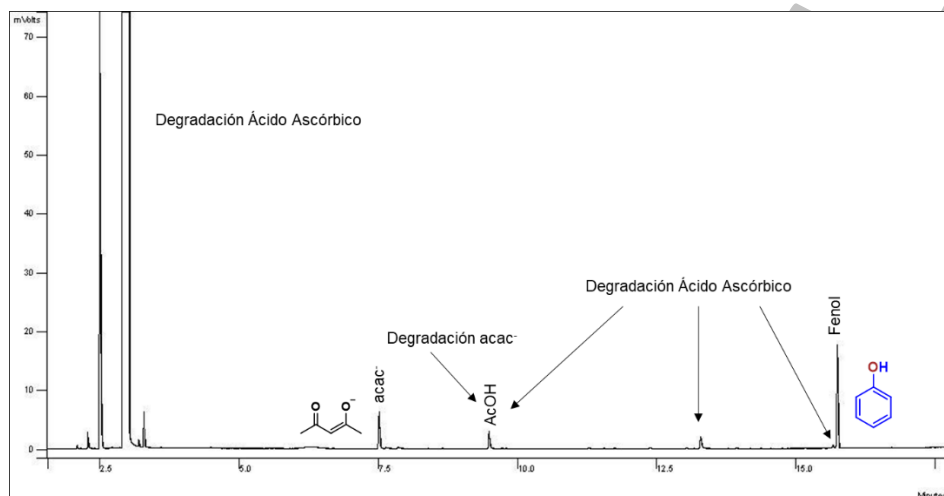


Figura 18. Cromatograma (CG) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_2$ como catalizador, 2 mmol de ácido ascórbico como agente reductor y 300 mM de PFOS como surfactante bajo una presión de aire de 75 bar durante 12 h.

2.2.3.3. Efecto de la proporción N_2/O_2 en el sistema catalítico.

Tabla 15. Estudio de la proporción N_2/O_2 en el medio de reacción.

Entrada	N_2 (bar)	O_2 (bar)	N_2/O_2 ratio	Rdto. (%) ^a			
				PhOH	BQ	HQ	CA
1	58.5	15.75	78:21	14	-	-	-
2	64	11	85: 15	8	-	-	-
3	67.5	7,5	90:10	5	-	-	-
4	71	4	96:4	5	-	-	-

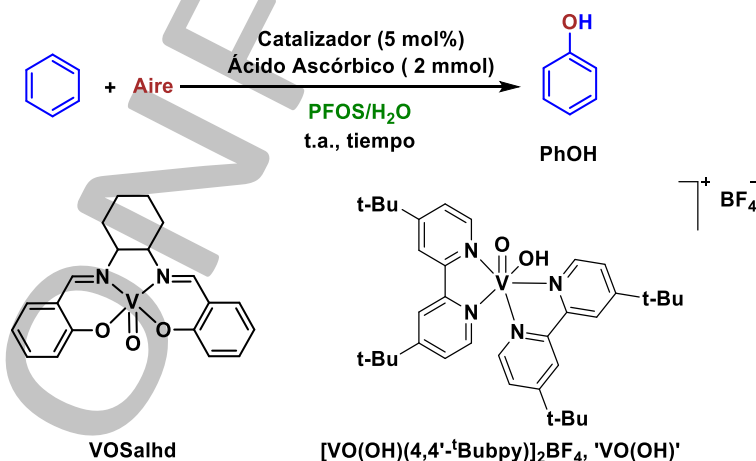
Condiciones de reacción: 1 mmol benceno, 0,05 mmol catalizador, 2 mmol ácido ascórbico, 300 mM PFOS, 10 mL H_2O , 12 h a 25 °C. ^a Rendimientos obtenidos por CG y HPLC.

A continuación, se evaluó el efecto de la variación de las proporciones N_2/O_2 presentes en la fase gas sobre la eficiencia del sistema catalítico, manteniendo constante la presión total del sistema en 75 bar. Los resultados obtenidos en esta serie de experimentos se recogen en la Tabla 15. En ella se puede observar que el descenso de la presión parcial de oxígeno desde los 15 bar, presentes en el medio cuando el reactor es presurizado con aire procedente de la bala comercial,

hasta una presión parcial de 11, 7 o 4 bares, no condujo alguna mejora los resultados ya descritos

2.2.3.4. Estudio de la actividad de diferentes complejos de V(IV).

Por último, se decidió estudiar la capacidad catalítica de dos complejos de vanadio (IV) con ligandos O,N- donadores (VOSalhd) y N,N- donadores, ([VO(OH)(4,4'-tBubpy)₂]BF₄, 'VO(OH)') (Tabla 16) en la reacción de oxidación de benceno con aire en condiciones micelares (Esquema 39). En el caso del catalizador de vanadio VOSalhd, los mejores resultados se alcanzaron al realizar la reacción de oxidación de benceno bajo una presión de 50 bar de aire a 50 °C durante 24 h en presencia de una concentración de 300 mM de surfactante (entrada 4), con un 16% de fenol. Por otro lado, al emplear el complejo de vanadio 'VO(OH)', los mejores resultados se alcanzaron cuando la reacción tuvo lugar bajo una presión de 50 bar de aire y a temperatura ambiente durante 24 h en presencia de una concentración 300 mM de PFOS (entrada 8), alcanzándose un rendimiento del 15%. Estos últimos resultados sugieren que los catalizadores de vanadio con ligandos N,N- donadores pueden ser excelentes candidatos para llevar a cabo la reacción de oxidación de benceno en agua bajo condiciones suaves.



Esquema 39. Reacción de oxidación de benceno mediante catálisis micelar en presencia de los catalizadores de vanadio VOSalhd y 'VO(OH)'.

Tabla 16. Estudio de la capacidad catalítica de diversos complejos de V(IV) en la reacción de oxidación de benceno con aire en condiciones micelares

Entrada	Cat.	[Surfact.] (mM)	Tiempo (h)	Temp. (°C)	Presión ^a (atm)	Rend. PhOH (%) ^b
1	VOSalhd	200	24	25	50 (10.5)	7.4
2	VOSalhd	300	72	25	50 (10.5)	11
3	VOSalhd	-	24	50	50 (10.5)	9
4	VOSalhd	300	24	50	50 (10.5)	16
5	VOSalhd	300	12	50	50 (10.5)	14
6	VOSalhd	300	24	50	75 (15.75)	8
7	'VO(OH)'	-	24	25	50 (10.5)	7
8	'VO(OH)'	200	24	25	50 (10.5)	15
9	'VO(OH)'	200	72	25	75 (15.75)	11
10	'VO(OH)'	200	24	50	50 (10.5)	12

Condiciones de reacción: 1 mmol benceno, 0.05 mmol catalizador, 2 mmol ácido ascórbico, 300 mM PFOS, 10 mL H₂O, 12 h a 25 °C. ^a Los datos entre paréntesis indica la presión de oxígeno.

^b Rendimientos obtenidos por CG.

Valoración de este apartado

- ✓ Las disoluciones acuosas de los surfactantes SDS, DTAC, TritónTM X-100 y PFOS aumentan la concentración de oxígeno o aire en agua.
- ✓ El complejo VO(acac)₂ cataliza la reacción de oxidación directa de benceno a fenol de manera selectiva, sin formación de productos de sobreoxidación, a temperatura ambiente, empleando O₂ puro o aire como oxidante, ácido ascórbico como reductor y una disolución de PFOS como medio de reacción, alcanzando un rendimiento del 12% (basado en benceno).
- ✓ El empleo de complejos de V(IV) con ligandos bidentados N,O- o N,N- ha permitido alcanzar hasta un 16% de fenol, basado en benceno, en las condiciones anteriormente mencionadas, de nuevo sin que se aprecie la formación de otros subproductos procedentes de la sobreoxidación del fenol.

Capítulo II

Oxidación de Benceno a Fenol inducida por Cobre

Como se ha mencionado en la *Introducción* de esta Memoria, la mayoría de los estudios dirigidos a la hidroxilación de benceno con oxígeno molecular emplean catalizadores heterogéneos. Sin embargo, los ejemplos de catalizadores homogéneos, aún escasos, han proporcionado fenol con rendimientos de moderados a bajos, superando apenas el 20% (basado en benceno).

El cobre es de uno de los centros metálicos más empleados para promover las reacciones de oxidación dado su papel relevante en numerosas metaloenzimas.⁷³ Nuestro grupo de investigación ha descrito con anterioridad el uso de una serie de complejos de cobre (I) con ligandos tris(pirazolil)borato, Tp^xCuL , para la oxidación directa de benceno a fenol empleando peróxido de hidrógeno como oxidante.³² Algunos de estos complejos Tp^xCuL también han sido capaces de reaccionar con O_2 para promover la oxidación intramolecular de enlaces $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$.⁷⁴ Teniendo en cuenta estos resultados y el *Objetivo* de esta *Tesis Doctoral* de llevar a cabo la oxidación directa de benceno a fenol en condiciones suaves y en medios acuosas micelares, se decidió realizar una primera evaluación de la capacidad de estos complejos de cobre para inducir la oxidación de benceno con O_2 en condiciones suaves en una disolución acetonitrilo-agua con el objeto de formar fenol.

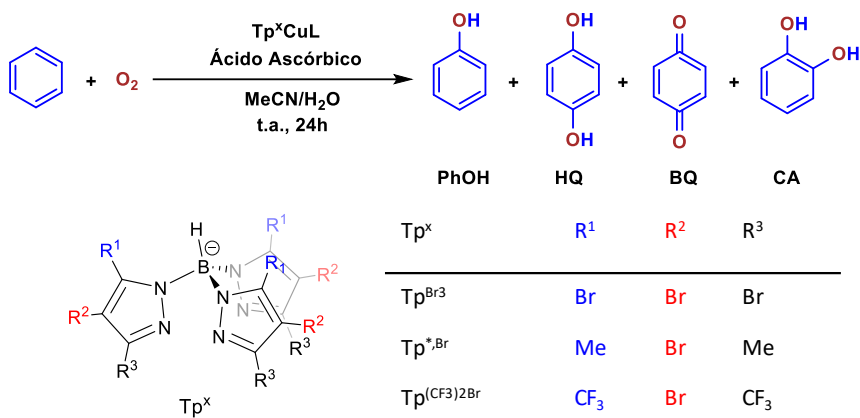
3.1. Oxidación directa de benceno a fenol con O_2 en fase homogénea.

En una primera aproximación, se decidió llevar a cabo la reacción de oxidación de benceno en presencia de los complejos $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$ y $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$, que son los que mejores resultados habían proporcionado en trabajos previos.³² Sin embargo, este último complejo de cobre presenta una gran reactividad hacia el O_2 que conduce a su rápida descomposición, por lo que se descartó. Además, se decidió evaluar también la capacidad catalítica del

73. a) Trammell, R.; Rajabimoghadam, K.; García-Bosch, I. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2954. b) Quist, D. A.; Díaz, D. E.; Liu, J. J.; Karlin, K. D. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2017**, *22*, 253.

74. Álvarez, M.; Molina, F.; Fructos, M. R.; Urbano, J.; Álvarez, E.; Sodupe, M.; Lledós, A.; Pérez, P. J., *Dalton Trans.* **2020**, *49*, 14647.

complejo $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2\text{Br}}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$, el cual no había sido estudiado previamente en este tipo de reacciones.



Esquema 40. Reacción de oxidación de benceno en presencia de O_2 y complejos de cobre (I), Tp^xCuL .

La reacción de oxidación de benceno a fenol se llevó a cabo bajo una presión de oxígeno de 40 bar a temperatura ambiente durante 24 h en una mezcla acetonitrilo-agua (3:1) en presencia de 1 mol% de complejo de cobre, 1 mmol de benceno y 1 mmol de ácido ascórbico, que actuó como agente reductor y fuente de protones (Esquema 40). Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se llevó a sequedad a presión reducida y el residuo fue analizado por RMN de ^1H (Figura 19). En ambos casos, se pudieron distinguir las señales características de la hidroquinona y catecol. Todos estos productos provienen de la oxidación de benceno, lo que evidenció la formación de fenol y su subsiguiente sobreoxidación. Dado que el uso del $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$ condujo a la formación de una mezcla de productos menos compleja, se decidió continuar el estudio catalítico utilizando este complejo de cobre (I) como catalizador.

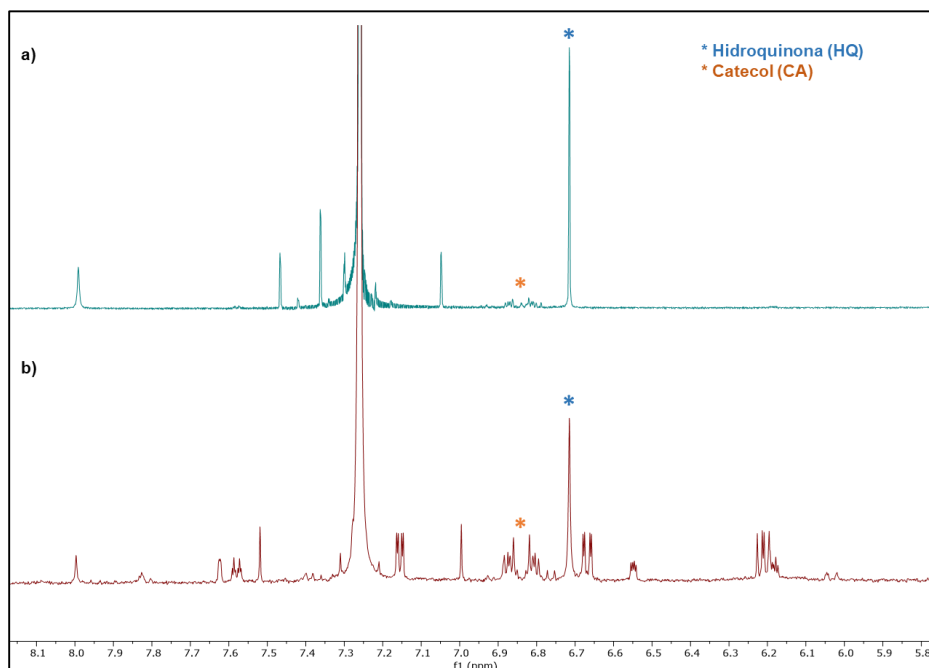
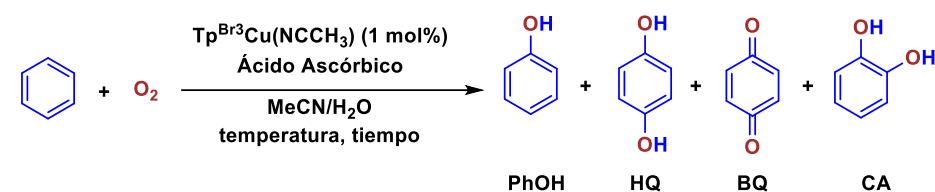


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (400 Hz, CDCl_3) del crudo de la reacción de oxidación entre benceno y O_2 en presencia de a) $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$ b) $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2\text{Br}}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$.

3.1.1. Optimización de las condiciones de reacción.

Una vez comprobada la hidroxilación de benceno en presencia de $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$, se estudió el efecto de algunas variables para obtener fenol en este sistema, evitando su sobreoxidación. En primer lugar, se realizaron varias pruebas en las cuales se modificó la presión, la temperatura y el tiempo de reacción en presencia de 1 mol% de complejo. La Tabla 17 recoge los resultados logrados. Se puede observar que los mejores fueron obtenidos al trabajar bajo una presión de 40 bar, a temperatura ambiente durante 6 h y a 40 °C durante 90 minutos (entradas 3 y 4). En ambos casos, se detectó la formación de fenol, obteniéndose como únicos subproductos la benzoquinona y el catecol, respectivamente. En este conjunto de experimentos, también, se puede comprobar que una presión de 20 bar no era suficiente para que la reacción tuviera lugar (entradas 1 y 2).

Tabla 17. Efecto de la presión, tiempo y temperatura en la reacción de hidroxilación de benceno.



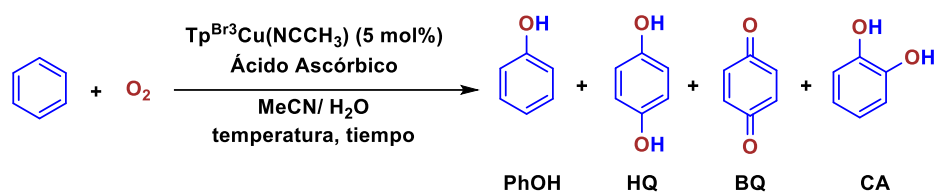
Entrada	Presión (bar)	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Rdto. (%) ^a			
				PhOH	BQ	HQ	CA
1	20	25	24	-	-	-	-
2	20	25	24	-	-	-	-
3	40	25	6	1	0.2	-	-
4	40	40	1.5	2	-	-	0.6

Condiciones de reacción: 1 mmol de benceno, 0.01 mmol de catalizador, 1 mmol de ácido ascórbico, 6 mL de acetonitrilo, 2 mL de H₂O.^a Determinado por RMN de ¹H.

A continuación, se decidió incrementar la carga de catalizador hasta un valor de 5 mol% con respecto al benceno y realizar de nuevo el estudio anterior, variando presiones, temperatura y tiempo de reacción. La metodología empleada en estos casos fue idéntica a la anteriormente mencionada. La Tabla 18 muestra los resultados más relevantes de este estudio.

En primer lugar, hicimos varios experimentos a diferentes presiones de oxígeno, 1, 20 y 40 bares, durante 1 hora, observándose únicamente la formación de un 3% de fenol con la presión más alta. El incremento de los tiempos de reacción condujo a mezclas de derivados procedentes de la sobreoxidación de fenol, como la hidroquinona, benzoquinona y catecol. En la entrada 7, se puede comprobar que al llevar a cabo la reacción en presencia de 40 bar de O₂ durante 6 h se detectó fenol en cantidades menores de <0.1%, siendo el catecol el producto mayoritario en esta mezcla de reacción.

Tabla 18. Hidroxilación de benceno catalizado con O_2 en presencia de 5 mol% de $Tp^{Br^3}Cu(NCCH_3)$.



Entrada	Presión (bar)	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Rdto. (%) ^a			
				PhOH	BQ	HQ	CA
1	1	25	1	-	-	-	-
2	20	25	1	-	-	-	-
3	40	25	1	3	-	-	-
4 ^b	40	25	1	-	-	-	-
5 ^c	40	25	1	-	-	-	-
6	40	25	3	1	<0.1	<0.1	1
7	40	25	6	<0.1	0.5	<0.1	2
8	40	40	0.25	2	0.1	-	0.4
9	40	40	0.75	1	0.1	0.2	1
10	40	40	1.5	1	-	0.4	1

Condiciones de reacción: 1 mmol de benceno, 0.01 mmol de catalizador, 1 mmol de ácido ascórbico, 6 mL de acetonitrilo, 2 mL de H_2O .^a Determinado por HPLC y RMN de 1H . ^b Sin catalizador. ^c Sin ácido ascórbico.

Asimismo, se decidió modificar la temperatura, aumentándola a 40 °C. Tal y como se muestra en las entradas 8-10 de la Tabla 18, los experimentos realizados a 15, 30 y 90 minutos dieron lugar a mezclas de productos entre los que se detectó fenol y los productos procedentes de su sobreoxidación. Por lo tanto, la selectividad observada en la entrada 3, se perdió al incrementar tanto los tiempos

de reacción como la temperatura. Cabe señalar, que la reacción de oxidación en ausencia de catalizador o de agente reductor no tuvo lugar (entradas 4 y 5).

3.1.2. Estudio de distintos aditivos.

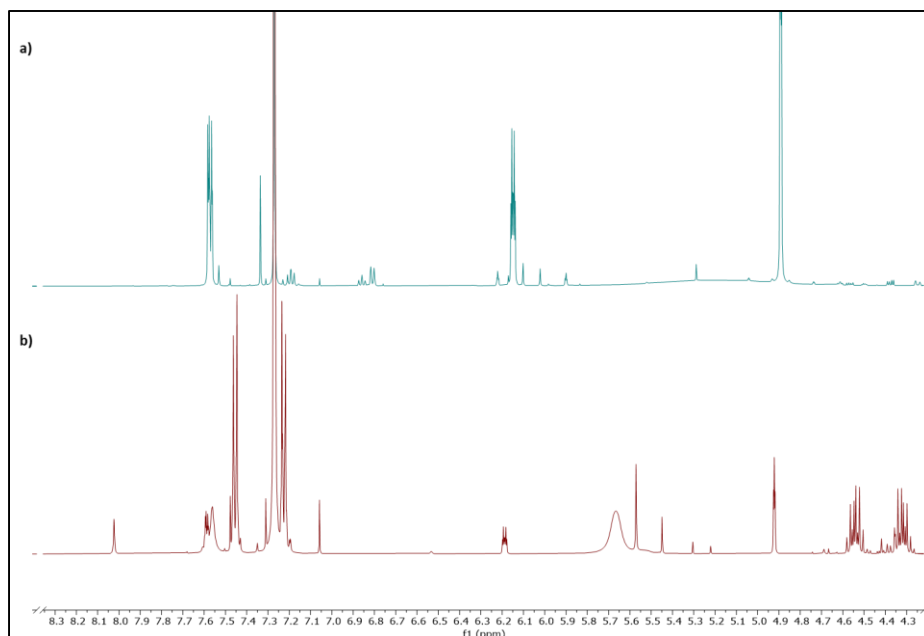


Figura 20. a) Espectro de RMN de ^1H (400 Hz, CDCl_3) del crudo de la reacción de oxidación entre benceno y O_2 en presencia de $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$. b) Reacción de oxidación en ausencia de benceno.

A pesar de todos los intentos llevados a cabo modificando varias variables, nunca se observó una formación de fenol superior a un 3%. Esto puede estar relacionado con una posible degradación del ácido ascórbico bajo las condiciones de reacción como nos indican los estudios realizados en ausencia de benceno. Al comparar los espectros de RMN de ^1H de la reacción de benceno y O_2 en presencia de $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$ a temperatura ambiente durante 1 hora con el espectro correspondiente al mismo experimento en ausencia de benceno, se pudieron detectar tres señales en ambos espectros, a 7.5 ppm, 6.2 ppm y a 5 ppm (Figura 20), las cuales pueden provenir de la degradación de ascórbico en las condiciones de reacción. Por tanto, se decidió estudiar esta reacción en presencia

de diferentes aditivos (como el ácido acético, el ácido trifluoroacético, el ácido cítrico o el bifosfato de sodio) o de otros agentes reductores (como el zinc o el ferroceno) en las mismas condiciones que la descritas en la entrada 3 de la Tabla 18. Sin embargo, en ningún caso se formó fenol o algunos de los productos procedentes de la sobreoxidación. Así pues, a pesar de su rápida descomposición, el ascórbico parece ser crucial para que la reacción de oxidación de benceno con O_2 tenga lugar.

Valoración de este apartado

- ✓ Los complejos de cobre (I) $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$ y $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2\text{Br}}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$ han sido capaces de promover la oxidación directa de benceno a fenol con O_2 en una disolución acetonitrilo-agua.
- ✓ El complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$ dio lugar a la formación de fenol de manera selectiva y en cantidades subestequiométricas en condiciones suaves.
- ✓ La presencia de ácido ascórbico como agente reductor fue crucial para que la reacción de oxidación tuviera lugar.

Capítulo III

Del Laboratorio a la Industria

Los resultados y toda la información relacionada con el
Capítulo III (“Del Laboratorio a la Industria”) de esta *Tesis*
Doctoral están bajo derecho de CONFIDENCIALIDAD o
PROTECCIÓN INTELECTUAL.

De acuerdo con los objetivos establecidos y los resultados descritos en el *Capítulo I* de esta *Tesis Doctoral*, en este último apartado se abordará, de manera simple y alejada de cálculos a nivel ingenieril, la descripción de una hipotética planta piloto para la producción de fenol mediante la oxidación directa de benceno a fenol en presencia de aire y en medios micelares. Además, se detallarán las diferencias y las principales ventajas de este nuevo procedimiento con respecto al proceso del cumeno, utilizado actualmente para la producción industrial de fenol.

4.1. Proceso del cumeno.

Como se ha mencionado en la *Introducción*, más del 99% de la producción industrial de fenol, hoy en día, se lleva a cabo mediante el proceso del cumeno o proceso de Hock, constituido por tres etapas. En primer lugar, el benceno y el propeno reaccionan convirtiéndose en cumeno, que posteriormente se oxida para dar lugar al hidroperóxido de cumeno (CHP) que, seguidamente, se descompone dando fenol y acetona mediante la presencia de un catalizador ácido.

4.1.1. Producción de cumeno: Proceso Q-Max™.

La producción de cumeno se lleva a cabo mediante el proceso Q-Max™, patentado por Universal Oil Products (UOP),⁷⁵ y en el cual la alquilación entre el benceno y el propeno se lleva a cabo en presencia de zeolitas ácidas regenerables, obteniéndose cumeno de alta calidad con una pureza y un rendimiento global superior al 99%.¹⁶ Aunque, aparentemente, este proceso parece sencillo, es necesario que las condiciones de la operación sean optimizadas cuidadosamente para reducir o eliminar las reacciones secundarias o consecutivas que se pueden dar durante el proceso de alquilación, afectando al rendimiento global del proceso y a la calidad del producto final. El proceso Q-

75. Office Action for U.S. Appl. No. 13/140,042, 16, 2013. Sunocc/UOP Phenol Process, UOP LLC 2004.

MaxTM, generalmente, produce cerca de un 85-95% en peso de cumeno y un 5-15% en peso del subproducto polialquilado, diisopropilbenceno (DIPB).¹⁶

Como se puede observar en el diagrama de flujo (Figura 21), la unidad Q-MaxTM está constituida por un reactor de alquilación, donde tiene lugar la reacción entre benceno y el propeno, un reactor de transalquilación, en el cual se llevará a cabo la transformación en cumeno de los subproductos polialquilados generados en la reacción y, por último, un tren de destilación, que permitirá la recirculación del benceno y, la separación y purificación del cumeno obtenido.¹⁶

Antes de llevar a cabo la reacción de alquilación se hace necesario eliminar el butano y el buteno presentes en la alimentación de propeno. Para ello se emplea una columna desbutanizadora previa al reactor de alquilación. Una vez que el propano ha sido purificado, se licua y bombea hasta el reactor de alquilación, en el cual se encuentra una mezcla de benceno fresco y reciclado procedente de la columna de benceno, ubicada en la sección de destilación, y de la columna despropanizadora. La alimentación de propeno se divide entre los cuatro lechos del catalizador presentes en el reactor con el objetivo de mantener siempre un exceso de benceno en fase líquida, que evite o reduzca las reacciones secundarias de polialquilación y oligomerización. Por otro lado, dado que esta reacción es exotérmica, la temperatura se controla reciclando parte del efluente del reactor a la entrada de éste, que actúa como disipador de calor. El resto de efluente es enviado a la columna despropanizadora, donde se elimina el exceso de agua y el propeno. Los fondos de la columna pasan a la columna de benceno, en la cual el exceso se recicla para ser utilizado en el reactor de alquilación y de transalquilación. La corriente del fondo de benceno fluye hasta la columna de cumeno donde el producto se obtiene por la cabeza. En el fondo de la columna de cumeno se encuentran los subproductos polialquilados como el diisopropilbenceno que se envían a la columna DIPB, y de allí son reciclados en el reactor de transalquilación junto al benceno para la producción de cumeno. Los fondos de la columna de DIPB contienen compuestos aromáticos de alto peso molecular.¹⁴

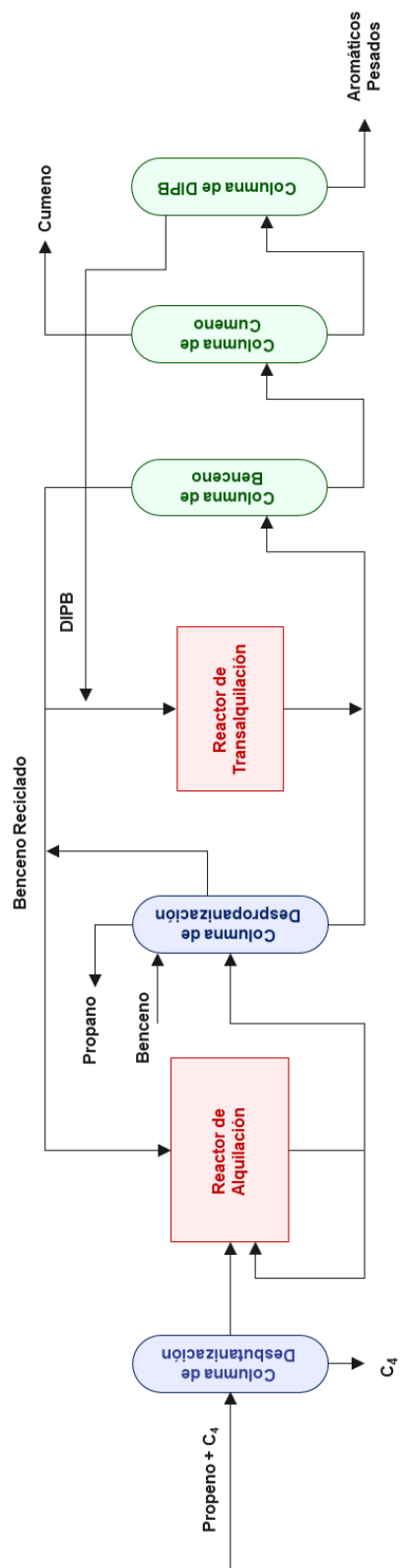


Figura 21. Diagrama de flujo simplificado del proceso Q-Max™.

4.1.2. Producción de fenol.

La producción de fenol y acetona se realiza mediante el proceso Sunoco/UOP el cual está constituido por dos etapas principales (Figura 22).¹⁴ En la primera de ellas, se lleva a cabo la oxidación de cumeno a CHP que, en una segunda etapa sufre una escisión a fenol y acetona en presencia de un ácido fuerte como catalizador, generalmente H_2SO_4 .

A escala industrial, la oxidación de cumeno se realiza en reactores de oxidación dispuesto en serie, que trabajan a un pH neutro para evitar la formación de compuestos ácidos, bajo 1- 10 bar de presión y a temperaturas comprendidas entre los 80-120 °C.¹⁹ Tanto la disposición de dichos reactores como sus condiciones de trabajo tienen como objetivo evitar la formación de subproductos procedentes de la degradación del CHP, como son dimetilfenilcarbinol (PDMC), acetofenona (ACP) o el fenol que puede inhibir dicha reacción. Por ello, esta reacción de oxidación se lleva a cabo en reactores de tipo columna de burbujeo donde la temperatura de la reacción se mantiene en valores bajos a medida que aumenta la concentración de CHP la cual, generalmente, se encuentra entre valores del 20-30% en peso. Uno de los principales inconvenientes de esta etapa son los altos tiempos de residencia, los cuales pueden estar comprendidos entre las 10-12 horas. Esto altos tiempos junto con las altas temperaturas de trabajo provocan que los reactores empleados sean de grandes dimensiones, 2000 m³ aproximadamente.

El hidroperóxido de cumeno procedente de la corriente de salida del último reactor se destila a vacío en un tren de destilación, aumentando la concentración hasta un 75-90% en peso. Por otro lado, el gas de escape de los reactores de oxidación se purifica mediante una combinación de un procedimiento de refrigeración y adsorción. El cumeno recuperado en este tratamiento junto con

el obtenido en la sección de concentración se reciclan y recirculan hasta la corriente de entrada de cumeno al primer reactor de oxidación (Figura 22).⁷⁶

La escisión del CHP con H_2SO_4 se lleva a cabo en dos etapas. En la primera de ellas, la mayor parte del CHP se convierte en fenol y acetona a una temperatura de trabajo comprendida entre los 40-80 °C, y a presión atmosférica. En la segunda etapa, el CHP residual sufre una segunda escisión. En este caso, se opera a temperaturas superiores a los 100 °C y tiene lugar a altas presiones. Paralelamente, el PDMC formado en la etapa de oxidación se deshidrata, obteniéndose el α -metilestireno (AMS), el cual al final puede separarse como producto puro o puede hidrogenarse a cumeno y recuperarse. A continuación, el producto se enfría y neutraliza mediante una disolución acuosa de fenolato de sodio, PhONa . La fase acuosa formada por sulfato de sodio y sales de ácidos orgánicos se separa mediante extracción o mediante resinas de intercambio iónico. Por otro lado, la fase orgánica constituida por fenol, acetona, AMS, agua y otros subproductos de alto y bajo punto de ebullición, se separa en un tren de destilación conformado por siete columnas de destilación y un reactor de purificación, lo que supone un gasto energético muy importante en el proceso.¹⁹

En diversas plantas de producción de fenol existe una unidad de recuperación de fenol (P.R.U.) mediante el tratamiento de éste con NaOH . Este procedimiento permite separar el fenol de la mezcla AMS/cumeno antes del proceso de hidrogenación o refinado mediante la formación de PhONa , el cual es soluble en H_2O . Una vez llevada a cabo la separación, el fenol se recupera mezclando el PhONa con ácido sulfúrico y se extrae de la fase acuosa empleando cumeno como disolvente de extracción. El PhONa residual se envía a la unidad de neutralización para recuperar el fenol y el cumeno se recicla nuevamente a la unidad de oxidación.¹⁴

76. Stahl, S. S.; Alters, P. L. *Liquid Phase Aerobic Oxidation Catalysis*, Wiley-VCH, Ed; Weinheim, Germany, 2016.

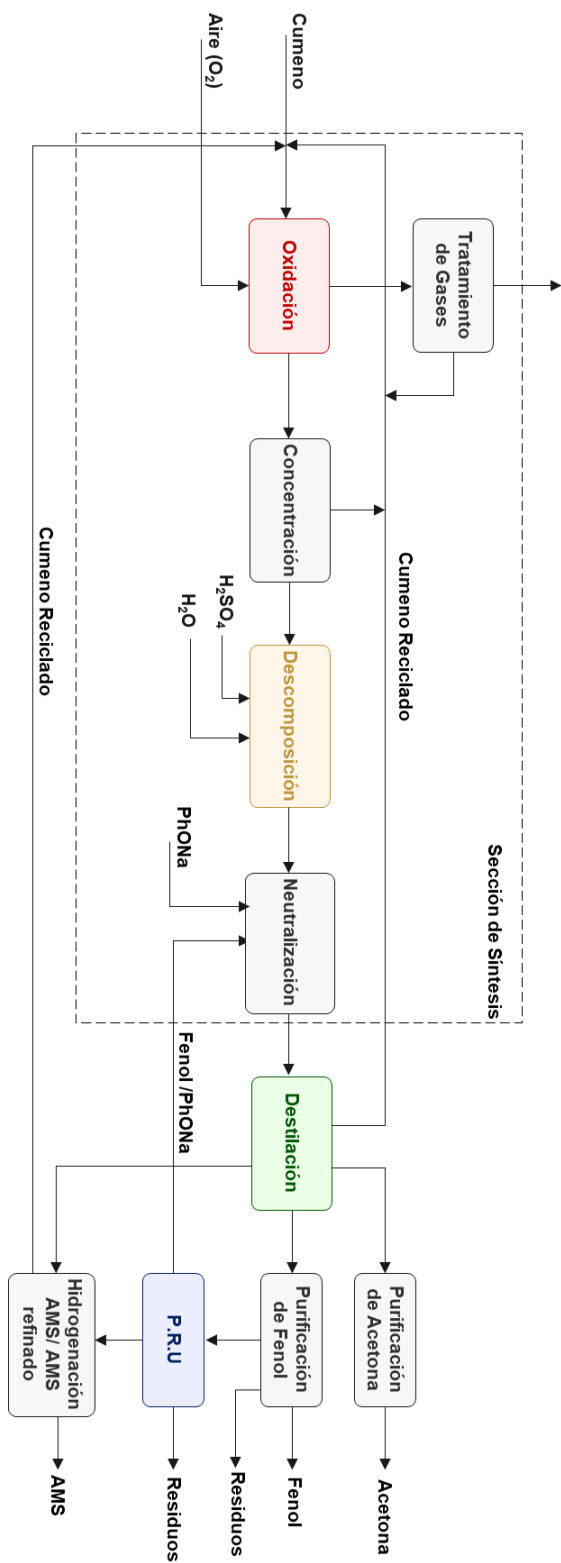


Figura 22. Diagrama de bloques del proceso obtención del fenol mediante el proceso Sunoco/UOP.

4.2. Oxidación directa de benceno en medio micelar.

4.2.1. Diseño del proceso.

En este apartado se describe una hipotética planta piloto para la producción directa de benceno a fenol en presencia de aire como oxidante y bajo condiciones micelares, a partir de los resultados descritos en el *Capítulo I*. La Figura 23 muestra el diagrama simplificado de dicha planta de producción, que se divide en tres secciones: (1) sección de alimentación, (2) sección de reacción de alta presión y (3) sección de separación del producto.⁷⁷ El modo de operación en esta planta sería en un proceso en continuo. Las Tablas 19 y 20 muestran las unidades y los componentes, respectivamente, que constituirían cada una de ellas.

Tabla 19. Unidades en el esquema de la planta piloto.

Unidad	Descripción de unidad	Sección
1	Botella de aire	Alimentación
2	Tanque de benceno	Alimentación
3	Tanque de ácido ascórbico	Alimentación
4	Tanque de catalizador	Alimentación
5	Tanque de surfactante	Alimentación
6	Tanque de agua	Alimentación
7	Tanque de pre-mezcla	Alimentación
8	Reactor	Alta presión
9	Salida de gas	Alta presión
10a	Análisis de muestras	Alta presión
10b-j	Análisis de muestras	Separación y producto
11a-b	Decantador	Separación y producto
12	Nanofiltración	Separación y producto
13	Neutralizador	Separación y producto
14a-b	Columna de vacío	Separación y producto
15	Tanque de almacenamiento Fenol	Separación y producto

77. a) Muller, M.; Kasaka, Y.; Muller, D.; Schomäcker, R.; Wozny, G. *Ind. Ing. Chem. Res.* **2013**, 52, 7259. b) Pogrzeba, T.; Muller, D.; Hamerla, T.; Esche, E.; Paul, N.; Wozny, G.; Schomäcker, R. *Ind. Ing. Chem. Res.* **2015**, 54, 11953. c) Illner, M.; Muller, D.; Esche, E.; Pogrzeba, T.; Schmidt, M.; Schomäcker, R.; Wozny, G.; Repke, J. U. *Ind. Ing. Chem. Res.* **2016**, 55, 8616.

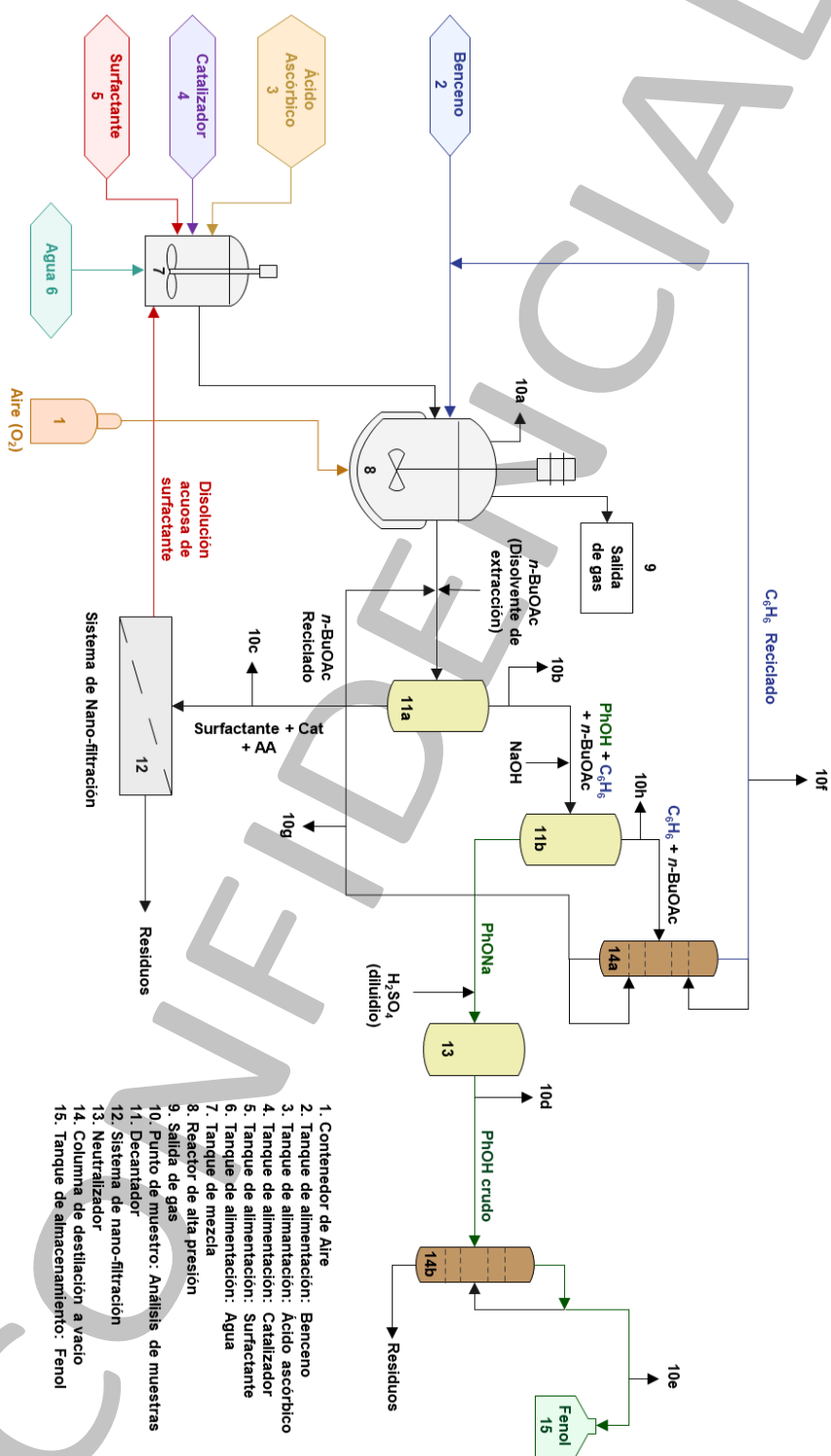


Figura 23. Diagrama de flujo de la hipotética planta piloto para la producción de fenol.

Tabla 20. Componentes de la planta piloto.

Componente	Descripción	Sección
Aire	Reactivo gas	Alimentación
Benceno	Reactivo	Alimentación
Complejo de vanadio	Catalizador	Alimentación
Ácido Ascórbico (AA)	Agente reductor	Alimentación
PFOS	Surfactante	Alimentación
Agua	Disolvente de reacción	Alimentación
Acetato de <i>n</i> -butilo (<i>n</i> -BuOAc)	Disolvente de extracción	Separación y producto
NaOH	Agente basificante	Separación y producto
H ₂ SO ₄	Agente acidificante	Separación y producto
Fenol	Producto	Separación y producto

4.2.1.1. Sección de alimentación.

La primera sección de esta planta piloto sería la sección de alimentación, que contendría la botella de aire, los contenedores para los componentes líquidos (benceno y agua), los contenedores de los componentes sólidos (ácido ascórbico, el catalizador y el surfactante), las bombas de alimentación y un tanque de mezcla. En este último, los componentes sólidos serían dosificados desde sus respectivos contenedores y diluidos en agua para la obtención de una mezcla con una concentración constante de cada uno de ellos, que posteriormente, sería bombeada al reactor de presión. La agitación en este tanque debe ser controlada para evitar la formación de espuma. La Figura 24 muestra un modelo de la sección de alimentación.

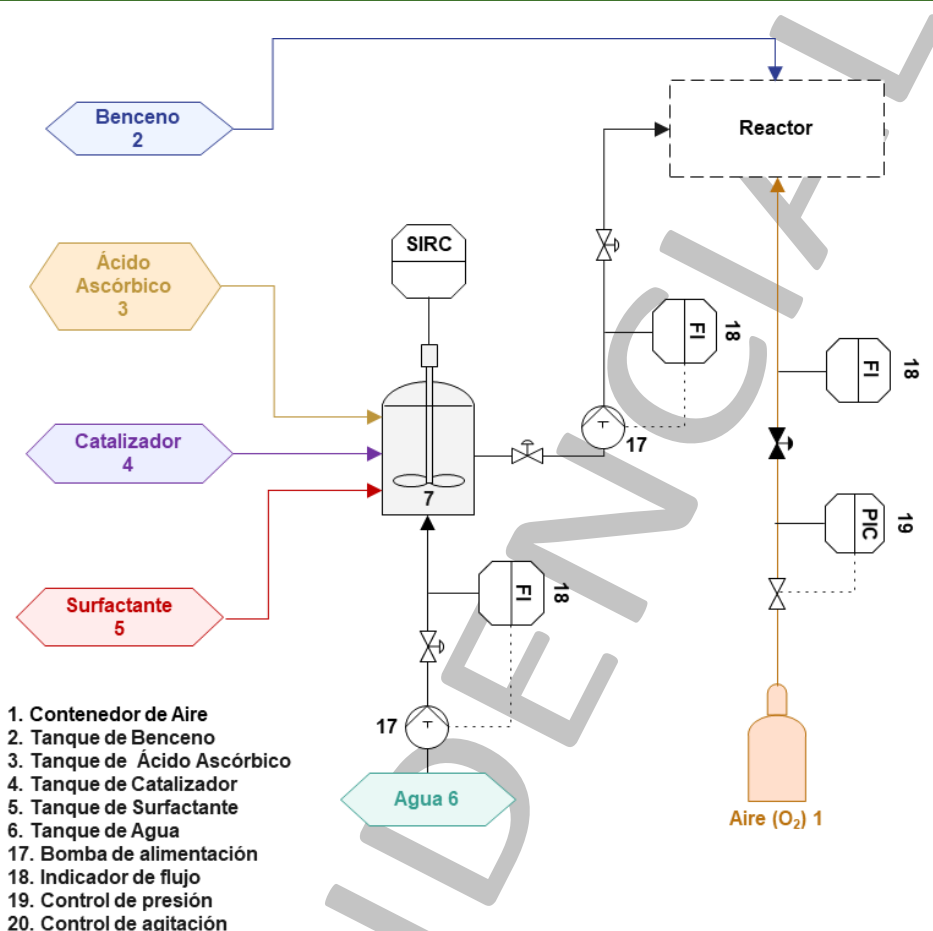


Figura 24. Sección de alimentación de la planta piloto.

4.2.1.2. Sección de reacción de alta presión.

La sección de reacción de alta presión es la unidad central de la planta (Figura 25) , y consiste en un reactor de alta presión que operaría a una presión constante de aire (75 bar) y la mezcla de reacción presentaría un tiempo de residencia en él de 12 horas.⁷⁷ Este reactor cuenta con tres entradas y dos salidas, y con un agitador de dispersión de gases. Las entradas serían para la fase gaseosa, para la fase líquida orgánica, el benceno, y para la fase acuosa procedente del tanque de mezcla. Las salidas, en cambio, serían para la fase gaseosa generada durante la reacción, la cual sería tratada posteriormente, y otra para la mezcla de reacción, que sería bombeada hasta la sección de separación y producto.

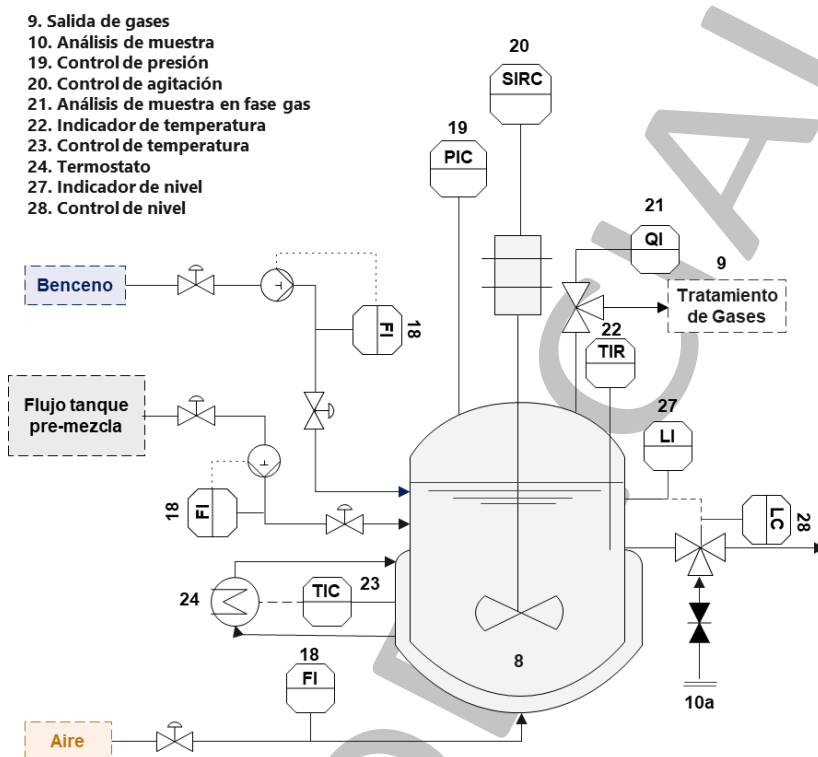


Figura 25. Sección de reacción o de alta presión.

Un aspecto importante a tener en cuenta en esta sección es la posible formación de espuma durante la reacción y/o durante la despresurización del reactor. En el primer caso, la presencia de espuma se puede evitar controlando la velocidad de agitación de la mezcla mientras que, durante el proceso de despresurización, es posible controlarla mediante el uso de un antiespumante que no inhibiera la formación de las micelas, una desgasificación lenta o expandiendo el gas en un tanque con una gran relación superficie-volumen y con un buen sistema de absorción de gases.⁷⁷

No menos importante es el control de la temperatura para evitar la formación de subproductos procedentes de la oxidación de fenol, lo cual afectaría al rendimiento final y a la selectividad del proceso. Para ello, el reactor sería de tipo encamisado (por ejemplo, con agua como fluido térmico), con el fin de

mantener la temperatura entre los 25-50 °C, en función del complejo de vanadio empleado como catalizador.

Por último, además de las mediciones en línea de la temperatura, presión, flujos y volumen, la sección de reacción contaría con varios puntos de muestreo. Uno de ellos se encontraría ubicado en el flujo de salida de la mezcla de reacción con el objeto de llevar a cabo una evaluación del progreso de la reacción y un análisis previo de la composición del flujo que llegaría a la sección de separación. El segundo punto de muestreo permitiría estudiar la composición de la fase gas tras las 12 horas de reacción. Para ello, se emplearían cromatógrafos de gases (GC) y de líquidos (HPLC) para ir analizando estas muestras.

4.2.1.3. Sección de separación y producto.

La última sección de la planta de producción de fenol sería la sección de separación del producto. En ella tendría lugar la extracción y purificación del producto final y el reciclado de los reactivos y disolventes empleados durante el proceso.

La sección de separación y producto contaría con dos sistemas de decantación, un tanque de neutralización, dos columnas de destilación y un sistema de nano-filtración, además de diversos puntos de análisis para evaluar la composición de los flujos que llegan a cada unidad (Figura 26). Los decantadores, en primer lugar, permitirán separar, mediante un proceso de extracción líquido-líquido, el fenol y el benceno sin reaccionar de la fase acuosa y, posteriormente, el fenol generado del benceno. Por otro lado, las columnas de destilación permitirían la purificación del fenol, del benceno y del disolvente de extracción. Por último, la fase acuosa procedente del primer decantador sería sometida a un proceso de nano-filtración con el fin de lograr la recuperación de una disolución acuosa del surfactante y la purificación del agua que, posteriormente, serían reutilizadas en el sistema.

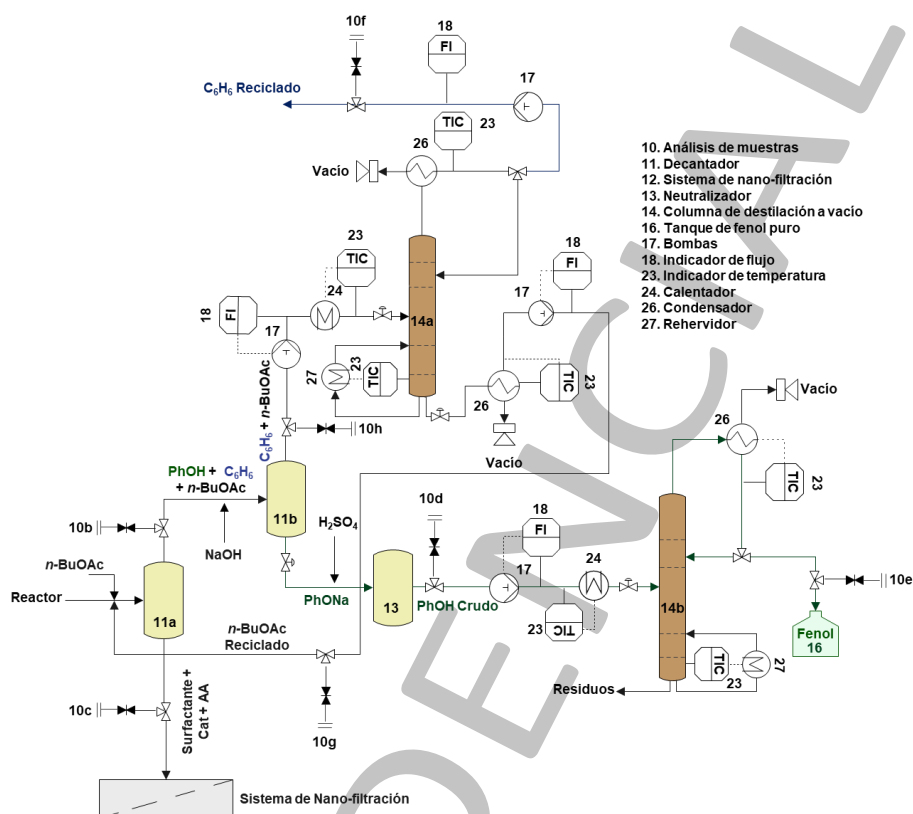


Figura 26. Diagrama de la sección de separación y producto.

Una vez completada la reacción de oxidación, despresurizado el reactor y enfriada la mezcla de reacción, ésta sería bombeada hasta un primer sistema de decantación constituido por varios decantadores, donde los compuestos orgánicos serán extraídos del medio. Se emplearía el acetato de *n*-butilo como disolvente de extracción para favorecer la separación del fenol de la fase acuosa.⁷⁸ Se optaría por dicho disolvente ya que se trata de un disolvente “verde” con un punto de ebullición (p.e. 126 °C) lo suficientemente elevado como para ser separado adecuadamente del benceno (p.e. 80.1 °C) mediante destilación.⁷⁹ Por tanto, en esta primera fase de decantación se lograría dividir el sistema en una fase orgánica enriquecida en benceno y fenol, y una fase acuosa en la que

78. Jabrou, S. N. *Res. J. Chem. Sci.* **2012**, 2, 1.

79. Byrne, F. P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H. M.; Clark, J. H.; Farmer, T. J.; Hunt, A. J.; McElroy, C. R.; Sherwood, J. S. *Sustain. Chem. Process* **2016**, 4, 7.

estarían presentes el surfactante, el catalizador, los productos de la oxidación del ácido ascórbico y los productos procedentes de sus degradaciones (Figura 27).

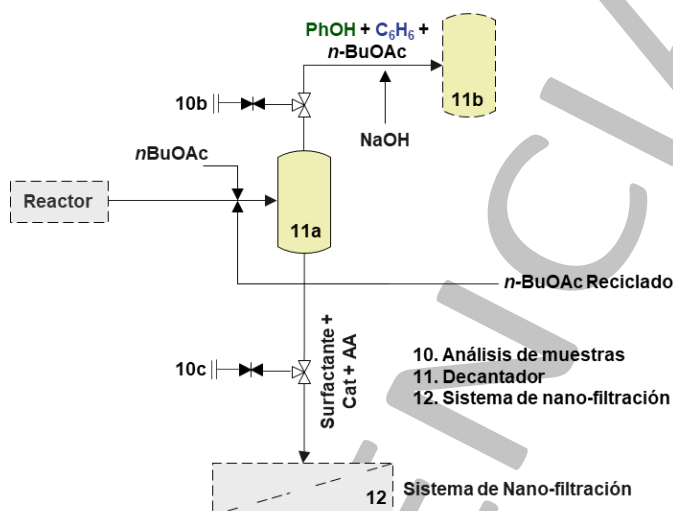


Figura 27. Diagrama del proceso de separación en el primer decantador.

Seguidamente, la fase orgánica extraída fluiría hasta un segundo sistema de decantación. Previamente, esta se trataría con una disolución de NaOH con el objetivo de obtener fenolato de sodio, soluble en agua. De esta manera, se lograría la extracción del fenol de la fase orgánica. El fenol sería recuperado mediante el tratamiento de esta nueva fase acuosa con una disolución de H_2SO_4 . Esta mezcla permitiría la formación, nuevamente, de fenol el cual sería enviado a una columna de destilación a vacío para separarlo de las sales y lograr, así, su purificación (Figura 28). Una posterior cristalización permitiría obtener el fenol con una alta pureza.

Por otro lado, la destilación de la fase orgánica del segundo decantador permitiría la separación y el reciclaje tanto del benceno como del acetato de *n*-butilo. El benceno purificado procedente de la cabeza de la columna sería condensado y reciclado hasta la corriente de entrada del benceno en el reactor de reacción. Los fondos de la columna ricos en acetato de *n*-butilo fluirían hasta la corriente de entrada del primer decantador para su reutilización (Figura 29).

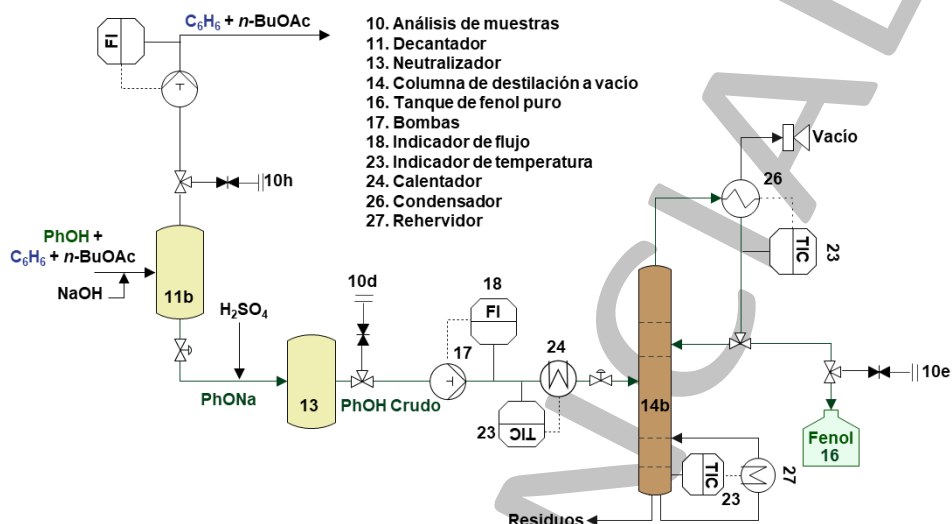


Figura 28. Diagrama del proceso de separación en el segundo decantador y destilación de fenol.

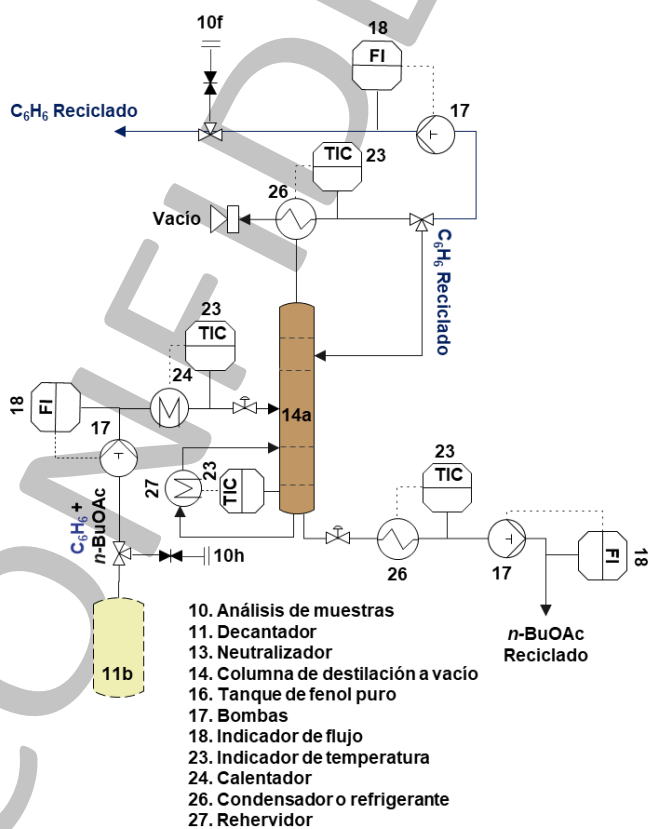


Figura 29. Diagrama del proceso de reciclado del benceno y el acetato de n-butilo.

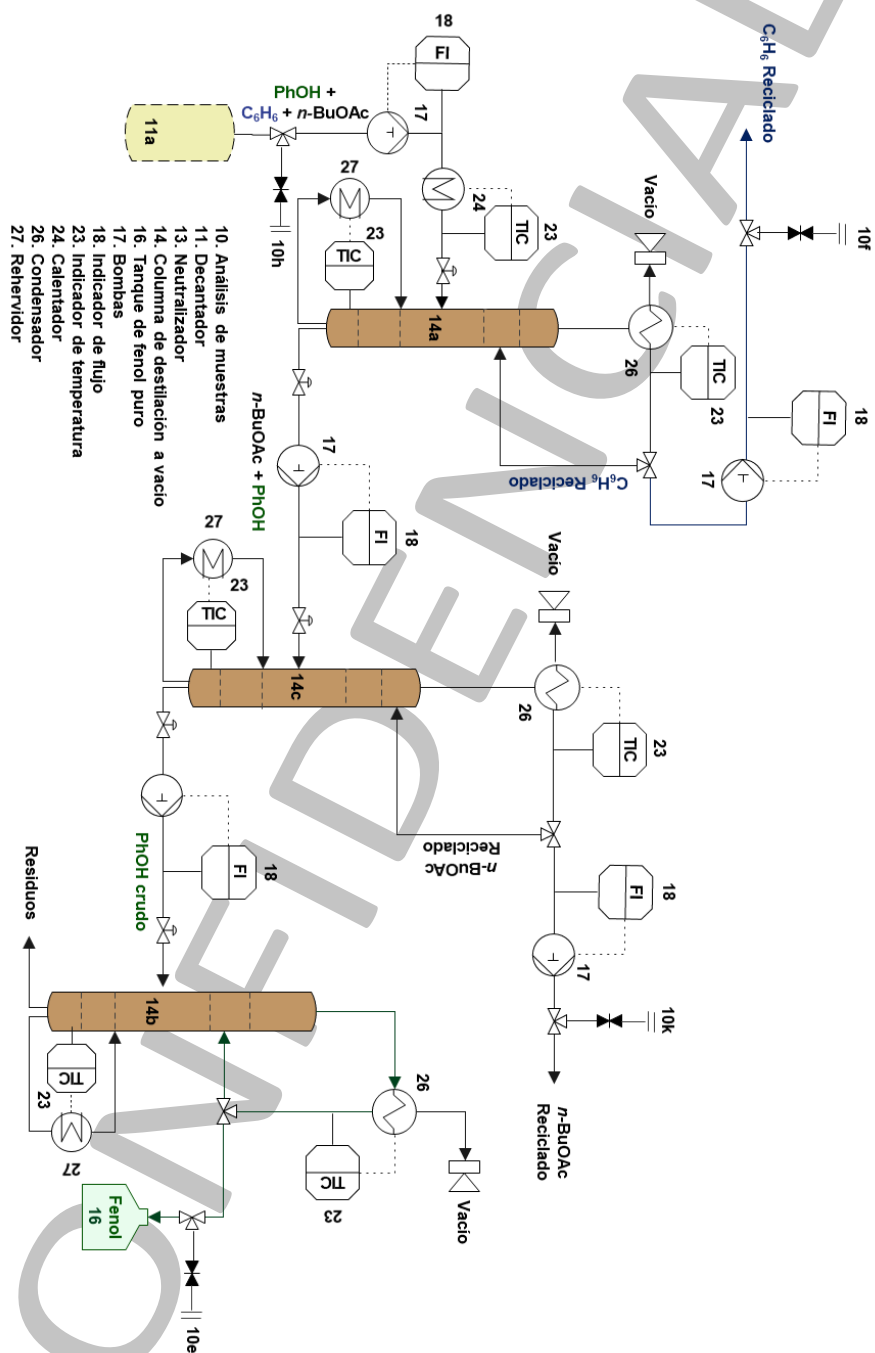


Figura 30. Diagrama del tren de destilación para la separación y purificación de fenol.

Un posible sistema alternativo a este segundo decantador sería un tren de destilación constituido por tres columnas a vacío (Figura 30). La diferencia entre los puntos de ebullición del benceno (p.e. 80 °C), acetato de *n*-butilo (p.e 126 °C) y el fenol (p.e. 180 °C) permitiría separar el benceno por cabeza del disolvente de extracción y del fenol que permanecerían en los fondos de la primera columna. Estos fluirían hasta una segunda columna en la cual el acetato de *n*-butilo se separaría por cabeza del fenol. Los fondos ricos en fenol serían enviados hasta una tercera columna de destilación a vacío con el fin de separar el fenol de posibles residuos presentes y lograr, así, su purificación. Posteriormente, el fenol sería depositado en un tanque de cristalización para obtener un producto con una alta pureza. Al igual que en el sistema de destilación descrito anteriormente (Figuras 26 y 29), tanto el benceno como el acetato de *n*-butilo purificados procedentes de las respectivas cabezas de las columnas serían condensados y reciclados. El benceno fluiría hasta su corriente de entrada en el reactor de reacción mientras que el acetato de *n*-butilo sería bombeado hasta la corriente de entrada del primer sistema de decantación para su reutilización. El principal problema de este proceso alternativo es el elevado coste energético que supondría el empleo de este sistema. Por ello, se optaría, en principio, por el proceso mostrado en la Figura 23.

Como se ha mencionado anteriormente, la fase acuosa del primer decantador, formada por surfactante, catalizador, productos procedentes de la oxidación del ácido ascórbico y sus respectivos productos de degradación, sería enviada a un sistema de nano-filtración (NF) con el objeto de recuperar una disolución acuosa de surfactante y un flujo de agua purificada. La Figura 31 muestra el sistema de nano-filtración con mayor detalle.

Las tecnologías basadas en membranas como la nano-filtración son procesos de separación física que permiten la separación de diferentes compuestos de una solución de alimentación bajo una diferencia de presión hidrostática aplicada entre dos lados de una barrera permeoselectiva. Como resultado, la solución de alimentación se divide en una fracción de permeado que contiene todos los

componentes que han permeado la membrana y una fracción de retenido que presenta los compuestos que han sido rechazados por la membrana.⁸⁰ La separación en estos sistemas está determinada por el rango de tamaño de poro de la membrana, que se relaciona principalmente con su peso molecular de corte (MWCO) y, en menor medida, con la forma molecular, la carga y la hidrofobicidad. Por lo general, el MWCO de una membrana hace referencia a la masa molecular promedio más pequeña de un soluto conocido que no difundirá de manera efectiva a través de la membrana.⁸¹

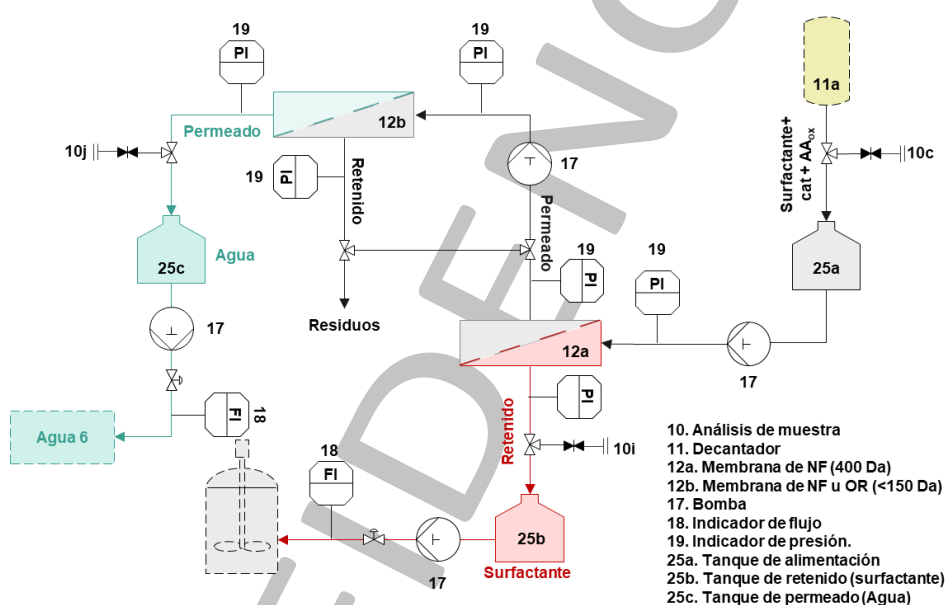


Figura 31. Diagrama del sistema de nano-filtración de la planta de producción.

En este caso, el sistema de filtración contaría con un tanque de alimentación, donde permanecería la fase acuosa hasta su filtración, bombas de membranas, válvulas, medidores de presión y dos membranas de nano-filtración (Figura 31). La primera de ellas se trataría de una membrana de nano-filtración de bajo peso molecular de corte, como la NP030.⁸⁰ Este tipo de membrana presenta un MWCO de 400 Da, un rango de pH entre 0-14 y requiere una presión de 40 bar,

80. Cassano, A.; Conidi, C.; Ruby-Fogueroa, R.; Castro-Muñoz, R. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 351.

81. Strathmann, H. *AIChE J.* **2001**, *47*, 1077.

por lo que permitirá la separación tanto de las estructuras micelares como de los monómeros del surfactante PFOS del resto de componentes de la fase acuosa. De esta manera, se lograría obtener una disolución acuosa de PFOS purificada que podría ser bombeada hasta el tanque de mezcla para ser reutilizada en el sistema.

La fase de permeado sería tratada en una segunda membrana, bien de NF con un MWCO de aproximadamente 150 Da o de osmosis inversa (OR). Esto permitiría la retención de moléculas pequeñas como el catalizador y los productos procedentes de la oxidación de ascórbico, obteniéndose así un flujo de agua purificada que puede fluir hasta la corriente de entrada del agua en el tanque de mezcla. La fracción acuosa retenida por la membrana sería tratada como residuos del proceso, los cuales serían sometidos a posteriores tratamientos con el fin de recuperar el catalizador de vanadio utilizado en el proceso.

Por último, al igual que sucedería en la sección de reacción, esta sección de la planta de producción, también dispondría de diversos puntos de muestreo. Estos se encontrarían ubicados en los flujos de salida de cada uno de los decantadores, de las columnas de destilación y de los sistemas de filtración. De esta manera, se tendría un control exhaustivo de las composiciones de cada uno de los flujos pudiendo, así, realizar un análisis exhaustivo del rendimiento del proceso.

4.2.2. Comparación de los procedimientos de producción.

Este apartado se destinará a la descripción de las principales diferencias y ventajas más destacadas del procedimiento propuesto en esta *Tesis Doctoral* para la oxidación de benceno a fenol con respecto al proceso de cumeno o proceso de Hock empleado, actualmente, en la industria.

Una de las diferencias más destacadas entre ambos procedimientos es el número de etapas que los constituyen. Mientras que el proceso industrial consta de tres etapas principales a partir de benceno, en este proyecto se ha logrado la

oxidación de benceno a fenol en un único paso, lo que conllevaría una gran reducción de costes energéticos. Además, este proceso de un único paso conduce, en los experimentos a escala de laboratorio a valores próximos al rendimiento global basado en benceno descrito en la literatura para el procedimiento industrial, el cual es aproximadamente del 25% con la formación inevitable de acetona como subproducto.¹⁷ En esta *Tesis Doctoral* se ha alcanzado un rendimiento máximo del 15-16% con una selectividad completa hacia fenol.

Otro de los principales inconvenientes del proceso de Hock para la síntesis de fenol es la necesidad de generar el hidroperóxido de cumeno, el cual se trata de un intermedio potencialmente inestable que puede descomponerse violentamente bajo ciertas condiciones de reacción. Esto requiere ciertos mecanismos de seguridad, que suelen conllevar una inversión apreciable. En contraposición, el proceso de síntesis de fenol que aquí se presenta no requiere ni el uso de intermedios peligrosos ni de oxidantes con riesgos, como es el caso del peróxido de hidrógeno, ya que está basado en el empleo de aire como oxidante.

Al uso del O₂ como fuente de oxígeno del fenol se une una reactividad que tiene lugar a temperatura ambiente y presiones moderadas: 40-75 bar, 25-50 °C y tiempos de reacción entre las 12-24 horas. Los valores de temperatura se encuentran alejados de los empleados en el proceso industrial, comprendidos entre los 80-120 °C. No menos importante es el excelente control de la selectividad como consecuencia del empleo de sistemas micelares.

Por último, conviene mencionar un inconveniente del sistema micelar, y que deriva de la irreversible degradación del agente reductor (ácido ascórbico) y del catalizador de vanadio (IV) una vez transcurrido el tiempo de reacción, que hace imposible el reciclaje de estos compuestos en el sistema y, por tanto, conlleva a la necesidad de un aporte constante de nuevo agente reductor y nuevo catalizador cada vez que la reacción de oxidación es iniciada. En la búsqueda de reductores

y catalizadores que puedan ser reciclados deben centrarse los esfuerzos siguientes a esta *Tesis Doctoral*.

CONFIDENCIAL

Valoración de este apartado

- ✓ Se ha planteado un diagrama de flujo de una hipotética planta piloto para la producción de fenol mediante la oxidación directa de benceno en presencia de aire bajo condiciones micelares con catalizadores de vanadio.
- ✓ La planta contaría con tres secciones: alimentación, reacción de alta presión y separación y purificación del producto.
- ✓ La comparación entre el proceso de Hock, empleado actualmente para la producción de fenol, y el sistema descrito en el *Capítulo I*, resulta favorable hacia el segundo en varios aspectos, si bien la necesidad de ácido ascórbico como reductor es el principal inconveniente a resolver en futuros trabajos.

Métodos Experimentales

5.1. Métodos experimentales: Capítulo I.

5.1.1 Materiales e instrumentación.

Todos los reactivos, productos y surfactantes utilizados, se adquirieron en Aldrich o Alfa Aesar y se emplearon sin ninguna purificación previa. Los reactivos gaseosos, como el O₂ y el aire empleado, se adquieren en Air Liquid. Los complejos de vanadio VO(hfac)₂,⁸² VOSalen,⁸³ VOSalhd,⁸⁴ VO(Q)₂,⁸⁵ [VO(OH)(4,4'-Bubpy)₂]⁸⁶ fueron preparados siguiendo los procedimientos descritos en bibliografía. Todos los experimentos llevados a cabo bajo presión tuvieron lugar en reactores PARR micro Bench Top con vasos de teflón en su interior. Los estudios de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) y los de Cromatografía de Gases (CG) se realizaron en un cromatógrafo Agilent Technologies 1260 Infinity II y en un cromatógrafo Bruker CP3900, respectivamente. Los disolventes (acetonitrilo, agua y metanol) y los reactivos (AcONH₄, AcOH) empleados en los estudios analíticos presentaron grado de HPLC y analítico. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear ¹H se llevaron a cabo en un espectrómetro Bruker 400 y 500 Hz. Los desplazamientos químicos de los espectros se referenciaron con respecto al tetrametilsilano, utilizando la señal de disolvente deuterado como referencia interna.

5.1.2. Métodos Analíticos.

5.1.2.1. Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC).

El análisis y la separación de productos en los estudios de HPLC fueron llevados a cabo en un cromatógrafo Agilent Technologies 1260 Infinity II equipado con una bomba binaria 1260 G7112B, un detector de onda variable 1260 G7115A, un compartimento de columna termoestabilizado 1260 G7116A,

82. Su, C.; Reed, J. W.; Gould, E. S. *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 337.

83. Shekaari, H.; Kazempour, A.; Khoshalhan, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 2179.

84. Silva, A. R.; Mourao, T.; Rocha, J.; *Catal. Today* **2013**, *203*, 81.

85. Qin, J.; Fu, Z.; Liu, Y.; He, X.; Zhang, D.; Wu, W.; Wang, Y.; Gong, X.; Deng, X.; Wu, H.; Zou, Y.; Yu, N.; Yin, D. *Chin. J. Catal.* **2011**, *32*, 1342.

86. Waidmann, C. R.; Zhou, X.; Tsai, E. A.; Kaminsky, W.; Hrovat, D. A.; Borden, W. T.; Mayer, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4729.

un multimuestrador automático 1260 G4767A y una columna Avantor® ACE® EXCEL® 3µm C18-AR (150 x 4.6 mm. La fase móvil consistía en una mezcla de los disolventes A (disolución acuosa de acetato de amonio, 7.6 g/L pH= 4.4 ajustado con ácido acético) y B (acetonitrilo). Para la correcta separación de los productos fue necesario utilizar un método en gradiente, el cual comenzó con un incremento del B desde un 5% (v/v) a un 10% (v/v) durante los primeros 20 minutos. A continuación, la proporción de B en la mezcla aumentó desde un 10-36% en los siguientes 13 minutos (20-36 min). Finalmente, se empleó un gradiente isocrático con una composición 10% A y 90% B durante 10 minutos. El caudal de la fase líquida se fijó en 1 mL/min. Los volúmenes de inyección fueron de 10 µL y la temperatura de la columna se mantuvo a 25 °C. Las longitudes de ondas del detector empleadas fueron 254 nm y 276 nm.

La cuantificación de las reacciones catalíticas se llevó a cabo usando las rectas de calibrado de cada uno de los productos (fenol, benzoquinona, hidroquinona y catecol) (Figura 32). Estas rectas fueron obtenidas mediante la inyección en el HPLC de las diferentes disoluciones de los productos comerciales.

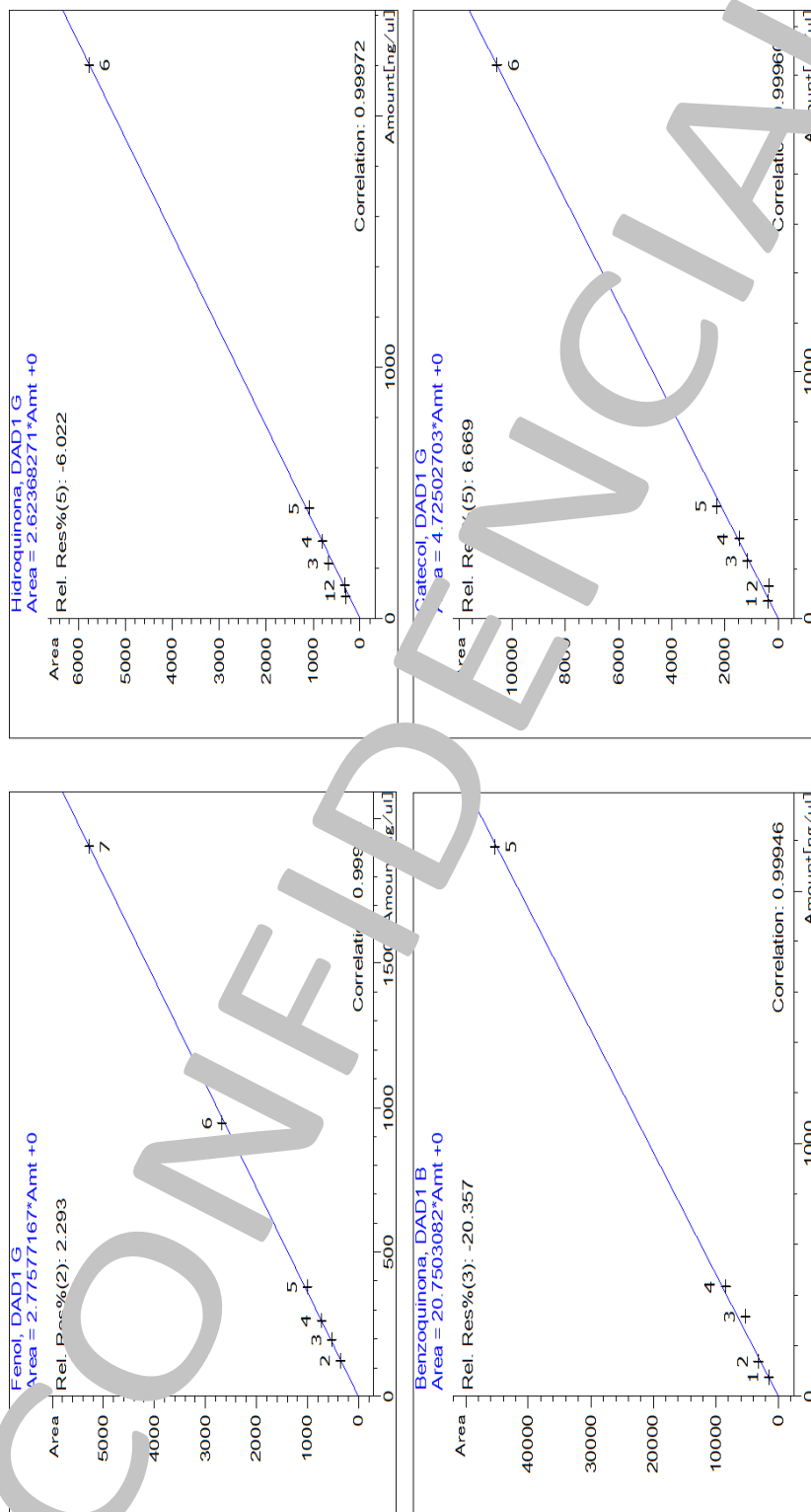


Figura 32. Rectas de calibrado (HPLC) para los productos procedentes de la oxidación de benceno.

5.1.2.2. Cromatografía de Gases (CG).

La separación de productos se llevó a cabo empleando una columna HP-Innowax (30 mm x y 0.250 mm, 0.25 μ m) y el método empleado fue el siguiente. Se inició con una temperatura de 50 °C que se incrementó hasta alcanzar un valor máximo de 225 °C, utilizando una rampa de temperatura de 10 °C/ min. La temperatura se mantuvo a 225 °C durante los últimos 5 minutos.

Mediante CG solo fue posible el análisis del fenol, ya que el resto de productos procedentes de su sobreoxidación no eran detectados mediante esta técnica. El fenol fue cuantificado mediante una recta de calibrado realizada previamente con una disolución del producto puro (Figura 33).

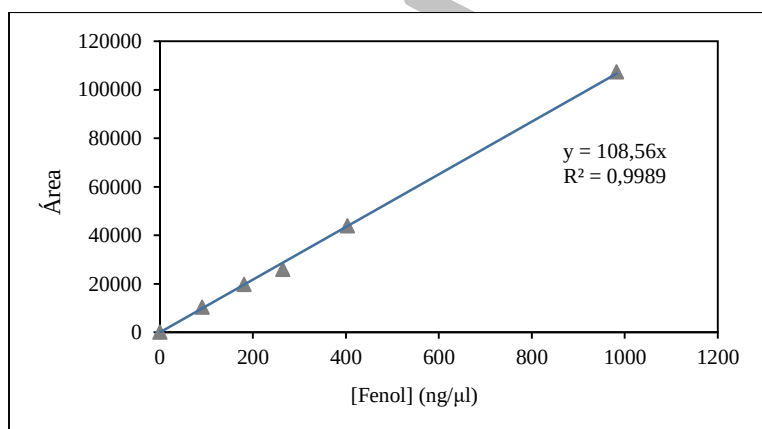


Figura 33. Recta de calibrado (CG) para el fenol

5.1.3. Estudio de la solubilidad de O₂ y aire en disoluciones de diferentes surfactantes.

Se añadieron 20 mL de agua en un vaso de teflón el cual fue introducido en un reactor de alta presión de 100 mL. Se disolvió una cantidad exacta de surfactante y el reactor se conectó a la bala de O₂ o aire. Posteriormente, el reactor fue presurizado con una presión determinada y la mezcla se dejó agitando durante 10 minutos. La diferencia de presión fue anotada y la cantidad de oxígeno o aire disuelto fue calculada asumiendo un comportamiento ideal ($n = PV/RT$). El volumen de gas en el interior del reactor fue 47 mL.

Tabla 21. Estudio de la solubilidad de O₂ a diferentes concentraciones de surfactante.

Ent.	Surfact.	ΔP_{O_2} SDS (bar)	ΔP_{O_2} SDS (psi)	[O ₂] SDS (mM)	ΔP_{O_2} PFOS (bar)	ΔP_{O_2} PFOS (psi)	[O ₂] PFOS (mM)	ΔP_{O_2} Tritón™ X-100 (bar)	ΔP_{O_2} Tritón™ X-100 (psi)	[O ₂] Tritón™ X-100 (mM)
1	0	3.3	50	324	3.4	50	332	3.4	50	332
2	20	3.3	50	324	8.6	150	829	5.2	75	497
3	40	3.3	50	324	8.6	150	995	6.9	100	663
4	100	6.8	100	657	6.9	100	663	12.1	175	1160
5	200	6.8	100	657	6.9	100	663	12.8	200	1326
6	300	6.8	100	657	6.9	100	663	10.3	150	995
7	500	6.8	100	657	6.9	100	663	6.9	100	663

Condiciones generales: 200 bar de Aire, 20 mL de H₂O, 10 min a 25 °C.

Tabla 22. Estudio de la solubilidad de presión de O_2 a una concentración constante de surfactante.

Ent	P_{O_2} (bar) ^a	ΔP_{O_2} SDS (bar) ^a	ΔP_{O_2} SDS (psi) ^a	$[O_2]$ SDS (mM) ^a	ΔP_{O_2} PFOS (bar) ^b	ΔP_{O_2} PFOS (psi) ^b	$[O_2]$ PFOS (mM) ^b	ΔP_{O_2} Tritón™ X-100 (bar) ^c	ΔP_{O_2} Tritón™ X-100 (psi) ^c	$[O_2]$ Tritón™ X-100 (mM) ^c
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	42	3.4	50	332	3.4	50	332	3.4	50	332
3	81	3.4	50	332	3.4	50	332	5.2	75	497
4	120	3.4	50	3332	6.9	100	663	6.9	100	663
5	156	3.2	50	332	6.9	100	663	6.5	125	817
6	200	6.9	100	663	8.6	125	829	13.8	200	1726

Condiciones generales: 20 mL de H_2O , 10 min a 25 °C. ^a Concentración de SDS 100 mM. ^b Concentración de PFOS 100 mM. ^c Concentración de Tritón™ X-100 200 mM.

Tabla 23. Estudio de la solubilidad del aire a diferentes concentraciones de surfactante.

Ent.	[Surfactante] (mM)	ΔP aire (bar)	ΔP aire (psi)	[Aire] DS (mM)	ΔP aire PFOS (bar)	ΔP aire PFOS (psi)	[Aire] PFOS (mM)	ΔP aire Tritón™ X-100 (bar)	ΔP aire Tritón™ X-100 (psi)	[Aire] Tritón™ X-100 (mM)	ΔP aire DTAC (bar)	ΔP aire DTAC (psi)	[Aire] DTAC (mM)
1	0	3.4	50	332	3.4	50	332	3.4	50	332	3.4	50	332
2	20	3.4	50	332	3.4	50	332	5.2	75	497	3.4	50	332
3	40	3.4	50	332	5.2	75	497	5.2	75	497	5.2	75	497
4	100	5.2	75	498	5.2	75	497	6.9	100	663	6.9	100	663
5	200	6.9	100	663	6.9	100	663	6.9	100	663	5.2	75	497
6	300	6.9	100	663	6.9	100	663	6.9	100	663	5.2	75	497
7	500	3.4	50	332	3.4	50	332	5.2	75	497	3.4	50	332

Condiciones generales: 200 bar de Aire, 20 mL de H₂O, 10 min a 25 °C.

Tabla 24. Estudio de la solubilidad del aire a una concentración constante de surfactante.

Ent.	Presión inicial Aire (bar)	ΔP aire SDS (bar) ^a	ΔP Aire SDS (psi) ^a	[Aire] SDS (mM) ^a	ΔP aire PFOS (bar) ^b	ΔP aire PFOS (psi) ^b	[Aire] PFOS (mM) ^b	ΔP aire Tritón™ X-100 (bar) ^c	ΔP aire Tritón™ X-100 (psi) ^c	[Aire] Tritón™ X-100 (mM) ^c	ΔP aire DTAC (bar) ^d	ΔP aire DTAC (psi) ^d	[Aire] DTAC (mM) ^d
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	24	1.7	25	166	1.7	25	166	1.7	25	166	25	1.7	166
3	48	3.4	50	332	3.4	50	332	3.4	50	332	25	1.7	166
4	69	3.4	50	332	3.4	50	332	5.2	75	497	50	3.4	332
5	100	5.2	75	497	5.2	75	497	5.2	75	497	50	3.4	332
6	151	6.9	100	663	5.2	75	497	6.9	100	663	100	6.9	663
7	190	6.9	100	663	6.9	100	663	6.9	100	663	100	6.9	633

Condiciones generales: 20 mL de H₂O, 10 min a 25 °C. ^aConcentración de SDS 200 mM. ^bConcentración de PFOS 200 mM. ^cConcentración Tritón™ X-100 100 mM. ^dConcentración de DTAC 100 mM.

Tabla 25. Primera y segunda CMC de los surfactantes estudiados a 25 °C.

Surfact.	CMC ₁ (mM)	CMC ₂ (mM)	Ref.
SDS	7-10	40-50	[87],[88],[89]
PFOS	2 (8 mM a 80 °C)	-	[90]
CTAB	0.79-0.99	6-7	[60],[91]
DTAC	19.4-21.5	-	[92]
Tritón™ 100-X	0.2-0.9	1.25	[87],[89]

5.1.4. Procedimiento experimental para la reacción de oxidación directa de benceno a fenol con O₂ como oxidante.

La reacción de oxidación de benceno se llevó a cabo en un reactor de alta presión de 100 mL en el cual ácido ascórbico (2 mmol), catalizador (0.05 mmol) y benceno (1 mmol) se añadieron a una disolución acuosa de PFOS (200 mM, 10 mL). El reactor fue cargado con una presión de oxígeno de 40 bar y la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez finalizada la reacción, el reactor se despresurizó y la mezcla de reacción fue diluida hasta un volumen exacto con metanol. Los productos procedentes de la oxidación de benceno fueron cuantificados por HPLC usando las rectas de calibrado. Los distintos experimentos para la reacción de oxidación de benceno con oxígeno molecular descritos en *Resultados y Discusión* se realizaron siguiendo la misma metodología, modificando únicamente la variable indicada.

-
87. Bhairi, S. M.; Mohan, C. *Detergents: A guide to the properties and use of detergents in biological systems*. Calbiochem 2007.
88. Romani, A. P.; Hora Machado, A. E.; Hioka, N.; Severino, D.; Baptista, M. S.; Codognoto, L.; Rodrigues, M. R.; Oliveira, H. P. M. *J. Fluoresc.* **2009**, 19, 327.
89. Yu, D, Huang, F.; Xu, H. *Anal. Methods* **2012**, 4, 47.
90. Yuan, Q.; Ravikrishna, R.; Valsaraj, K. T. *Sep. Purif. Technol.* **2001**, 24, 309.
91. Ma, C.; Li, G.; Xu, Y.; Wang, H.; Ye, X. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* **1998**, 143, 89.
92. Bale, B. L.; Zana, R. *J. Phys. Chem. B* **2002**, 106, 1926.



Figura 34. Reactores de alta presión empleados para llevar a cabo las reacciones de oxidación de benceno a fenol.

5.1.5. Procedimiento experimental para la reacción de oxidación directa de benceno a fenol con aire como oxidante.

La reacción de oxidación de benceno empleando aire como oxidante se realizó en un reactor de alta presión de 100 mL en el cual el ácido ascórbico (2 mmol), el catalizador (0.05 mmol) y el benceno (1 mmol) se añadieron a una disolución acuosa de PFOS (200 o 300 mM, 10 mL). El reactor fue cargado con una presión de aire desde los 50 a los 100 bar y la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante el tiempo deseado. Una vez finalizada la reacción, el reactor se despresurizó y la mezcla de reacción fue diluida hasta un volumen exacto con metanol. Los productos procedentes de la oxidación de benceno fueron cuantificados por CG y HPLC usando las rectas de calibrado.

Al emplear el complejo de vanadio VOSalhd como catalizador fue necesario llevar a cabo la reacción a 50 °C.

5.2. Métodos experimentales: Capítulo II.

5.2.1 Materiales e instrumentación.

Todos los reactivos, productos y surfactantes utilizados, se adquirieron en Aldrich o Alfa Aesar y se emplearon sin ninguna purificación previa. El O₂ se adquieren en Air Liquid. Los complejos de cobre (I), Tp^xCu(NCCH₃)^{93,94,95} fueron preparados siguiendo los procedimientos descritos en bibliografía. Todos los experimentos llevados a cabo bajo presión tuvieron lugar en reactores PARR micro Bench Top con vasos de teflón en su interior. Los estudios de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) se realizaron en un cromatógrafo Agilent Technologies 1260 Infinity II. Los disolventes (acetonitrilo, agua y metanol) y los reactivos (AcONH₄, AcOH) empleados en los estudios analíticos presentaron grados de HPLC y analítico. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear ¹H se llevaron a cabo en un espectrómetro Bruker 400 y 500 Hz. Los desplazamientos químicos de los espectros se referenciaron con respecto al tetrametilsilano, utilizando la señal de disolvente deuterado como referencia interna.

5.2.2. Métodos Analíticos.

5.2.2.1. Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC).

El método analítico empleado para la detección y cuantificación de los productos procedentes de la oxidación directa de benceno a fenol fue el descrito en el apartado 5.1.2.1.

93. Mairena, M. A.; Urbano, J.; Carbajo, J.; Maraver, J. J.; Álvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 7428.

94. Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1446.

95. Gava, R.; Olmos, A.; Noverges, B.; Varea, T.; Álvarez, E.; Belderrain, T. R.; Caballero, A.; Asensio, G.; Pérez, P. J. *ACS Catal.* **2015**, 5, 3726.

5.2.3. Procedimiento experimental para la oxidación directa de benceno a fenol con O₂ en fase homogénea.

La reacción de oxidación de benceno se llevó a cabo en un reactor de alta presión de 100 mL en donde ácido ascórbico (1 mmol), $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$ (0.05 mmol) y benceno (1 mmol) se disolvieron en una mezcla acetonitrilo/agua (3:1 v: v, 8 mL). El reactor fue cargado con 40 bar de oxígeno y la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante el tiempo deseado. Una vez finalizada la reacción, el reactor se despresurizó y la mezcla de reacción fue diluida hasta un volumen exacto con acetonitrilo. Los productos procedentes de la oxidación de benceno fueron cuantificados HPLC usando las rectas de calibrado.

Conclusiones

1. La presencia de los surfactantes SDS, DTAC, Tritón™ X-100 y PFOS en disoluciones acuosas aumentan la concentración de oxígeno y aire en agua cuando se someten a presiones de éstos.

2. El empleo de complejos de vanadio (IV) con ligandos bidentados O,O-, N,O- o N,N- (VO(acac)₂, VOSalhd o 'VO(OH)') como catalizadores para la reacción de oxidación directa de benceno a fenol han permitido convertir benceno en fenol de manera selectiva, sin la formación de productos de sobreoxidación, a temperatura suaves, usando O₂ o aire como oxidante, ácido ascórbico como agente reductor y una disolución acuosa de PFOS como medio de reacción.

3. Los mejores resultados se han obtenido con el catalizador VOSalhd, que ha permitido alcanzar un rendimiento del 16% de fenol, basado en el benceno inicial, con un 99% de selectividad.

4. Los complejos de cobre (I) $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$ y $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2\text{Br}}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$ han sido capaces de promover la oxidación directa de benceno a fenol con O₂ en una mezcla acetonitrilo-agua.

5. El complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$ dio lugar a la formación de fenol de manera selectiva y en cantidades subestequiométricas en condiciones suaves, siendo crucial la presencia de ácido ascórbico como fuente de protones y electrones para que la reacción de oxidación tuviera lugar.

6. Se ha propuesto el pre-diseño conceptual industrial de una planta piloto para la producción de fenol mediante la oxidación directa de benceno en presencia de aire bajo condiciones micelares con catalizadores de vanadio.

7. La comparación entre el proceso de Hock, empleado actualmente para la producción de fenol, y el sistema descrito en el *Capítulo I*, resulta favorable hacia el segundo en varios aspectos (número de etapas, no formación de intermedios peligrosos, empleo de oxidantes seguros, condiciones de reacción y control de la selectividad) si bien la necesidad de ácido ascórbico como reductor es el principal inconveniente a resolver en futuros trabajos.

Anexo

6.1. Anexo: Capítulo I.

6.1.1 Cromatogramas de la reacción de oxidación directa de benceno a fenol con O_2 como oxidante.

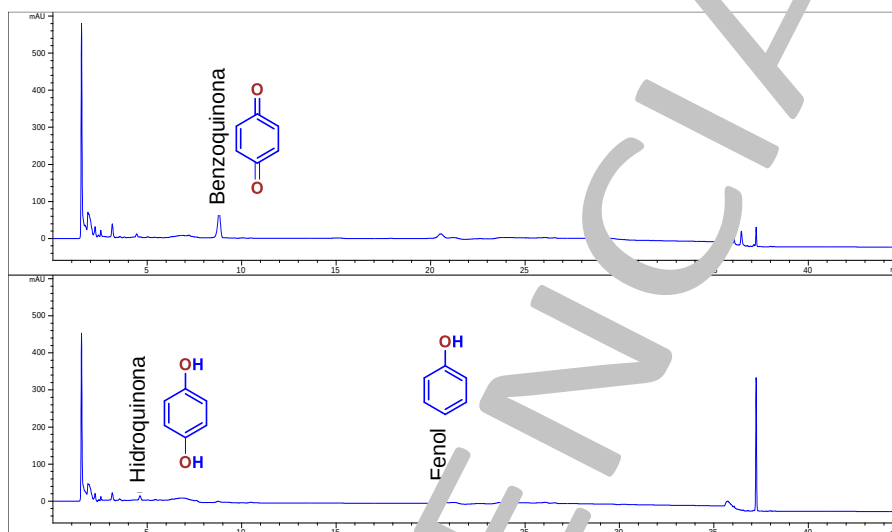


Figura 35. Cromatograma (HPLC) de la reacción de oxidación de benceno sin surfactante en presencia de VO(acac)₃ y ácido ascórbico (1 mmol) bajo 40 bar de O_2 durante 24 h. Arriba: detector UV a 254 nm. Abajo: detector UV a 275 nm.

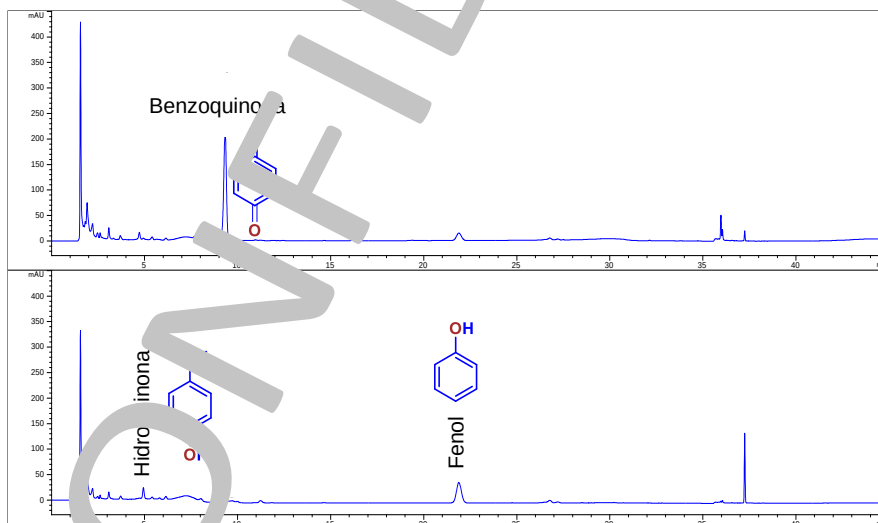


Figura 36. Cromatograma (HPLC) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de VO(acac)₃, de ácido ascórbico (1 mmol) y una disolución 100 mM de PFOS bajo 40 bar de O_2 durante 24 h. Arriba: detector UV a 254 nm. Abajo: detector UV a 275 nm.



Figura 37. Cromatograma (HPLC) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_2$, de ácido ascórbico (1 mmol) y una disolución 100 mM SDS bajo 40 bar de O_2 durante 24 h. Arriba: detector UV a 254 nm. Abajo: detector UV a 275 nm.



Figura 38. Cromatograma (HPLC) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_2$, de ácido ascórbico (1 mmol) y una disolución 100 mM DTAC bajo 40 bar de O_2 durante 24 h. Arriba: detector UV a 254 nm. Abajo: detector UV a 275 nm.

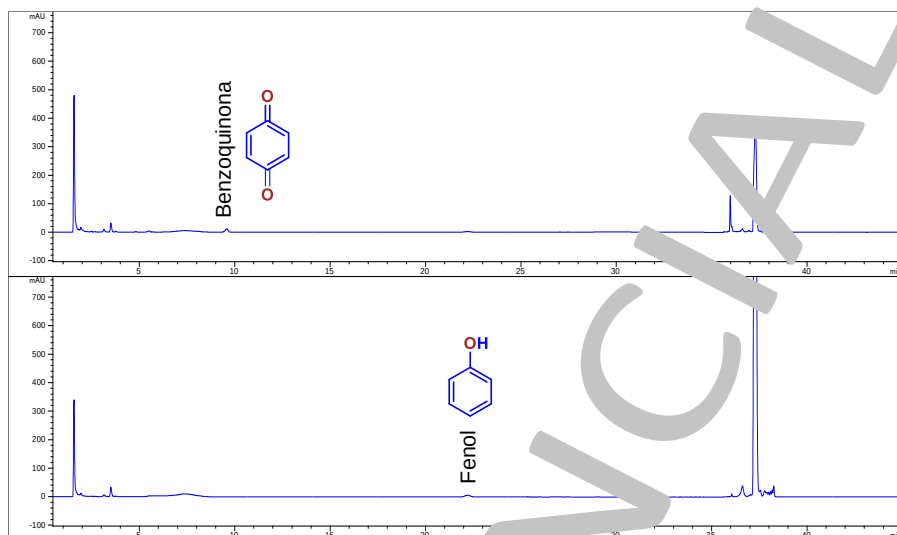


Figura 39. Cromatograma (HPLC) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_2$, de ácido ascórbico (1 mmol) y una disolución 100 mM de Tritón™ X-100 bajo 40 bar de O_2 durante 24 h. Arriba: detector UV a 254 nm. Abajo: detector UV a 275 nm.

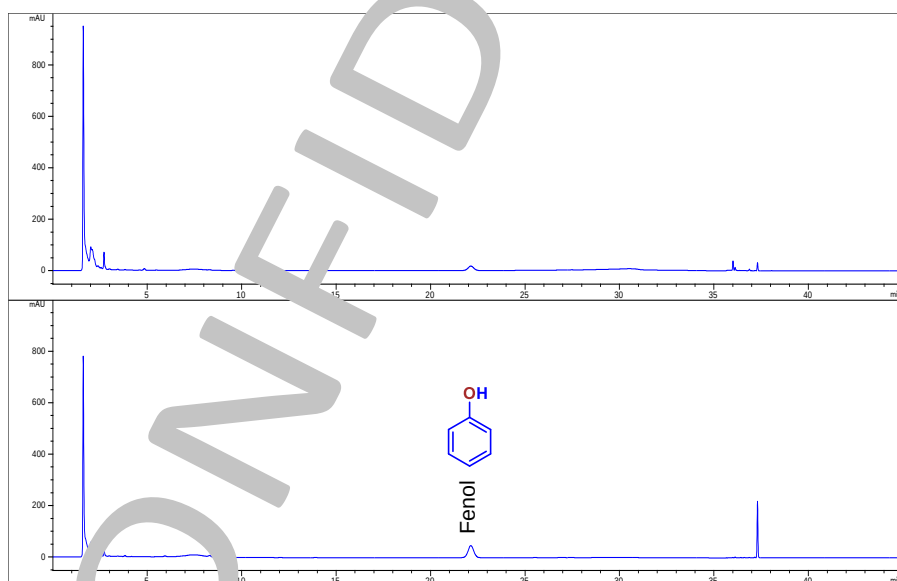


Figura 40. Cromatograma (HPLC) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_2$, de ácido ascórbico (2 mmol) y una disolución 200 mM de PFOS bajo 40 bar de O_2 durante 24 h. Arriba: detector UV a 254 nm. Abajo: detector UV a 275 nm.

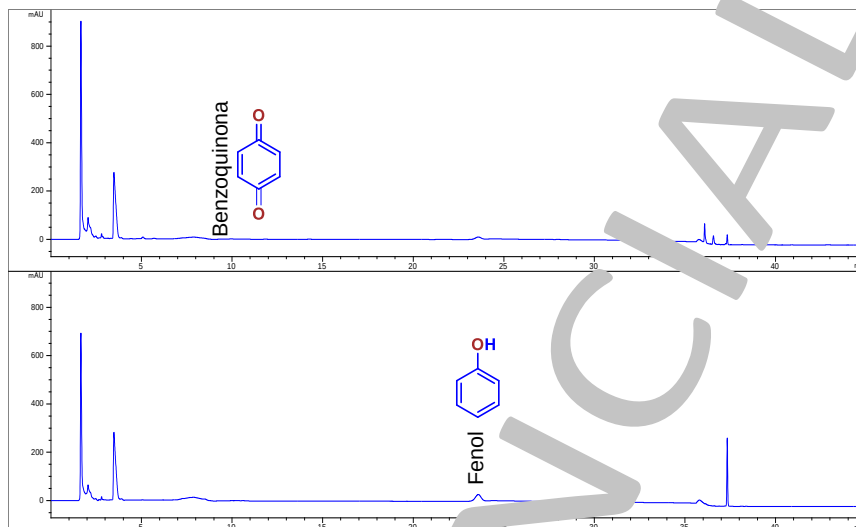


Figura 41. Cromatograma (HPLC) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_2$ y de ácido ascórbico (2 mmol) sin surfactante bajo 40 bar de O_2 durante 24 h. Arriba: detector UV a 254 nm. Abajo: detector UV a 275 nm.

6.1.2 Cromatogramas de la reacción de oxidación directa de benceno a fenol con aire como oxidante.



Figura 42. Cromatograma (HPLC) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_2$, de ácido ascórbico (2 mmol) y una disolución 200 mM de PFOS bajo una presión de aire de 75 bar durante 24 h. Arriba: detector UV a 254 nm. Abajo: detector UV a 275 nm.

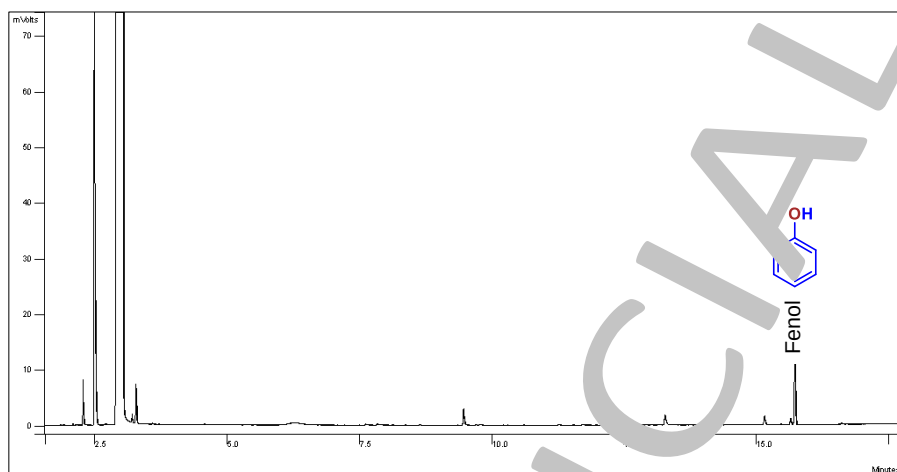


Figura 43. Cromatograma (CG) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_2$, de ácido ascórbico (2 mmol) y una disolución 200 mM de PFOS bajo una presión de aire de 75 bar durante 24 h.

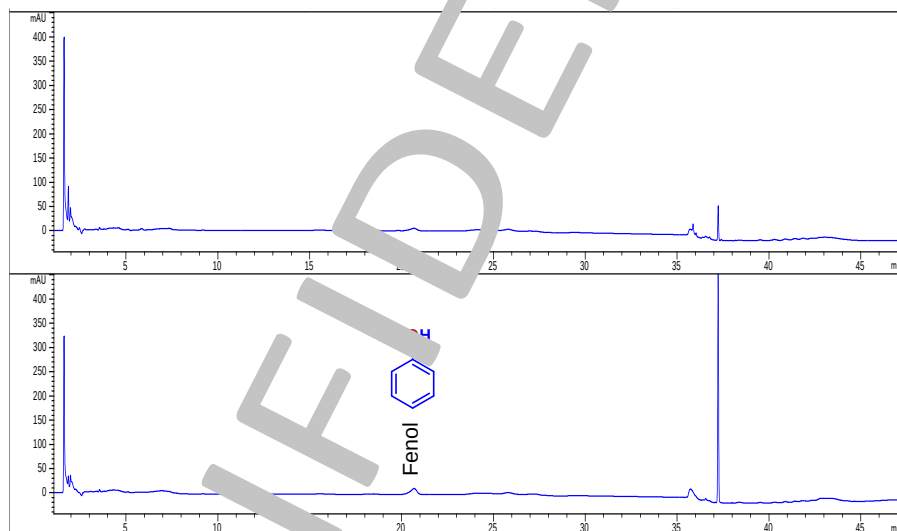


Figura 44. Cromatograma (HPLC) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_2$, de ácido ascórbico (2 mmol) y una disolución 300 mM de SDS bajo una presión de aire de 75 bar durante 24 h. Arriba: detector UV a 254 nm. Abajo: detector UV a 275 nm.

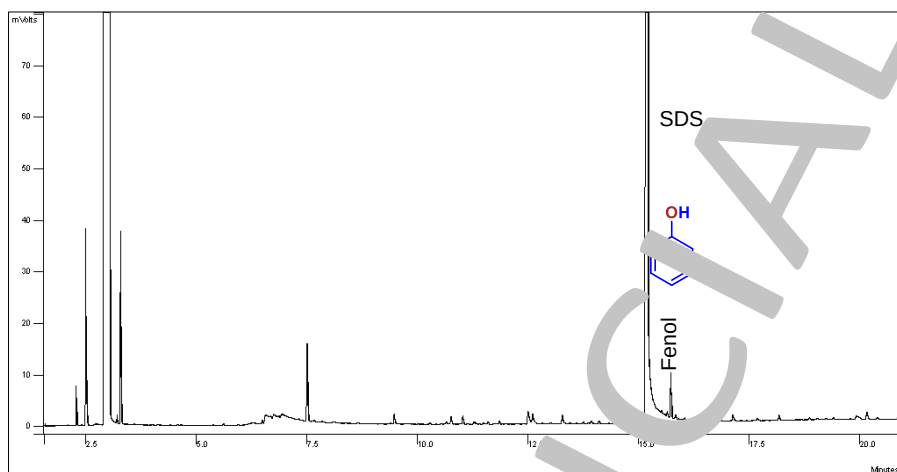


Figura 45. Cromatograma (CG) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_3$, de ácido ascórbico (2 mmol) y una disolución 300 mM de SDS bajo una presión de aire de 75 bar durante 24 h.

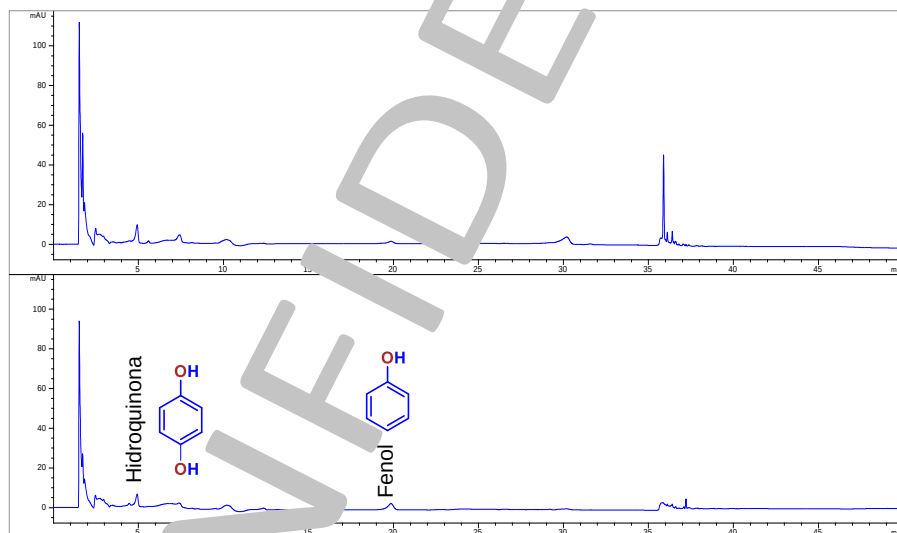


Figura 46. Cromatograma (HPLC) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_3$, de ácido ascórbico (2 mmol) y una disolución 300 mM de CTAB bajo una presión de aire de 75 bar durante 24 h. Arriba: detector UV a 254 nm. Abajo: detector UV a 275 nm.

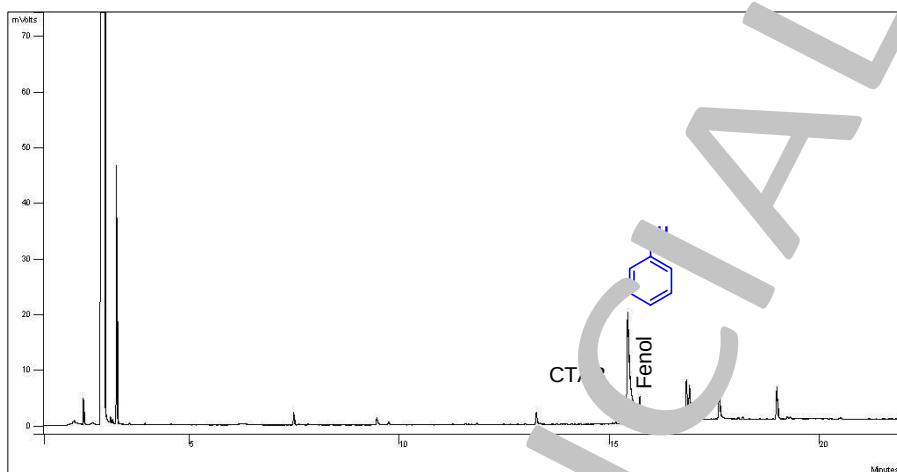


Figura 47. Cromatograma (CG) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_2$, de ácido ascórbico (2 mmol) y una disolución 300 mM de CTAB bajo una presión de aire de 75 bar durante 24 h.

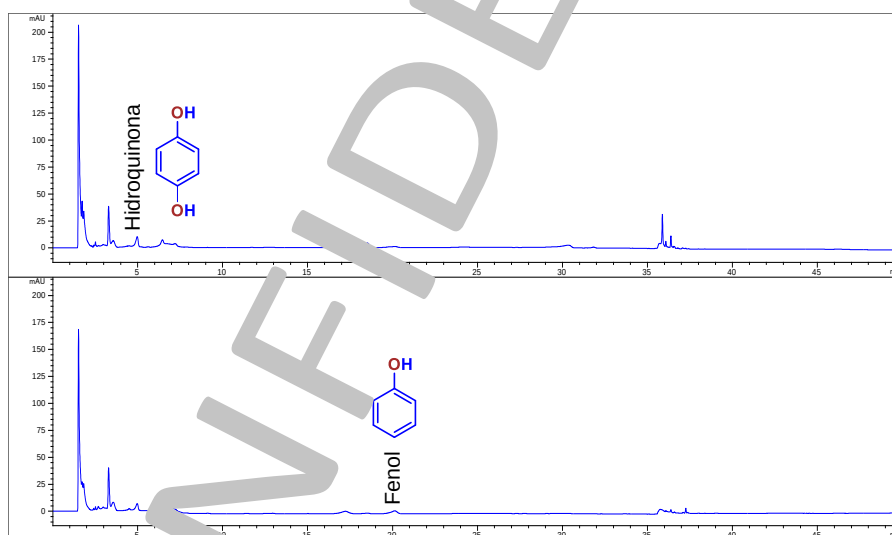


Figura 48. Cromatogramas (HPLC) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_2$, de ácido ascórbico (2 mmol) y una disolución 300 mM de DTAC bajo una presión de aire de 75 bar durante 24 h. Arriba: detector UV a 254 nm. Abajo: detector UV a 275 nm.

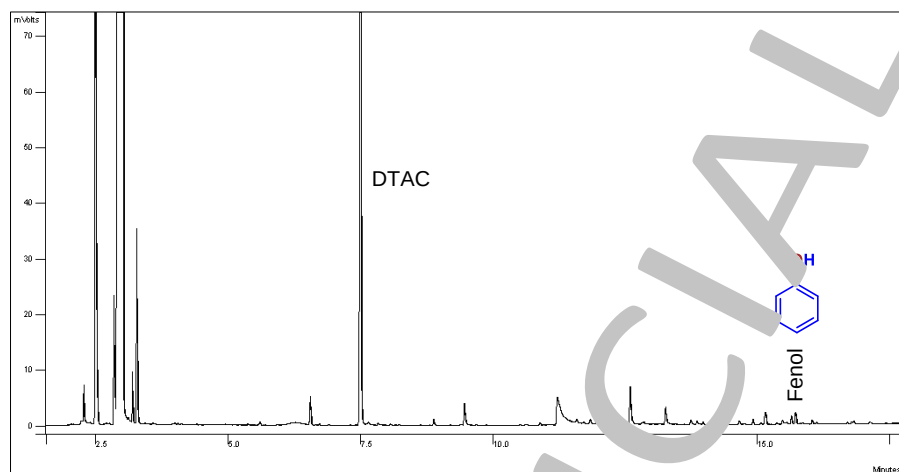


Figura 49. Cromatograma (CG) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_2$, de ácido ascórbico (2 mmol) y una disolución 300 mM de DTAC bajo una presión de aire de 75 bar durante 24 h.

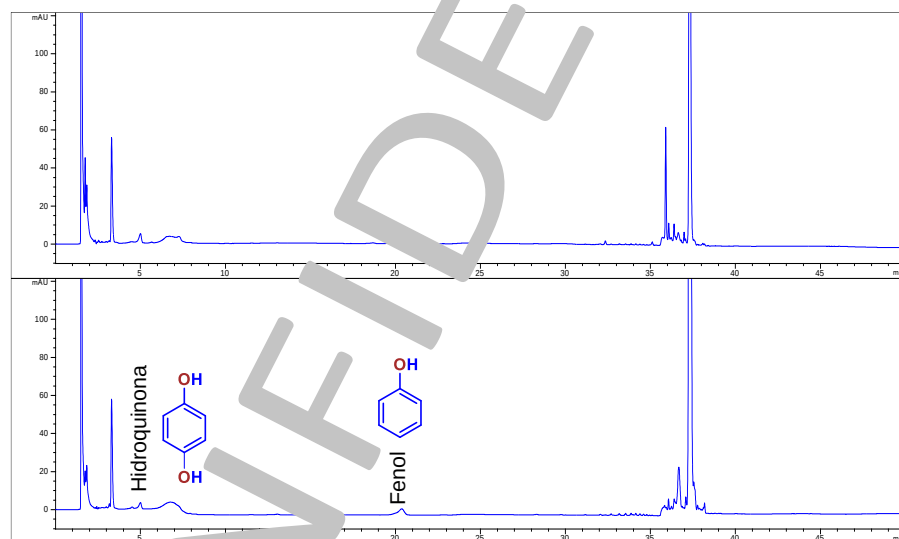


Figura 50. Cromatograma (HPLC) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_2$, de ácido ascórbico (2 mmol) y una disolución 200 mM de TritónTM X-100 bajo una presión de aire de 75 bar durante 24 h. Arriba: detector UV a 254 nm. Abajo: detector UV a 275.

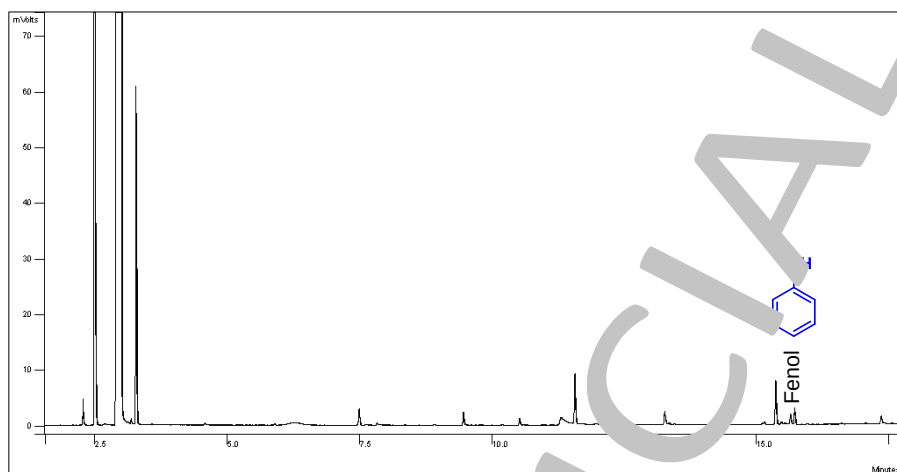


Figura 51. Cromatograma (CG) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_2$, de ácido ascórbico (2 mmol) y una disolución 200 mM de Tritón™ X-100 bajo una presión de aire de 75 bar durante 24 h.

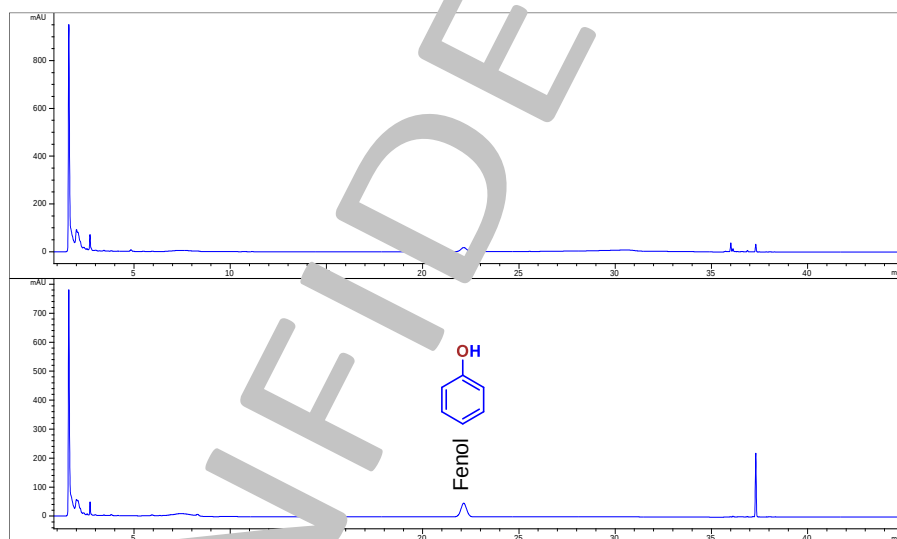


Figura 52. Cromatograma (HPLC) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_2$, de ácido ascórbico (2 mmol) y una disolución 300 mM de PFOS como surfactante bajo una presión de aire de 75 bar durante 12 h. Arriba: detector UV a 254 nm. Abajo: detector UV a 275 nm.

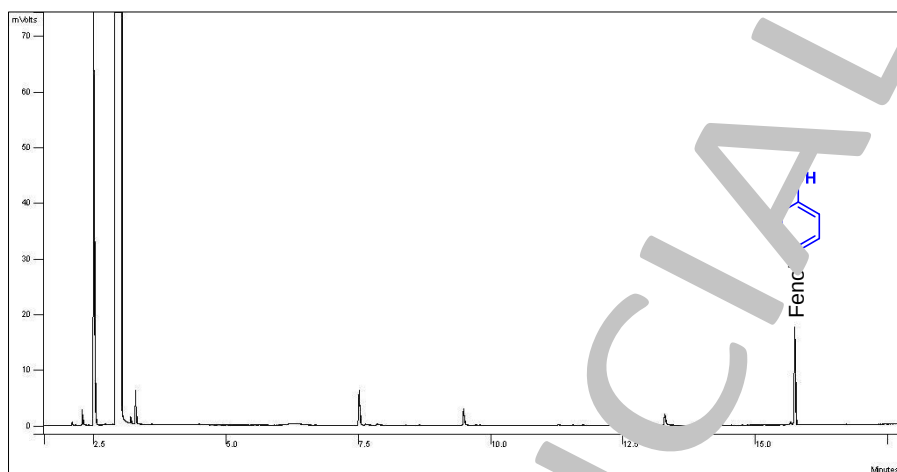


Figura 53 Cromatograma (CG) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_3$, de ácido ascórbico (2 mmol) y una disolución 300 mM de PFOS como surfactante bajo una presión de aire de 75 bar durante 12 h.



Figura 54. Cromatograma (HPLC) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_3$ y ácido ascórbico (2 mmol) sin surfactante bajo una presión de aire de 75 bar durante 12 h. Arriba: detector UV a 254 nm. Abajo: detector UV a 275 nm.

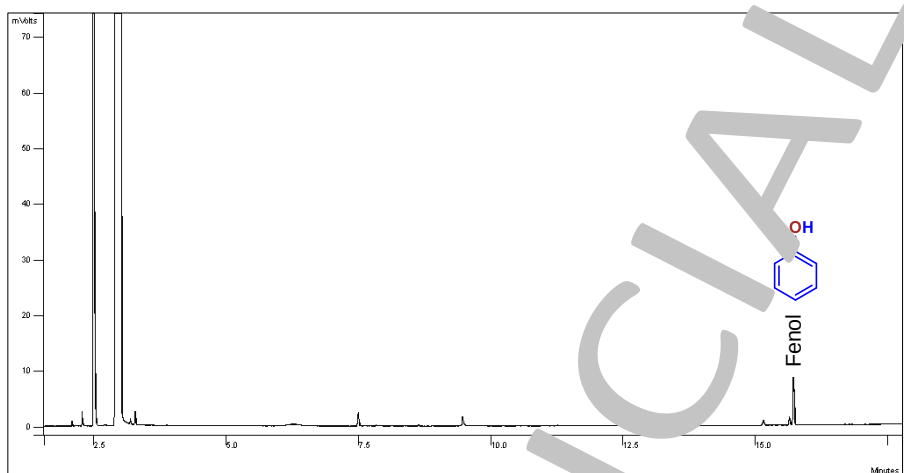


Figura 55. Cromatograma (CG) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_2$ y de ácido ascórbico (2 mmol) sin surfactante bajo una presión de aire de 75 bar durante 12 h.

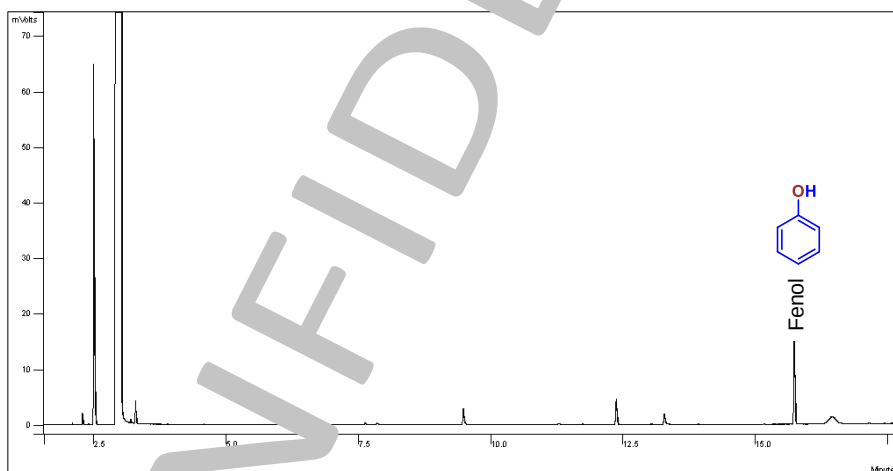


Figura 56. Cromatograma (CG) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de VOSalhd como catalizador, de ácido ascórbico (2 mmol) y una disolución 300 mM de PFOS bajo una presión de aire de 50 bar durante 12 h.

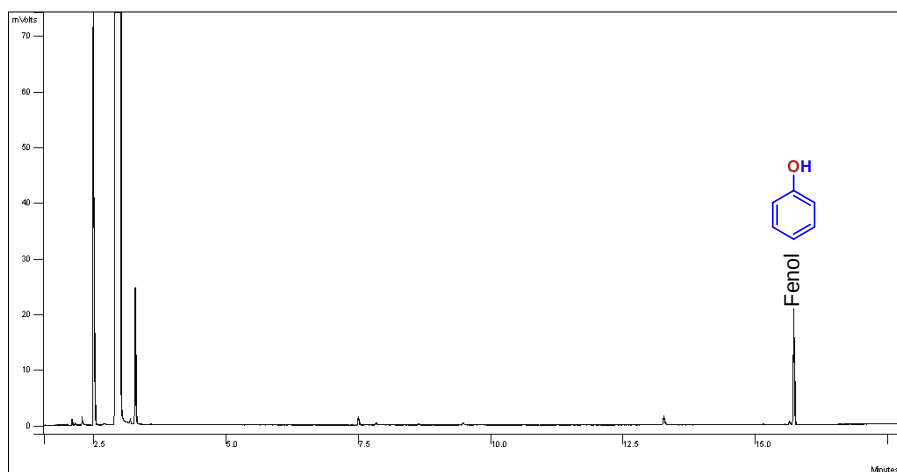


Figura 57. Cromatograma (CG) de la reacción de oxidación de benceno en presencia de 'VO(OH)' como catalizador, 2 mmol de ácido ascórbico como agente reductor y 200 mM de PFOS como surfactante bajo una presión de aire de 50 bar durante 24 h.

6.2. Anexo: Capítulo II.

6.2.1. Espectros de RMN de ^1H .

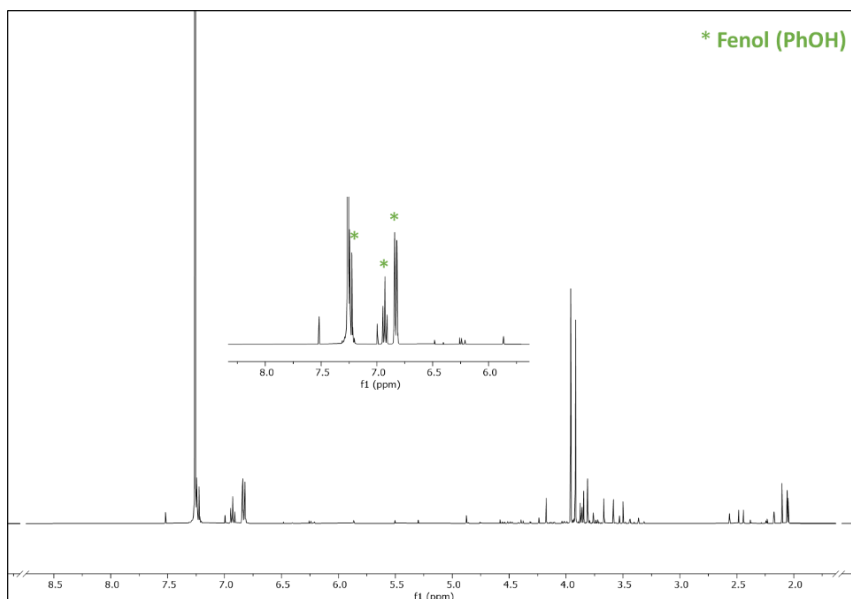


Figura 58. Espectro de RMN de ^1H (400 Hz, CDCl_3) del crudo de la reacción de oxidación entre benceno y O_2 en presencia de $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$ a temperatura ambiente durante 1 h.

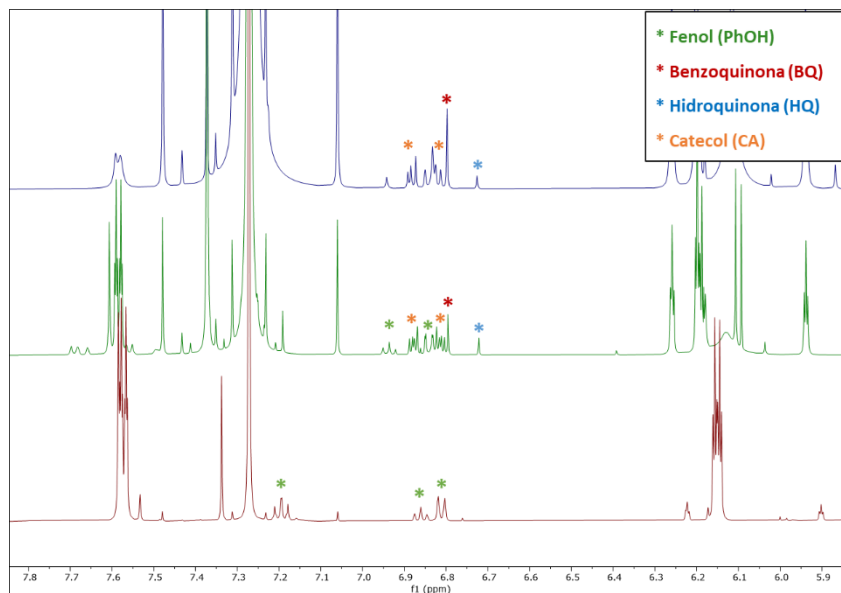


Figura 59. Espectro de RMN de ^1H (400 Hz, CDCl_3) del crudo de la reacción de oxidación entre benceno y O_2 en presencia de $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$ a temperatura ambiente durante 1 h (abajo), 3 h (medio), 6 h (arriba).

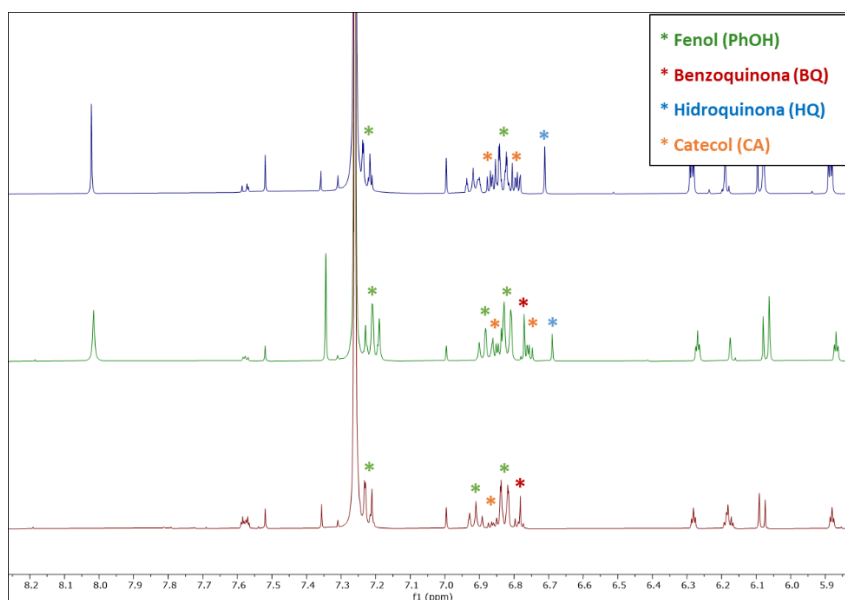


Figura 60. Espectro de RMN de ^1H (400 Hz, CDCl_3) del crudo de la reacción de oxidación entre benceno y O_2 en presencia de $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$ 40 °C durante 1 h (abajo), 3 h (medio), 6 h (arriba).

6.2.2. Cromatograma.

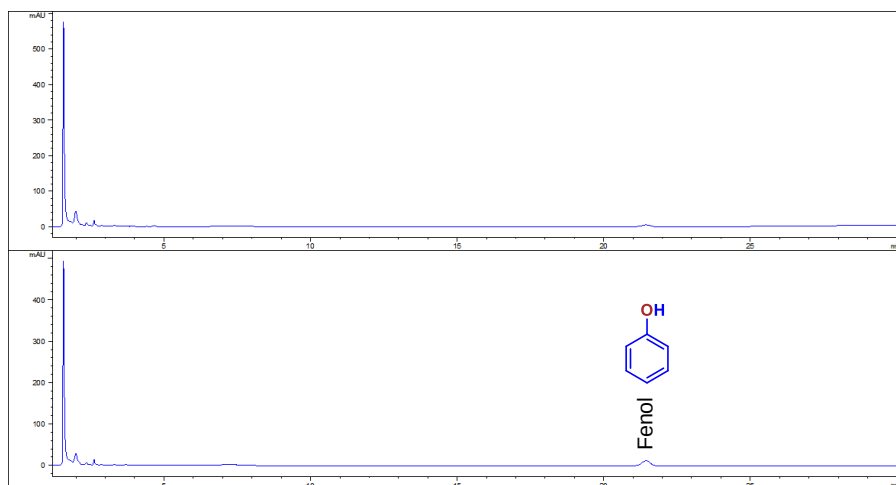


Figura 61. Cromatograma (HPLC) de la reacción de oxidación entre benceno y O_2 en presencia de $Tp^{Br^3}Cu(NCCH_3)$ a temperatura ambiente durante 1 h.

Publicaciones
