

**EVALUACIÓN DE LA OBTENCIÓN DE 5-  
HIDROXIMETILFURFURAL, MOLÉCULA PLATAFORMA  
EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA, A PARTIR DE  
GLUCOSA EMPLEANDO CATÁLISIS HETEROGÉNEA**

**Valentina Ramírez Chaparro**

**Universidad El Bosque**

**Facultad de Ciencias - Programa de Química Farmacéutica**

**Bogotá DC. – Octubre / 2022**

**EVALUACIÓN DE LA OBTENCIÓN DE 5-  
HIDROXIMETILFURFURAL, MOLÉCULA PLATAFORMA  
EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA, A PARTIR DE  
GLUCOSA EMPLEANDO CATÁLISIS HETEROGÉNEA**

**Valentina Ramírez Chaparro**

**Trabajo de investigación presentado como requisito para optar al título de:**

**Química Farmacéutica**

**Investigación**

**William Giovanni Cortés Ortiz**

**Carlos Alberto Guerrero Fajardo**

**Química aplicada**

**Universidad El Bosque**

**Facultad de Ciencias - Programa de Química Farmacéutica**

**Bogotá DC. – Octubre / 2022**

## Hoja de identificación

<b>Título:</b>	Evaluación de la obtención de 5-hidroximetilfurfural, molécula plataforma en la industria farmacéutica, a partir de glucosa empleando catálisis heterogénea.
<b>Grupo de investigación:</b>	Grupo de investigación en química aplicada - INQA
<b>Línea de Investigación:</b>	Química Aplicada
<b>Institución (es) Participante (s):</b>	Universidad Nacional Universidad El Bosque
<b>Tipo de Investigación:</b>	Experimental
<b>Estudiantes:</b>	Valentina Ramírez Chaparro
<b>Director:</b>	William Giovanni Cortés Ortiz
<b>Codirector:</b>	Carlos Alberto Guerrero Fajardo
<b>Asesor:</b>	Kevin Rene Suárez Suárez

## **Dedicatoria o lema**

A Dios por encima de todo por ser mi guía y soporte en este camino.

A mis padres, por todo su apoyo y esfuerzo para lograr superar cada obstáculo que se me ha presentado.

# Agradecimientos

Este proyecto hace parte del grupo de investigación INQA (Investigación en Química Aplicada) de la Universidad El Bosque y del grupo de investigación APRENA (Aprovechamiento Energético de Recursos Naturales) de la Universidad Nacional de Colombia que gracias a la colaboración de ellos ha sido financiado por la Universidad Nacional de Colombia y conto de la mano con todo el apoyo de la Universidad El Bosque.

Le quiero agradecer a estas dos universidades principalmente por ser promotoras de la investigación y educación y así mismo al grupo de investigación APRENA por brindarme la oportunidad de hacer parte de su proyecto tan importante y por la orientación y acompañamiento brindada en este hermoso proceso.

Al profesor y tutor William Giovanni Cortés Ortiz por ser la persona que creyó en mí y tuvo fe para asignarme la elaboración de este proyecto y agradecerle su paciencia y dedicación en el transcurso del desarrollo del trabajo, también por darme consejos para mi vida profesional y personal.

Al Dr. Carlos Alberto Guerrero Fajardo y Kevin Rene Suárez Suárez por su asesoramiento y guía en el desarrollo de esta investigación.

Y por último quiero agradecer a los jurados y personas que estuvieron involucradas en este proceso por dedicar su tiempo y dar un valioso aporte para la culminación de este trabajo.

# Tabla de contenido

1. Introducción .....	1
2. Marco teórico .....	2
2.1 Glucosa .....	2
2.2 Biomasa .....	3
2.3 5-hidroximetilfurfural.....	3
2.4 Catalizadores.....	5
2.5 Reacción de deshidratación de azúcares.....	6
3. Planteamiento del problema .....	8
4. Pregunta de investigación.....	9
5. Objetivos.....	10
5.1 Objetivo general.....	10
5.2 Objetivos específicos .....	10
6. Metodología .....	11
6.1 Materiales y métodos .....	11
7. Resultados y análisis de resultados .....	15
8. Conclusiones .....	27
9. Recomendaciones .....	29
10. Referencias bibliográficas .....	32

## Listado de tablas

**Tabla 1-** *Encabezado de la tabla de las condiciones de reacción (catalizador y 5-hidroximetilfurfural* ..... 16

**Tabla 2-** *Encabezado de la tabla de condiciones HPLC para glucosa y 5-hidroximetilfurfural* ..... 18

## Listado de graficas

<b>Grafica 1-</b> <i>Reactor tipo batch</i> .....	13
<b>Grafica 2-</b> <i>Búsqueda de artículos por palabras clave.</i> .....	15
<b>Grafica 3-</b> <i>Cromatograma de azúcares (1. Acetonitrilo, 2. Xilosa, 3. Glucosa y 4. Inositol-Patrón interno)</i> .....	18
<b>Grafica 4-</b> <i>Curva de calibración de glucosa/Inositol (Patrón interno)</i> .....	19
<b>Grafica 5-</b> <i>Cromatograma del compuesto de interés (1. 5-Hidroximetilfurfural y 2. Alcohol furfurilico-patrón interno)</i> .....	19
<b>Grafica 6-</b> <i>Curva de calibración de 5- 5-Hidroximetilfurfural /Alcohol furfurilico</i> .....	20
<b>Grafica 7-</b> <i>Relación entre la conversión de glucosa y la selectividad a 5- 5-Hidroximetilfurfural con respecto a los catalizadores de Vanadio y Vanadio-Tungsteno ..</i>	21
<b>Grafica 8-</b> <i>Resultados de rendimiento, selectividad y conversión de los catalizadores de Vanadio y Vanadio-Tungsteno a 180°C y el control sin catalizador</i> .....	23
<b>Grafica 9-</b> <i>Difractogramas de rayos X de los catalizadores de Vanadio y Vanadio-Tungsteno</i> .....	25
<b>Grafica 10-</b> <i>FTIR de los catalizadores de Vanadio y Vanadio-Tungsteno</i> .....	26

## Listado de ecuaciones

<b>Ecuación 1-</b> <i>Conversión de glucosa</i> .....	21
<b>Ecuación 2-</b> <i>Rendimiento de la reacción a 5-HMF</i> .....	21
<b>Ecuación 3-</b> <i>Selectividad de la reacción a 5-HMF</i> .....	21

## Lista de Símbolos y abreviaturas

- **5-HMF:** 5-Hidroximetilfurfural
- **AF:** Alcohol furfurílico
- **RI:** Detector de índice de refracción
- **HPLC:** Cromatografía líquida de alta eficiencia
- **UV:** Ultravioleta
- **nm:** Nanómetro
- **IL:** Líquido iónico
- **DMSO:** Dimetilsulfóxido

# Resumen

En este trabajo se evaluó la obtención de 5-hidroximetilfurfural mediante catálisis heterogénea, está por medio de la deshidratación de glucosa para lograr cumplir con el objetivo de llegar al compuesto de interés (5-HMF). Con el fin de conseguir los mejores resultados en cuanto a conversión de glucosa, selectividad y rendimiento a 5-HMF se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos (ScienceDirect, PubMed, Elsevier, Redalyc, Scopus, Springer, Google Scholar) contando con todos los parámetros necesarios y palabras clave (5-hidroximetilfurfural, glucosa y catálisis heterogenea) que aportaron información valiosa para el proyecto. Se tuvo en cuenta variables como el tiempo, la temperatura y catalizador empleado para así crear un diseño experimental, pero teniendo en cuenta los catalizadores sintetizados dentro del grupo de investigación (Vanadio, Vanadio-Tungsteno, Tungsteno, Hierro y Molibdeno).

Se realizaron cinco reacciones donde la variable principal fue el catalizador y se varió la temperatura, ya que la primera fue un control así que no tenía catalizador, las siguientes dos se realizaron con catalizador de vanadio con soporte de óxido de silicio ( $V/SiO_2$ ) y para finalizar las reacciones se empleó un catalizador bimetálico de vanadio-tungsteno sobre un soporte de óxido de silicio ( $VW/SiO_2$ ) para poder comparar la efectividad de estos catalizadores y observar cómo actúan en el medio de reacción, la otra variable que se tuvo en cuenta fue la temperatura implementando dos diferentes ( $140\text{ }^\circ\text{C}$  y  $180\text{ }^\circ\text{C}$ ) debido a que lo encontrado en la literatura menciona esto como un factor importante, por ultimo cabe mencionar que el tiempo para todas las reacciones fue el mismo (120 minutos).

Los resultados demostraron la influencia de los catalizadores en cuanto a conversión de glucosa, donde logran alcanzar valores altos de conversión de glucosa (81,48% y 88,81%) a mayor temperatura, demostrando la importancia de escoger bien la temperatura de reacción. Así mismo se logra observar cómo estas variables influyen en los resultados de selectividad y rendimiento a 5-HMF, siendo notablemente mejor la temperatura más alta ( $180\text{ }^\circ\text{C}$ ) y el catalizador mono metálico de Vanadio ( $V/SiO_2$ ).

## Palabras Clave:

**5-Hidroximetilfurfural, glucosa, catálisis heterogénea.**

## Abstract

In this work, the obtaining of 5-hydroxymethylfurfural by heterogeneous catalysis was evaluated, it is through the dehydration of glucose to achieve the objective of reaching the compound of interest (5-HMF). In order to obtain the best results in terms of glucose conversion, selectivity and yield to 5-HMF, a systematic search was carried out in databases (ScienceDirect, PubMed, Elsevier, Redalyc, Scopus, Springer, Google Scholar) counting on all the necessary parameters and keywords (5-hydroxymethylfurfural, glucose and heterogeneous catalysis) that provided valuable information for the project. Variables such as time, temperature and catalyst used were taken into account in order to create an experimental design, but taking into account the catalysts synthesized within the research group (Vanadium, Vanadium-Tungsten, Tungsten, Iron and Molybdenum).

Five reactions were carried out where the main variable was the catalyst and the temperature was varied, since the first was a control so it had no catalyst, the next two were carried out with a vanadium catalyst supported by silicon oxide (V/SiO<sub>2</sub>). and to complete the reactions, a vanadium-tungsten bimetallic catalyst was used on a silicon oxide support (VW/SiO<sub>2</sub>) in order to compare the effectiveness of these catalysts and observe how they act in the reaction medium, the other variable that was into account was the temperature implementing two different ones (140 °C and 180 °C) because what was found in the literature mentions this as an important factor, finally it is worth mentioning that the time for all the reactions was the same (120 minutes) .

The results demonstrated the influence of the catalysts in terms of glucose conversion, where they manage to reach high values of glucose conversion (81.48% and 88.81%) at higher temperatures, demonstrating the importance of choosing the reaction temperature well. Likewise, it is possible to observe how these variables infer the results of selectivity and yield to 5-HMF, the highest temperature (180°C) and the Vanadium monometallic catalyst (V/SiO<sub>2</sub>) being notably better.

### Keywords:

**5-Hydroxymethylfurfural, glucose, heterogeneous catalysis**

# 1. INTRODUCCIÓN

El 5-hidroximetilfurfural (5-HMF) es un compuesto con multivariedad de funciones importantes para las industrias (Muranaka et al., 2020). Entre ellas se destaca una de las más importantes que es la industria farmacéutica (Morales et al., 2017). Siendo este compuesto aplicado como plataforma para infinidad de productos y procesos. Su uso como molécula plataforma y aplicaciones farmacéuticas se centra principalmente en la producción del ácido L-ascórbico (L-Sorbosa) (Kowalski et al., 2013). Por otra parte, derivados del 5-HMF se han utilizado como fármacos inhibidores de lipoxigenasa y antagonistas del receptor de histamina H1 (Hansen et al., 2020), productos con actividad antitumoral e inhibidores antibacterianos de RNA polimerasa, entre otros (Villanueva Martínez, 2018). El 5-HMF es considerado un intermedio importante debido a su versatilidad y recursos potenciales de carbohidratos, ya que de allí parte la transformación de estos para lograr su síntesis (Tempelman et al., 2021). La síntesis de 5-HMF se trata de una deshidratación del azúcar para así obtener 5-HMF, pero esta reacción es difícil de lograr debido a que puede crear otras reacciones indeseadas llegando hasta otros productos (de Souza et al., 2012; Hryniewicz et al., 1996; Tang & Su, 2019). Se reportan que al menos 37 productos pueden ser generados en esta reacción demostrando la dificultad de llegar al compuesto que se busca obtener (Kukurová et al., 2006).

Es de gran importancia usar métodos donde sean más ecológicos con respecto a la producción de 5-HMF, debido que al ser una deshidratación principalmente utilizan catalizadores homogéneos que en su mayoría son ácidos fuertes y corrosivos y estos generan efectos negativos a la salud humana y al medio ambiente, además de ser peligrosos (Patricia & Cárdenas, 2017b). Sin embargo, se encuentran los catalizadores heterogéneos que juegan un papel muy importante en la reacción y así mismo en los resultados de rendimiento y selectividad a 5-HMF, y por otro lado en la conversión de glucosa (Candu et al., 2019; W. Guo et al., 2022).

Con base en lo anterior y resaltando la importancia que tiene el 5-HMF, en este trabajo inicialmente se abordan los conceptos involucrados en el proceso de deshidratación de glucosa hasta 5-HMF y se destacan los procesos realizados al respecto. Posteriormente y con base en la revisión bibliográfica se presenta la definición del diseño experimental empleado para evaluar la obtención de 5-HMF.

## 2. MARCO TEÓRICO

En el siguiente apartado se presentará la información teórica asociada al trabajo de grado. Inicialmente se abordará las características más relevantes de la glucosa, materia prima empleada para la obtención de 5-HMF. Posteriormente se describirá las generalidades asociadas a la biomasa la cual es una fuente importante de azúcares que se emplea para la obtención de múltiples productos químicos. Luego se describe la importancia del compuesto a obtener, 5-HMF, y su rol como molécula plataforma, aparte de esto se presentan vías de síntesis y las problemáticas que se presentan a la hora de obtenerlo. Finalmente, se resalta la relevancia de los catalizadores y cómo actúan en la reacción de deshidratación de la glucosa, mostrando el proceso en general desde el sustrato inicial hasta el compuesto de interés.

### 2.1 *GLUCOSA*

Inicialmente se abordará el material de partida que es la glucosa ya que es la unidad estructural elemental de la celulosa, polímero abundante, económico y asequible para obtener otros azúcares (Muranaka et al., 2020; Wang et al., 2014). Muchos de los estudios actuales demuestran que la fructosa es el intermedio clave en la conversión de glucosa a 5-HMF, proponiendo así un proceso donde la glucosa se isomeriza a fructosa y luego esta última se somete a tres pasos de deshidratación consecutivos para dar 5-HMF (López et al., 2020; Zhao et al., 2018). Es importante resaltar que tanto un medio ácido como básico pueden catalizar la isomerización de glucosa, esto fue demostrado por medio de un modelo matemático donde se evalúa la conversión consecutiva de glucosa (Tang & Su, 2019).

Se escogió la implementación de la glucosa para la síntesis de 5-HMF debido a que es un azúcar económico y disponible, para la obtención del compuesto de interés. Este proceso se ha reportado con el uso de diferentes catalizadores homogéneos y heterogéneos y se reporta que la reacción de isomerización de glucosa a fructosa y la selectividad hacia 5-HMF son bajas por la formación de productos indeseables (huminas) (Palacios, 2017). Por otra parte, con el uso de catalizadores ácidos sólidos puede ocurrir reacciones secundarias y además de esto el 5-HMF se descompone en condiciones ácidas, lo cual es un problema en la síntesis provocando resultados muy bajos en comparación con los catalizadores homogéneos (Sierra, A. Meléndez, L. Ramírez, A. Arroyo, 2015) (W. Guo et al., 2022).

## *2.2 BIOMASA*

La biomasa lignocelulósica ha sido reconocida como potencial materia prima atractiva para la producción a gran escala de 5-HMF debido a sus características sostenibles y bajos costos (S. Kang et al., 2018a). De esta manera, se convierte en una gran alternativa prometedora al suministro sostenible de sustancias químicas valiosas para la industria química para la producción de medicamentos, materiales poliméricos, combustibles y además en especial para lograr llegar a 5-HMF de una manera sustentable (Villanueva Martínez, 2018).

Con base en lo expuesto, la conversión catalítica eficiente de carbohidratos en productos químicos y combustibles se prevé como uno de los factores fundamentales en las tecnologías para una industria química sostenible (Labauze et al., 2019). Una de las estrategias viables consiste en convertir la lignocelulosa en productos químicos plataforma, a partir de los cuales se pueden obtener productos químicos de carácter farmacéutico (Kowalski et al., 2013).

## *2.3 5-HIDROXIMETILFURFURAL*

La manera convencional en la cual se obtiene 5-HMF es a partir de fructosa por sus buenos resultados, pero el problema de este es que no se puede llegar a una producción a gran escala por su elevado costo de materia prima (Kota Enomoto, Takashi Hosoya, 2018). También se usan normalmente catalizadores homogéneos para la obtención del 5-HMF alcanzando altos rendimientos a 5-HMF, no obstante, estos conllevan a varios problemas como lo son: costos altos, corrosión del material, difícil separación y contaminación ambiental por gases y a la hora de reciclar los catalizadores ya que es un proceso más complicado y que conlleva más tiempo (Palacios, 2017). Al ser utilizada la glucosa como sustrato, existen problemáticas en cuanto a los resultados obtenidos en bajos rendimientos y selectividades de 5-HMF y la posibilidad de formación de mayores cantidades de subproductos porque es un proceso más largo donde implica más reacciones (De Melo et al., 2014).

Debido a esta problemática, este proyecto se direccionó a la obtención de 5-HMF con catálisis heterogénea, ya que esta se puede emplear con procesos más sencillos y amigables con el medio ambiente (Chávez Sifontes, 2013).

Así las cosas, el 5-hidroximetilfurfural (5-HMF) es un compuesto orgánico heterocíclico que contiene grupos funcionales aldehído y alcohol en las posiciones 2,5 de un anillo de furano (de Souza et al, 2012). Es un compuesto muy importante pues cuenta con una amplia gama de derivados tales como ácido adípico (monómero de nailon), ácido 2,5-furandicarboxílico y p-xileno (a través de 2,5-dimetilfurano) (Thoma et al., 2020). También se puede oxidar parcialmente a ácido 5-hidroximetil-2-furancarboxílico (HMFCa, por sus siglas en inglés), ácido 2,5-diformilfurano (DFF, por sus siglas en inglés) y ácido 5-formil-2-furancarboxílico (FFCA, por sus siglas en inglés), moléculas valiosas para la industria de los polímeros (Gonzalez-Casamachin et al., 2020). Igualmente, a partir de 5-HMF se puede obtener ácido levulínico, 2,5-bis (hidroximetil) furano (BHMF), furfural y 5-hidroxi-4-ceto-2-pentenoico ácido (HKPA) (López et al., 2020).

Igualmente, se puede transformar aún más en una serie de combustibles de alta calidad, como 2,5- dimetilfurano (DMF), 2,5-dihidroximetilfurano (DHMF), diéter de HMF (5,50-diformilfurfuril éter), 5-alcoximetilfurfural éter (AMFE), así como, algunos compuestos no furánicos entre los cuales está: dioles, levulinato de etilo, 3-caprolactona (Hayton, 2020). Con el creciente consumo de energía fósil y los graves problemas ambientales concomitantes, la biomasa surge como una alternativa de recurso de carbono renovable para la química sostenible y la producción de estos compuestos tan importantes, con el fin de reducir la gran dependencia de la sociedad humana de la energía fósil al llegar a sintetizar 5-HMF (Chen et al., 2016; S. Kang et al., 2018a).

El 5-HMF también se representa como la típica forma que un alcohol primario unido a un aromático, esto ayuda a que las reacciones de oxidación, esterificación y eterificación pueden llevarse a cabo con el grupo hidroxilo (Abdelouahab Reddam et al., 2019). Con el anillo furanico pueden llevarse a cabo las reacciones de oxidación, hidrogenación en la ruptura del anillo y con el grupo carbonilo pueden presentarse reacciones de reducción y condensación (Grasselli, 2003; Zhang et al., 2019).

Entre estas reacciones que se pueden realizar con el 5-HMF y sus grandes utilidades, aplica ser un gran puente o precursor para llegar a fungicidas o inhibidores de corrosión por medio de oxidación, también se menciona que funciona como intermediario para fármacos, agroquímicos y para ligandos (Lolli et al., 2018). Por otro lado, como un gran combustible y aditivo por medio de hidrogenación y eterificación. De otra manera, por medio de esterificación el 5-HMF llega a convertirse en esteres de gran interés al ser usado como un reactivo en la producción de compuestos de alto valor (P. L. Kang et al., 2019).

Finalmente, en cuanto a las reacciones que pueden ocurrir con este compuesto, se destaca la oxidación que es una ruta para la síntesis de derivados con aplicaciones en la industria farmacéutica y polimérica. Como se mencionaba anteriormente el 5-HMF al tener dos grupos funcionales logra la producción de infinidad de productos químicos por vías de hidrogenación, oxidación, reducción y condensación (Palacios, 2017).

## 2.4 CATALIZADORES

Es de suma importancia diferenciar las características del catalizador que se utiliza en la reacción ya que estas propiedades establecen un papel muy importante en cuanto a la selectividad y rendimiento a 5-HMF. Por esta razón los catalizadores sólidos deben tener un sitio ácido de Lewis al igual que un sitio ácido de Bronsted para que la reacción de deshidratación de glucosa a 5-HMF se pueda presentar en un solo sistema catalítico (Serrato Rodríguez & Ruiz Marines, 2017)(Parveen & Upadhyayula, 2017)

Los ácidos sólidos tienen sitios catalíticos y necesitan que sean estables térmicamente para la reacción de conversión de glucosa a 5-HMF. Se demuestra que un buen catalizador heterogéneo logra mantener su acción catalítica en el proceso y temperatura de reacción (W. Guo et al., 2022), y de no contar con un sitio ácido de Bronsted, este se puede formar en la reacción por diversos factores que están presentes en el sistema (Eminov et al., 2016). Tales como el área de distribución de sitios ácidos, el área superficial y la cantidad de estos depende de la temperatura de calcinación en el momento de sintetizarlos.

Hay dos tipos distintos de catalizadores, los que catalizan la isomerización de la glucosa y los que deshidratan los monosacáridos (Muranaka et al., 2020). Industrialmente, la D-glucosa se isomeriza a D-fructosa mediante catalizadores enzimáticos. Así, la isomerización enzimática permite lograr una buena selectividad, pero complica el sistema al forzar un desacoplamiento de pasos de isomerización y deshidratación (Kota Enomoto, Takashi Hosoya, 2018).

Por otra parte, en procesos heterogéneos se usan ácidos de Lewis para la isomerización que a menudo consisten en un catión metálico, combinado con un ión cloruro. Otra opción es tener el catión metálico unido a un soporte como zeolita, carbenos N-heterocíclicos, resinas u óxidos de grafeno (Sebastian et al., 2019). Los ácidos débiles también pueden asegurar la producción de 5-HMF a menos que implique deshidratar D-glucosa

directamente, en cuyo caso los ácidos fuertes son mucho más eficaces incluso si no logran una buena selectividad (Kowalski et al., 2013).

## 2.5 REACCIÓN DE DESHIDRATACIÓN DE AZÚCARES

Otro de los aspectos clave en la reacción de deshidratación de glucosa a 5-HMF es el tipo de solvente a emplear (Candu et al., 2019). Actualmente, se menciona con frecuencia el cribado de disolventes, el cual se basa principalmente en conocer las propiedades físicas y químicas tanto del soluto como del solvente (Bhaumik & Dhepe, 2016). Así, el solvente juega principalmente dos funciones en la reacción, el efecto de solvatación y la catálisis (de Souza et al., 2012). El efecto de solvatación se refiere a la fuerza intermolecular entre solvente y soluto, que puede cambiar la estabilidad de reactantes y estados de transición y afectan aún más la energía de activación y velocidad de reacción (Mittal et al., 2020).

Se ha demostrado que la eficiencia de la reacción se relaciona directamente con el solvente empleado en el medio de reacción (Xia et al., 2016; Yan et al., 2021). Hasta el momento, se han reportado que el agua, los disolventes orgánicos, los líquidos iónicos (IL) y sus mezclas son utilizados como medio de reacción para esta síntesis (F. Guo et al., 2012).

De esta manera, en la deshidratación convencional de glucosa, los sitios ácidos de Lewis y los donantes de protones actúan como sitios catalíticos para la isomerización-deshidratación secuencial eficiente a 5-HMF (Rahaman et al., 2022). Por otra parte, la deshidratación directa de glucosa hasta 5-HMF requiere un catalizador ácido de Lewis para promover la activación de la glucosa y un ácido de Bronsted para catalizar la posterior deshidratación de a 5-HMF (Hao et al., 2021).

De esta manera, uno de los desafíos más importantes sigue siendo la baja selectividad de 5-HMF cuando se utiliza glucosa como materia prima, paradójicamente este es el monosacárido más abundante y disponible en la biomasa (Najafi Sarpiri et al., 2021). Es importante destacar que el uso de catalizadores promueve la producción de 5-HMF y mejora la selectividad de la reacción, igualmente se reportan mejores valores de rendimiento cuando la temperatura de reacción es mayor o igual a 90 °C (Tang & Su, 2019).

Con base en lo anterior, se puede concluir que procesos heterogéneos (líquido – sólido) son más sencillos de usar, menos corrosivos para el reactor y más fáciles de reciclar, razón por la cual se emplearon en el desarrollo del presente trabajo, específicamente se evaluaron

materiales catalíticos sólidos de vanadio y tungsteno soportados en óxido de silicio en la deshidratación de glucosa a 5-hidroximetilfurfural.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el siglo XXI se ha incrementado la investigación sobre la obtención de 5-HMF a partir de la glucosa en sistemas heterogéneos, empleando sólidos como catalizadores (Palacios, 2017). Así, la síntesis de 5-HMF parece simple, pero no es una reacción fácil, debido a que puede producir numerosas reacciones secundarias, lo cual dificulta el proceso e incrementa el reto de definir de manera adecuada tanto los materiales catalíticos a emplear, como las condiciones de reacción (Tang & Su, 2019).

Con base en lo anterior, están reportados al menos 37 diferentes productos que se pueden generar a partir de la deshidratación de glucosa, confirmando la complejidad del proceso catalítico (Patricia & Cárdenas, 2017a). Usualmente el agua se emplea como solvente durante la reacción lo cual conduce a la formación de productos secundarios indeseables. De esta manera, se ha reportado el uso de sistemas con dos tipos de solventes, agua y solventes orgánicos, lo cual incrementa el rendimiento de la reacción. La literatura ha informado que aproximadamente 100 productos químicos inorgánicos y orgánicos se identifican como catalizadores para la síntesis de 5-HMF (S. Kang et al., 2018b).

Teniendo en cuenta lo anterior, las moléculas que se denominan “plataforma” pueden convertirse en una amplia variedad de compuestos de interés, a menudo de origen petroquímico (Piñeros, 2014). Actualmente, con la disminución de las reservas de petróleo y la creciente demanda de productos de base biológica, es cada vez más relevante sintetizar estas moléculas plataforma (o alternativas) a partir de materias primas renovables. Una de estas nuevas moléculas plataforma es el 5-HMF (Casamachin, 2021). Por otra parte, también se ha demostrado que el 5-HMF es beneficioso para bloquear los efectos adversos de la hipoxia, tiene propiedades antioxidantes, bloquea las reacciones alérgicas inmunomediadas, regula negativamente la xantina oxidasa y ayuda a prevenir la hemoglobina falciforme, todos estos estudios se han realizado in vitro (Coppock, 2021).

Con base en lo anterior, se evidencia un gran campo de estudio para lograr la deshidratación de glucosa a 5-HMF, molécula plataforma en la industria farmacéutica, siendo necesario identificar los aspectos experimentales como la temperatura y el tiempo, debido a que influyen en el rendimiento y selectividad de la reacción hacia el producto final. Teniendo en cuenta el gran reto que hay en dicho proceso, se plantea la siguiente pregunta de investigación.

## 4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El uso de materiales catalíticos sólidos permitirán la obtención de 5-hidroximetilfurfural, molécula plataforma en la industria farmacéutica, a partir de la deshidratación de glucosa?

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la obtención de 5-hidroximetilfurfural a partir de glucosa empleando catálisis heterogénea.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Categorizar los resultados reportados en la literatura, para la obtención de 5-hidroximetilfurfural a partir de glucosa, con el fin de identificar las condiciones más favorables para la obtención de este compuesto.
2. Estructurar un diseño experimental que permita evaluar la obtención de 5-hidroximetilfurfural a partir de glucosa empleando catálisis heterogénea.
3. Evaluar la obtención de 5-hidroximetilfurfural a partir de glucosa empleando materiales catalíticos sintetizados por el método sol-gel.

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1 MATERIALES Y MÉTODOS

El reactor tipo Batch fue fabricado por los integrantes de los grupos de investigación INQA y APRENA, en acero inoxidable 304 y tiene acoplado un cilindro de nitrógeno fue UAP-grado 5.0, UN 1066 de la marca Linde. Para la cuantificación de glucosa se utilizó D (+) Glucosa-Sigms G-5767. Inositol (Patrón interno) utilizado en la cuantificación de glucosa: 15125-50G, Lot # SLCF2797 myo-Inositol  $\geq$  99% 1.2.3,4,5,6 Hexahydroxycyclohexane, i-Inositol, meso-inositol. Para la cuantificación del 5-HMF se utilizó 5-Hydroxymethyl-2-furaldehyde de Sigma Aldrich H40807-56. El HPLC que se utilizó fue de la marca Shimadzu Corp 00673 Serial No. L214323

Prominence-i LC2030 CAT. No.: 228-45200-58. El detector de índice de refracción del HPLC es RID-20A CAT. No.: 228-45105-42 Serial No. L21465300935 CD 100-120V~50/60Hz 150 VA. Las columnas empleadas fueron: para la glucosa, VDSpher PUR 100 HILIC-SAC - 250x4.6 mm - 5  $\mu$ m Col-No. 1021.209 Cat.-No. VPE999J046250; para 5-HMF y alcohol furfurílico, OptiAqua Pur 100 C18 - 3.0 micras.

Una vez descritos los materiales y métodos, para el desarrollo metodológico se implementaron tres grandes grupos de actividades asociadas a cada objetivo específico propuesto. Inicialmente para dar cumplimiento al objetivo específico número uno, “Categorizar los resultados reportados en la literatura, para la obtención de 5-hidroximetilfurfural a partir de glucosa, con el fin de establecer las condiciones de reacción más favorables y los catalizadores implementados” se realizó un análisis de artículos científicos y libros especializados sobre 5-hidroximetilfurfural a partir de las palabras claves que fueron: 5-hidroximetilfurfural, glucosa y catálisis heterogénea. Dentro de los criterios de inclusión se implementaron: i) artículos con diseño experimental, ii) artículos de corte interdisciplinario (químico y farmacéutico), iii) artículos que mostraran las aplicaciones de 5-hidroximetilfurfural y iv) artículos que abordaron la reacción de deshidratación de glucosa a 5-HMF empleando catálisis heterogénea.

Se escogieron los más significativos para esta búsqueda, pero sin embargo se tuvieron en cuenta todos los que tuvieran relación alguna con el tema a investigar. De esta manera, la información se consultó y recolecto de bases de datos como: Pubmed, Scielo, Science

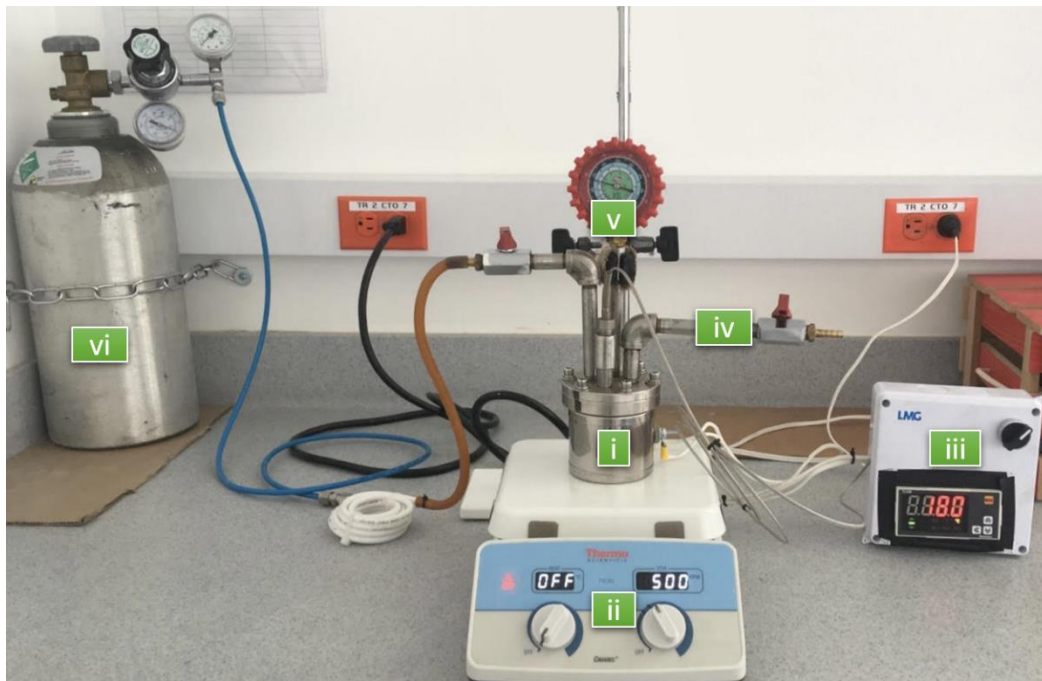
direct, Elsevier y Google Academics. Con la lectura de estos se llevó a cabo el proyecto por un lineamiento con las investigaciones previas y demostraciones científicas.

Por otra parte, para dar cumplimiento con el segundo objetivo específico: “Estructurar un diseño experimental que permita evaluar la obtención de 5-hidroximetilfurfural a partir de glucosa empleando catálisis en fase heterogénea” se estableció, con base en la información recolectada de la literatura un diseño experimental multifactorial, elaborado en Statgraphics. Donde contaba con dos factores experimentales los cuales fueron: catalizadores (V/SiO<sub>2</sub> y VW/SiO<sub>2</sub>) y temperaturas (140 °C y 180 °C). De la misma manera, se estableció una variable fija que fue el tiempo de reacción (120 minutos) para todos los ensayos debido a que en las investigaciones realizadas mencionaban que este tiempo era óptimo para que se lograra el proceso de deshidratación de glucosa a 5-HMF. Aparte de estas se realizó un blanco sin catalizador para poder identificar la injerencia de los catalizadores en las reacciones.

Continuando con el segundo objetivo, se realizaron las curvas de calibración pertinentes para este proyecto, la primera fue de 5-HMF con un patrón interno de alcohol furfúrico y la otra de glucosa con patrón interno de inositol. Esto con el fin de estandarizar un método para la cuantificación del producto final y tener parámetros establecidos para realizar los cálculos y hallar los datos necesarios. El patrón interno es muy importante ya que se utilizó para poder determinar la concentración de los analitos de interés mediante un factor de respuesta. El estándar interno debe ser parecido al analito y tener un tiempo de retención similar (Martínez & Fernandez, 2011). Las longitudes de onda fueron a 210 nm y 275 nm para el alcohol furfúrico y 5-HMF, respectivamente y una relación de fase móvil acetonitrilo agua 5,0:95 mL/min con un flujo de 0,3 mL/min. Por otra parte, para la cuantificación de glucosa se empleó el detector de índice de refracción, y relación de fase móvil acetonitrilo agua 75:25 mL/min y un flujo de 1,0 mL/min. Cabe mencionar que estas condiciones fueron estandarizadas al interior del grupo de investigación.

Finalmente, para cumplir el tercer objetivo específico “Evaluar los criterios de reacción para la obtención de 5-hidroximetilfurfural, a partir de glucosa, empleando materiales catalíticos sintetizados por el método sol-gel” la actividad catalítica de los materiales previamente sintetizados y caracterizados por el grupo de investigación fue evaluada llevando a cabo las reacciones en un reactor de acero inoxidable tipo batch, diseñado con atmosfera de nitrógeno el cual se elaboró al interior del grupo de investigación. En la gráfica 1, se presenta el reactor utilizado y fabricado por el grupo de investigación. Los componentes de

este se enumerar así: i) reactor discontinuo en acero 304, aquí ocurrieron todas las reacciones y al cerrarse quedaba totalmente hermético ya que contaba con un oring Viton que es especial para temperaturas altas y con 8 tornillos para un cierre uniforme, también contaba con una resistencia conectada directamente al controlador de temperatura. ii) plancha de agitación, esta se encargaba únicamente de controlar la agitación ya que no se utilizó el control de temperatura de esta. iii) controlador de temperatura, este iba conectado directamente a la resistencia y al reactor para así programarlo dependiendo de la reacción. iv) válvula de purga, estaba conecta directamente al reactor para realizar las respectivas purgas con nitrógeno y contaba con una llave para dejarlo fluir y cerrarlo. v) manómetro, este instrumento nos ayudó a controlar y tener presente la medición para la presión de la solución contenida en el reactor y; vi) pipeta de nitrógeno.



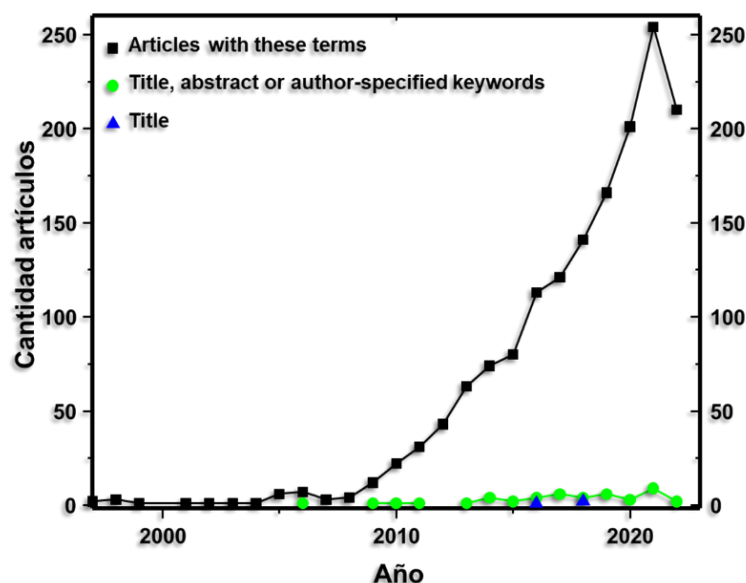
**Grafica 1-** Reactor tipo batch

En un ensayo típico se colocaron 300 mg de glucosa, 100 mL de agua y 100 mg de catalizador al interior del reactor, a excepción del blanco ya que en este no se agregó catalizador. Posteriormente, se realizan tres purgas con nitrógeno para desplazar el aire y crear una atmosfera inerte dentro del reactor para evitar reacciones de oxidación, se presurizo el sistema y se programó la temperatura de reacción. Con el reactor cargado, se llevaron a cabo lo ensayos de acuerdo con el diseño experimental planteado.

Finalmente, se tuvo en cuenta un tiempo de enfriamiento de una hora para cada reacción realizada en el reactor y luego se hizo un baño de hielo que duro entre 10 a 12 minutos, para luego proceder a abrir el reactor cuidadosamente y con el producto obtenido filtrarlo con papel filtro y así posteriormente cuantificarlo por cromatografía líquida de alta eficiencia y verificar lo que se obtuvo.

## 7. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para el primer objetivo específico en cuanto a categorizar los resultados reportados en la literatura, se realizaron búsquedas en diferentes bases de datos y se analizaron los artículos que tuvieran mayor relevancia para el proyecto. Así como se observa en la gráfica 2, donde se dividieron los artículos por año y la cantidad de estos que se reportaron, allí se logra observar la importancia de este tema con el paso de los años y la relevancia en cuanto a las investigaciones.



**Gráfica 2-** Búsqueda de artículos por palabras clave.

La línea negra refiere los artículos que hablan en general de estos temas teniendo en cuenta como búsqueda las palabras clave (glucosa, 5-hidroximetilfurfural y catálisis heterogénea), la línea verde muestra los artículos que contienen las palabras clave en el título, abstract y palabras claves propuestas por el autor y por último la línea azul que fue donde se encontraron menos resultados es donde aparecen estas palabras claves en el título del documento. En la mayoría de los artículos se observó la implementación de otros catalizadores heterogéneos o de otro tipo de catálisis.

Gracias a esto se puede verificar la importancia de la obtención de 5-HMF y que a medida que pasan los años ha surgido el interés por parte de los investigadores de obtener este compuesto de diversas maneras. Siendo de importancia buscar una manera amigable y sostenible de la obtención del 5-HMF por su variedad de funciones y utilidades, se puede

ver una disminución en el año 2022 que es el presente año, pero esto se da debido a que esta búsqueda se realizó hasta el mes de septiembre y aún queda el resto de año para la publicación de más artículos con respecto al tema de interés.

La grafica 2 se generó únicamente teniendo en cuenta artículos de la base de datos Elsevier, más específico de la plataforma ScienceDirect, donde se tuvo en cuenta lo anteriormente mencionado para su búsqueda. Pero es importante mencionar como lo relatado en la metodología que se tuvieron en cuenta más bases de datos.

Con el fin de identificar las condiciones más favorables para la obtención de este compuesto y dar por cumplido el objetivo específico número uno, se realizaron una serie de clasificaciones en cuanto a los artículos encontrados con resultados favorables en las reacciones. Donde se clasificaron los datos más relevantes encontrados en las investigaciones como se observa en la Tabla 1, donde se ve el encabezado de las tablas de búsqueda y en los anexos se adjuntó la tabla completa con la información recolectada en estas tablas.

**Tabla 1-** Encabezado de la tabla de las condiciones de reacción (catalizador y 5-hidroximetilfurfural

Volumen (mL) y concentración (g/L) de glucosa	Volumen cosolvente (mL)	Catalizador	Masa catalizador (g)	Temperatura (°C)	Agitación (rpm)	Tiempo (min)	Conversión de glucosa (% mol)	Selectividad a 5-HMF (% mol)	Rendimiento a 5-HMF (% mol)	Referencia
---	-------------------------	-------------	----------------------	------------------	-----------------	--------------	-------------------------------	------------------------------	-----------------------------	------------

A pesar de encontrar datos importantes en los artículos, en ninguno se utilizó los catalizadores empleados en este proyecto. En los encabezados de las tablas 1 y 2 se muestran los datos que se tuvieron en cuenta para las búsquedas, pero en todos los casos no se logró obtener todos los resultados o había unos muy bajos por lo cual en el proyecto se eligieron los reportes encontrados con mejores resultados que tuvieran relevancia en la parte experimental.

Con la información recolectada en la tabla 1 se analizaron parámetros importantes, pero teniendo en cuenta los mejores resultados en cuanto a la conversión de glucosa, la selectividad y rendimiento a 5-HMF y más que todo en factores como tiempos y temperaturas dependiendo de cómo actuaban en cuanto a resultados favorables.

Con estos reportes se tuvo en cuenta tiempo específico, temperaturas de reacción, volúmenes y masas utilizadas de sustrato, catalizadores implementados y agitación. Para

así lograr establecer unos parámetros fijos y realizar el diseño experimental para la reacción.

La temperatura demostró tener una gran relevancia en la reacción en primer lugar influyendo sobre el solvente que en este caso fue el agua, ya que al aumentar la temperatura aumenta la acidez del agua generando que esta actúe como catalizador. También las altas temperaturas promueven que ocurra la isomerización de fructosa a glucosa en cierto grado.

Pero bien es cierto que existen fundamentos que las temperaturas altas pueden influir negativamente esta reacción, provocando que la molécula de 5-HMF se rehidrate y se forme ácido fórmico y ácido levulínico o también por medio de una polimerización generando huminas y polímeros, desviándose del compuesto de interés haciendo que se genere otro o esté en muy bajo porcentaje.

El tiempo de reacción que se maneja dentro del reactor también es importante para el resultado de la reacción, en la literatura aparece que para que la reacción llegue a equilibrio se necesita un tiempo de 80 minutos, y que a 30 minutos de reacción ya hay una conversión de glucosa completa, pero también en otros se mencionan tiempos de reacción muy largos superiores a 24 horas, los cuales no eran viables para este proyecto, por eso se escogió un tiempo óptimo de 120 minutos debido a que con los promedios dados en los resultados reportados en las bases de datos y en la tabla que se adjuntó en los anexos se pudo considerar un tiempo suficiente para que sucediera la reacción de deshidratación de glucosa a 5-HMF.

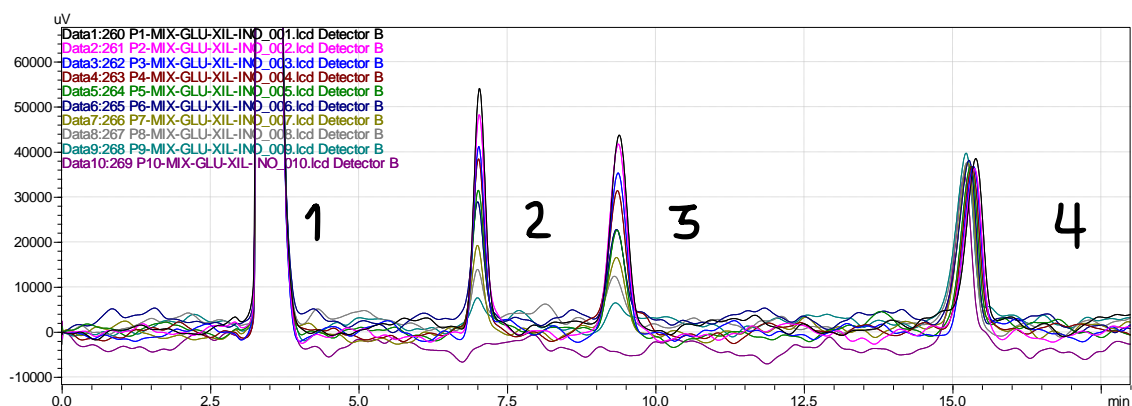
Para el segundo objetivo específico "estructurar un diseño experimental que permita evaluar la obtención de 5-hidroximetilfurfural a partir de glucosa empleando catálisis heterogénea", se utilizó la plataforma Statgraphics que es un software estadístico para lograr llevar un proceso y orden para la puesta en marcha de las reacciones.

Para llevar a cabo la identificación de la sustancia de interés (5-HMF) y de la sustancia de partida (Glucosa) por medio de HPLC, se realizó una recolección de datos como se observa en la tabla 2, donde se ve el encabezado de las búsquedas y en los anexos se adjuntó la tabla completa con la información recolectada para ver métodos implementados reportados en los artículos donde se hizo cuantificación de estos dos compuestos (Figuroa et al., 2013; Foitzich, 2013)(Liu et al., 2012; Shaozhu et al., 2021).

**Tabla 2-** Encabezado de la tabla de condiciones HPLC para glucosa y 5-hidroximetilfurfural

Compuesto	Columna	Fase movil	Flujo (mL/min)	Temperatura (°C)	Tiempo de retención (min)	Detector	Referencia
-----------	---------	------------	----------------	------------------	---------------------------	----------	------------

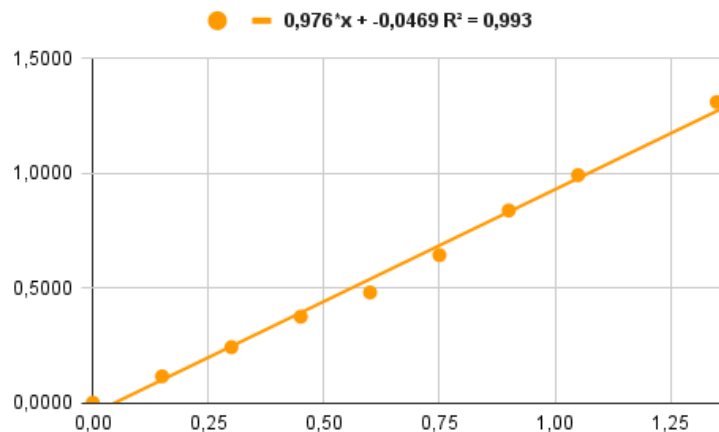
Con los resultados de la tabla y varias experimentaciones dentro del grupo de investigación se logró llevar a cabo la estandarización de un método de cuantificación del 5-HMF y de la glucosa, donde se observa los resultados en la gráfica 3.



**Gráfica 3-** Cromatograma de azúcares (1. Acetonitrilo, 2. Xilosa, 3. Glucosa y 4. Inositol-Patrón interno)

Para la identificación de la glucosa se llevó al vial de inyección una solución la cual contenía concentraciones de (2,7 g/L; 2,4 g/L; 2,1 g/L; 1,8 g/L; 1,5 g/L; 1,2 g/L; 0,9 g/L; 0,6 g/L; 0,3 g/L y 0,0 g/L) de glucosa y 2,0 g/L de patrón interno en todas las soluciones que en este caso fue inositol. La glucosa mostró un tiempo de retención de 9,37 minutos y el inositol de 15,41 minutos. Se tomaron las áreas y así se realizó la curva de calibración pertinente a este proceso con la ecuación correspondiente para poder realizar los cálculos, como se observa en la gráfica 4.

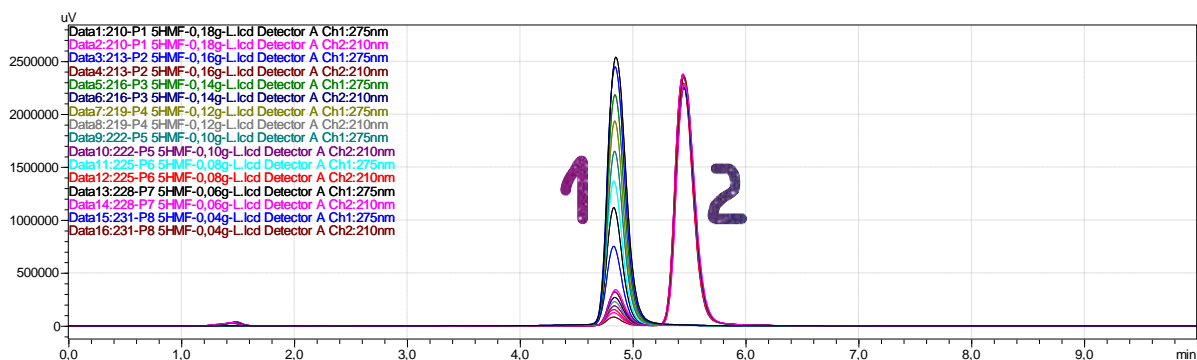
Estos resultados con el fin de evaluar nuestro compuesto final con los mismos parámetros establecidos en nuestro método estandarizado y obtener los resultados finales y cuantificados.



**Gráfica 4-** Curva de calibración de glucosa/Inositol (Patrón interno)

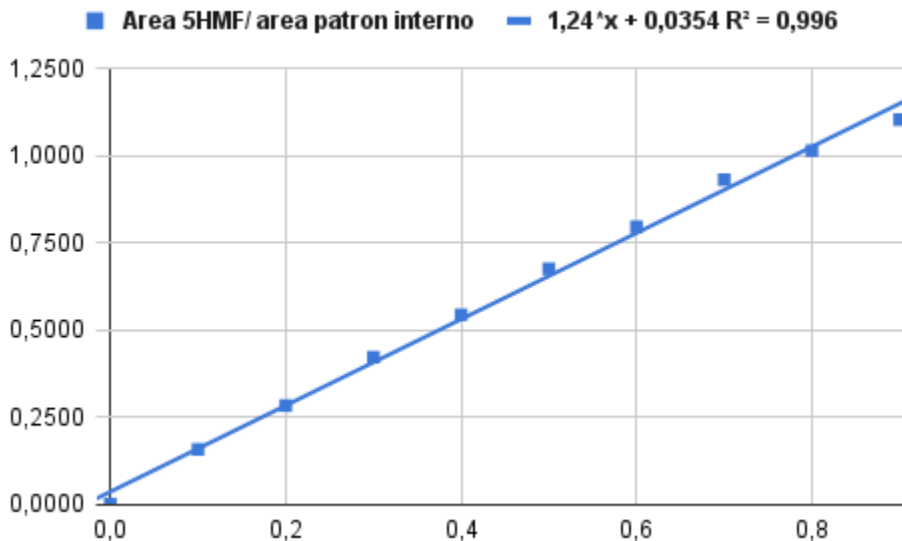
Para la identificación de la 5-HMF se llevó a cabo en el vial de inyección una solución la cual contenía concentraciones de (0,18 g/L; 0,16 g/L; 0,14 g/L; 0,12 g/L; 0,10 g/L; 0,08 g/L; 0,06 g/L; 0,04 g/L; 0,02 g/L y 0,0 g/L) de 5-HMF y 0,2 g/L de patrón interno en todas las soluciones que en este caso fue alcohol furfurílico. El 5-HMF mostró un tiempo de retención de aproximadamente 4,84 minutos en un canal de Ultravioleta de 275 nanómetros y el alcohol furfurílico mostro un tiempo de retención de 5,45 minutos en un canal de UV de 210 nm.

En el cromatograma obtenido como se muestra en la gráfica 5 con el método estandarizado mencionado anteriormente se puede observar los picos de 5-HMF en el número 1 y en el número 2 el parón interno el cual fue alcohol furfurílico.



**Gráfica 5-** Cromatograma del compuesto de interés (1. 5-Hidroximetilfurfural y 2. Alcohol furfurílico-patrón interno)

Luego se tomaron las áreas y así se realizó la curva de calibración pertinente a este proceso, como se observa en la gráfica 6.



**Grafica 6-** Curva de calibración de 5-HMF/Alcohol furfurilico

El cromatógrafo empleado para la cuantificación del 5-HMF producido y la glucosa convertida es un Shimadzu prominence i LC 2030. Para el 5-HMF se emplea una columna Optiaqua PUR 100 C18 3  $\mu\text{m}$ , a 275 nm y una relación de fase móvil acetonitrilo:agua 5:95 mL/min con un flujo de 0,3 mL/min. Por otra parte, para la cuantificación de glucosa se emplea una columna VDSpher® PUR 100 HILIC-SAC, detector de índice de refracción, relación de fase móvil acetonitrilo agua 75:25 mL/min y un flujo de 1,0 mL/min.

Con el fin de analizar la conversión de glucosa, la selectividad y el rendimiento hacia 5-HMF se realizó el análisis HPLC a los productos de las reacciones. Se logró cuantificar y analizar las áreas de las señales al compuesto de interés, en este caso glucosa y 5-HMF. Se realiza previamente un análisis con los compuestos puros y así se realiza su respectiva curva de calibración.

En cuanto al tercer objetivo se evaluaron los criterios de reacción para la obtención de 5-hidroximetilfurfural y con el diseño estadístico se realizó toda la parte experimental. Las pruebas de actividad se llevaron a cabo en un reactor de acero inoxidable con atmosfera de nitrógeno el cual fue diseñado y elaborado al interior del grupo de investigación durante el mismo tiempo para todas las reacciones que fue de 120 minutos (2 horas). Cada reacción que se llevó a cabo se cargó el reactor con 300 mg de glucosa, 100 mg de catalizador dependiendo del que se utilizó (V/SO<sub>2</sub> y VW/SO<sub>2</sub>) y 100 mL de agua desionizada, exceptuando el blanco ya que en este ensayo no se cargó con ningún catalizador.

Posteriormente se implementó la purga para crear una atmósfera inerte, donde se hicieron tres purgas con nitrógeno para así evitar reacciones de oxidación por el oxígeno del medio y así presurizar el sistema y programar la temperatura de reacción.

Con los resultados obtenidos se llevaron a cabo los siguientes cálculos para obtener los resultados finales:

La conversión de glucosa se calculó mediante la siguiente ecuación:

**Ecuación 1- Conversión de glucosa**

$$\% \text{ Conversión de glucosa en moles} = \frac{\text{moles glucosa iniciales} - \text{moles glucosa final}}{\text{moles glucosa iniciales}} * 100$$

El rendimiento de 5-HMF se calculó mediante la relación:

**Ecuación 2- Rendimiento de la reacción a 5-HMF**

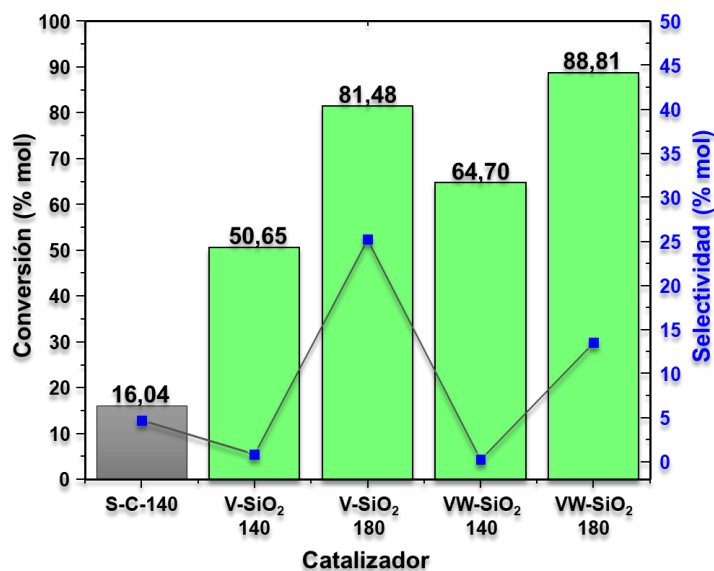
$$\% \text{ Rendimiento a 5HMF en moles} = \frac{\text{moles de 5HMF finales}}{\text{moles de glucosa iniciales}} * 100$$

La selectividad de 5-HMF se calculó mediante la relación:

**Ecuación 3- Selectividad de la reacción a 5-HMF**

$$\% \text{ Selectividad a 5HMF en moles} = \frac{\% \text{ Rendimiento a 5HMF en moles}}{\% \text{ Conversión de glucosa en moles}} * 100$$

Es así como en la gráfica 7 se puede observar la relación entre la conversión de glucosa y la selectividad a 5-HMF con respecto a los catalizadores utilizados y sus respectivas temperaturas de reacción, las cuales fueron 140 °C y 180 °C.



**Grafica 7-** Relación entre la conversión de glucosa y la selectividad a 5-HMF con respecto a los catalizadores de V y VW

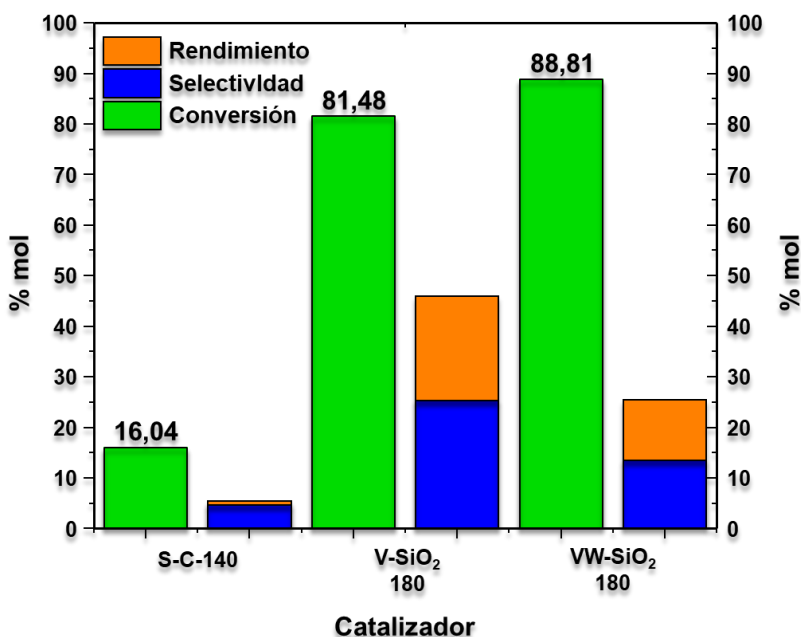
En la gráfica 7 se puede observar como la conversión de glucosa aumenta exponencialmente a mayor temperatura de reacción, por ello se puede ver como esta influye en el proceso de deshidratación de glucosa a 5-HMF. En cuanto al catalizador implementado se puede destacar que al utilizar uno mono metálico ( $V/SiO_2$ ) hay una conversión de 81,48 %, pero al utilizar uno bimetálico ( $VW/SiO_2$ ) llega a ser un mejor resultado logrando una conversión de 88,81 % y esto se puede ver influenciado por la temperatura o el tiempo, demostrando que al aumentar más la temperatura o el tiempo podría llegarse a dar una conversión en un 100 % por lo demostrado en las reacciones (Liang et al., 2019). También es importante ver como el catalizador influye en la conversión de glucosa, ya que al no utilizar ninguno de estos da como resultado una conversión baja con un resultado de 16,04%.

Lo anterior se explica ya que el catalizador mono metálico presenta una baja concentración de sitios ácidos de Lewis por lo que se demuestra una conversión a glucosa más baja a comparación de un catalizador bimetálico, también al presentar una baja concentración de sitios ácidos de Lewis, da valores de rendimiento bajos. Ya que evidentemente como se menciona en la literatura debe existir un paso de isomerización y luego deshidratación para llegar al compuesto de interés por ello se recalca la presencia de estos sitios ácidos en los catalizadores. Por qué de estos sitios ácidos depende gran parte del proceso y los resultados obtenidos.

En la gráfica 8, se presenta la relación de conversión de glucosa, selectividad y rendimiento a 5-HMF. Se observa que el proceso sin catalizador y a una temperatura de 140 °C alcanza una conversión de glucosa de 16,04 % valor muy bajo con respecto al proceso catalizado por materiales de vanadio o tungsteno, en el resultado de selectividad a 5-HMF el resultado fue de 4,68% y un valor de rendimiento a 5-HMF de 0,75%, lo cual demuestra como el catalizador proporciona gran importancia en estas reacciones para así lograr llegar al compuesto de interés.

En las reacciones con catalizador a una temperatura de 180 °C demuestran conversiones muy altas como se mencionó en la grafica anterior, pero en cuanto a selectividad y rendimiento con el catalizador de  $V/SiO_2$  da como resultado de selectividad a 5-HMF 25,25% y un resultado de rendimiento a 5-HMF de 20,58%. En cuanto al uso de catalizador de  $VW//SiO_2$  nos muestra unos resultados inferiores que con el uso del otro catalizador, donde la selectividad a 5-HMF fue de 13,49% y el rendimiento a 5-HMF fue de 11,98%.

Por otra parte, se ha demostrado que la conversión de monosacáridos a 5-HMF forman otros productos indeseables como el furfural, ácido levulínico, ácido fórmico y polímeros insolubles (huminas), lo cual interfiere en el proceso de rendimiento del proceso, demostrado así en los resultados al lograr llegar a una conversión muy alta pero los rendimientos y selectividades a 5-HMF no son los mismos.



**Grafica 8-** Resultados de rendimiento, selectividad y conversión de los catalizadores de V y VW a 180°C y el control sin catalizador

Cuando se utiliza glucosa como punto de partida para esta reacción, es más difícil en comparación con la fructosa y esto debido al bajo rendimiento de 5-HMF que se da y la producción de mayores cantidades de subproductos. El uso de glucosa implica un proceso más largo que es la isomerización en fructosa para luego así una posterior deshidratación de esta y que llegue hasta 5-HMF, lo que conlleva a una serie de pasos donde se puede ver disminuido en el rendimiento del producto final deseado.

Las temperaturas establecidas para la deshidratación de fructosa y glucosa se eligieron a 140 °C y 180 C, soportados por los reportes en la literatura. Se ha podido demostrar que una de las razones de bajos rendimientos de 5-HMF se puede atribuir a la formación de huminas a mayores temperaturas, confirmadas con el color más oscuro de la reacción por la mezcla a las temperaturas más altas.

Sin embargo, en la presente investigación, las temperaturas más altas demostraron los mejores resultados tanto en conversión, selectividad y rendimiento. Por ello se puede deducir que la formación de subproductos indeseables se llega a dar a temperatura más altas, superiores a 180 °C.

Se reporta que la conversión de glucosa es del 76 % durante los primeros 30 minutos y luego aumenta al 99 % después 120 minutos, además para la deshidratación de glucosa, el rendimiento máximo de 5-HMF se obtiene después de 90 min. Sin embargo, cuando la reacción es más prolongada puede que se formen huminas y esto provoca que cuban los sitios activos del catalizador y esto genera que los rendimientos de 5-HMF disminuyan (Khumho et al., 2021).

Para las reacciones de deshidratación, el solvente juega un papel clave aumentando la conversión de carbohidratos y el rendimiento de 5-HMF, siendo así como en esta reacción un factor importante para la conversión fue el medio, en este caso se utilizó agua. El agua es un solvente muy versátil y universal, ya que al ser una sustancia anfótera puede actuar como un ácido de Bronsted y este es necesario para esta reacción (Parveen & Upadhyayula, 2017).

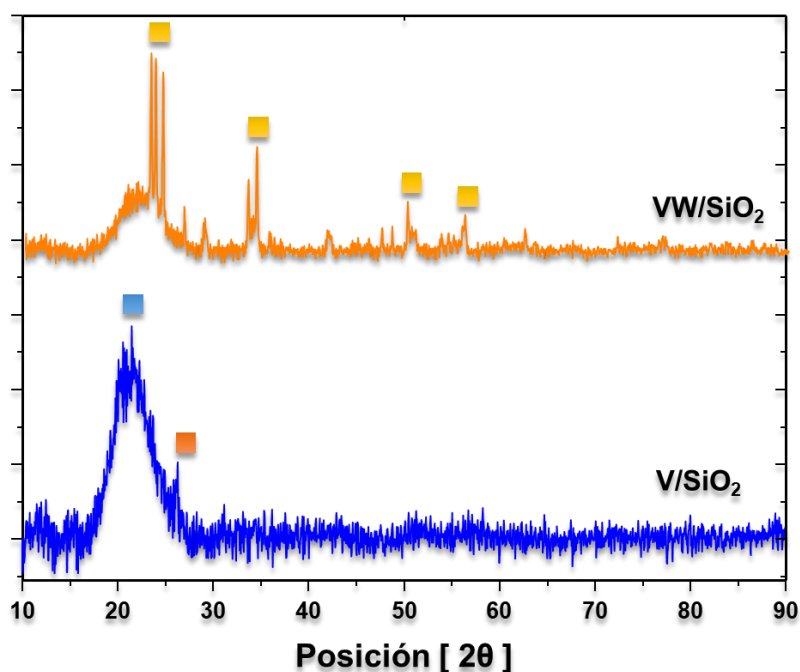
El agua caliente que está en el medio se mantiene líquida por efecto de la presión. Esto se conoce como agua subcrítica porque es calentada en un espacio cerrado, con un espacio superior, donde el agua líquida está en equilibrio con el vapor a la presión de saturación (Foitzich, 2013). Muchas de las propiedades del agua se presentan en los enlaces de hidrógeno que son muy fuertes. En temperaturas de sobrecalentamiento, estos enlaces se rompen, y hacen que cambie sus propiedades. El agua se vuelve menos polar y esto genera que se comporte como un disolvente orgánico, como el metanol o etanol. Y esto produce que aumente su solubilidad en materiales orgánicos y gases, y puede actuar como un disolvente, reactivo o catalizador (Ruiz-Rodríguez et al., 2019).

Comparado con otros métodos, la síntesis de 5-HMF a partir de carbohidratos se llevó a cabo en condiciones de temperatura y tiempo más suaves con altos rendimientos en este estudio. Hay estudios sobre la deshidratación de glucosa donde reportan que al bajar el contenido de agua se favorece el rendimiento hacia 5-HMF. Por esta razón, muchos autores prefieren utilizar otro tipo de solventes orgánicos para el medio de reacción en la deshidratación de la glucosa. Reportando así que el solvente más empleado es el DMSO,

ya que tiene demasiados beneficios en la reacción al utilizarse como medio (Villanueva Martínez, 2018).

Por otra parte, se encuentra un punto clave en la relevancia del soporte de los catalizadores, en este caso se utilizó óxido de silicio ( $\text{SiO}_2$ ) siendo de gran injerencia tener en cuenta esto dentro de la reacción ya que pueden jugar un papel importante. Estos soportes de sílice generan especies silanol y estos grupos silanol actúan como ácidos Bronsted. La reacción con los silanoles de la superficie del dióxido de silicio da lugar a la formación directa de enlaces químicos entre el reactivo y el substrato (Ojeda-López & Marcos, 2014).

Es así que, las propiedades del catalizador aportan un rol muy importante en los resultados obtenidos en esta reacción de glucosa a 5-HMF. Por ello es muy importante su caracterización y conocer bien las propiedades de su naturaleza. Al implementarse materiales catalíticos sintetizados por el método sol-gel, se realizó una previa caracterización para conocer su naturaleza y así entender mejor como actúan en el medio.

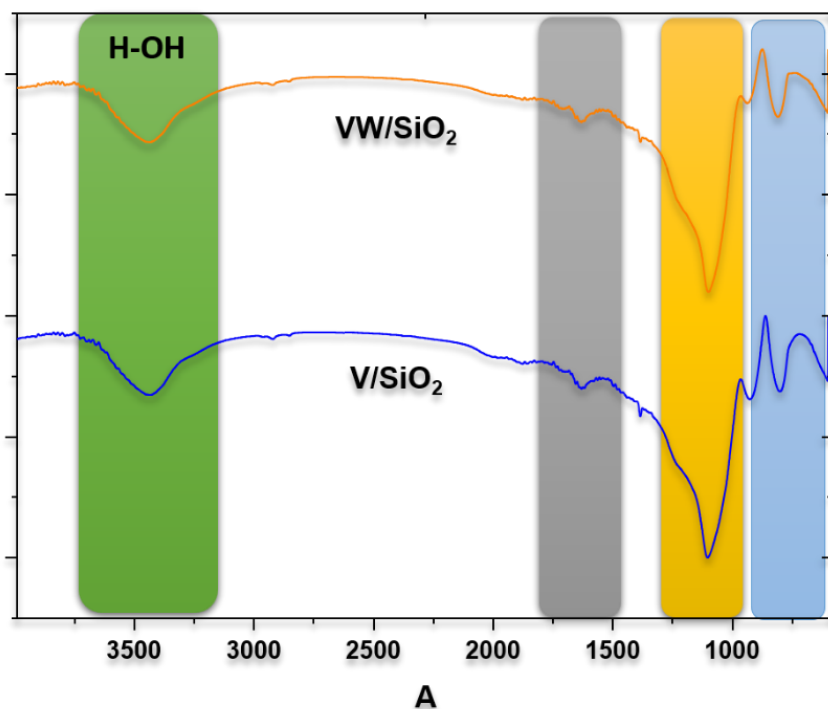


**Grafica 9-** Difractogramas de rayos X de los catalizadores de Vanadio y Vanadio-Tungsteno

En la gráfica 9 se presentan los difractogramas de rayos X de los catalizadores sintetizados de vanadio 5 % en masa y vanadio-tungsteno 5 % soportados en óxido de silicio empleando el método sol-gel. Los resultados se obtuvieron en un equipo Panalytical X'Pert Pro MPD con ánodo de Cu de longitud de onda  $K\alpha = 1,54060 \text{ \AA}$ , voltaje 45 kV a temperatura ambiente

entre  $10^\circ$  y  $90^\circ$  con geometría  $2\theta$ . En cuanto al catalizador de vanadio se observa un pico intenso alrededor de  $2\theta = 23^\circ$  asociado a la sílice amorfa (Serrato Rodríguez & Ruiz Marín, 2017), (Soriano et al., 2016). En cuanto al catalizador de vanadio-tungsteno se observan picos característicos a especies de tungsteno a  $2\theta = 35, 52$  y  $58^\circ$  (Wiesfeld et al., 2019).

Por otra parte, en la gráfica 10 se presenta el espectro IR de los materiales catalíticos empleados. La banda ancha que se encuentra subrayada de color verde a  $3250-3750\text{ cm}^{-1}$  proviene de la vibración del enlace OH, sugiriendo un fuerte enlace OH o puede ser que presente moléculas de agua. Los picos que se encuentran en el apartado color amarillo son los enlaces  $-\text{Si-OH}$   $950-1300\text{ cm}^{-1}$ , y con los enlaces V-OH ( $950\text{ cm}^{-1}$ ), las bandas entre  $400 - 600\text{ cm}^{-1}$  puede que se asocien con enlaces V-O (Ruiz, 2017).



**Grafica 10-** FTIR de los catalizadores de Vanadio y Vanadio-Tungsteno

## 8. CONCLUSIONES

Los catalizadores bimetálicos muestran una actividad catalítica superior con respecto al catalizador mono metálicos en cuanto a la conversión de glucosa, ya que muestra propiedades mejoradas en comparación con el mono metálico y mejora su comportamiento en el medio de reacción influyendo a una conversión mayor.

Es importante aclarar y entender la importancia de un análisis previo a la literatura donde se mencionen datos relevantes para el trabajo, por ello se puede concluir que es de gran importancia establecer las condiciones de reacción con base a reportes de experimentaciones anteriormente realizadas como se destacó en la búsqueda de este trabajo, contando con variables como tiempos, temperaturas y catalizadores implementados.

Con base a lo anterior se debe estructurar un diseño experimental según los resultados que se busquen obtener y por ello es importante utilizar un software para evitar errores e implementar un factor de respuesta, ya que gracias a esto se logra establecer los pasos consecutivos a la realización de la parte experimental evitando porcentajes de error.

El catalizador de vanadio ( $V/SiO_2$ ) demostró ser más efectivo en comparación al catalizador de vanadio-tungsteno ( $VW/SiO_2$ ) demostrando lograr mejores selectividades y rendimientos a mayor temperatura. Esto gracias a que el comportamiento catalítico del vanadio se ve modificado por la naturaleza del soporte que permite una amplia dispersión del metal y a la vez actúa como ácido de Brönsted influyendo en la deshidratación del azúcar y formación de 5-HMF.

A temperaturas de 140 °C y 180°C se logra la reacción de deshidratación de glucosa a 5-HMF, obteniendo mejores resultados a 180 °C independiente de material catalítico que se utilice. Lo anterior se asocia a que el incremento de la temperatura incide en la energía cinética de los reactantes y de esta manera se propician mayores interacciones con el catalizador conduciendo a la formación de 5-HMF.

Los materiales de vanadio soportado en óxido de silicio calcinados a 180 °C presentan mayor selectividad hacia 5-hidroximetilfurfural. Lo anterior se atribuye a la multifuncionalidad que presentan los catalizadores. El vanadio actúa como ácido de Lewis generando la isomerización de la glucosa a fructosa y los grupos silanol del soporte actúan

cómo ácidos de Brønsted promoviendo la deshidratación del monosacárido y formación de 5-hidroxiacetilfurfural.

## 9. RECOMENDACIONES

Debido a la experiencia obtenida en este trabajo y el aprendizaje que se generó gracias al proceso se puede decir principalmente que la parte analítica es un factor muy importante y que se debe tener en cuenta desde el principio hasta el final de una investigación de síntesis y tener parámetros fijos y estandarizados para lograr cuantificar los compuestos de interés.

También es importante hacer y tener clara la caracterización de los catalizadores para saber su naturaleza y entender su comportamiento dentro de la reacción. Para mejorar o aumentar la selectividad y rendimiento a 5-HMF se puede implementar un diseño donde se pueda estudiar más a fondo la influencia de la temperatura y el tiempo de reacción para así ver cuál es más relevante.

Y por último se puede mencionar la importancia del reciclaje de los catalizadores implementados, ya que gracias a su naturaleza (sólida) y la facilidad de recuperación de estos con el método de filtración se puede conseguir un mayor tiempo de uso de estos materiales.

## 10. ANEXOS

Tabla de las condiciones de reacción de glucosa a 5-Hidroximetilfurfural

Volumen (mL) y concentración (g/L) de glucosa	Volumen cosolvente (mL)	Catalizador	Masa catalizador (g)	Temperatura (°C)	Agitación (rpm)	Tiempo (min)	Conversión de glucosa (% mol)	Selectividad a 5HMF (% mol)	Rendimiento a 5HMF (% mol)
Solución de 0,1 g de glucosa	0,7 ml [C4C1im]Cl Cloruro de 1-butil-3-metilimidazolilo	CrCl <sub>3</sub> (Cloruro De Cromo)	0.3	80-120	-	180	70	11	79
Solución de 0,15 g de glucosa	1.5 mL de agua destilada y 3.5 mL de un sistema bifásico agua-metilisobutilcetona (MIBK) + 975 mg de CaCl <sub>2</sub> (promueve la formación de 5HMF)	Zr-HMS (Sílices meso porosas dopadas con circonio)	0.5	150- 175	-	120	100	45	45
Solución de 0,18 g (1 mmol) de glucosa	Disolvente bifásico agua/MIBK, en presencia de NaCl	Zeolitas Nb-Beta	0.03	180	1200 rpm	180	97.4	84.3	-
0,6 g de glucosa	30 ml (THF/Agua)	TiO <sub>2</sub> -ZrO <sub>2</sub>	0.24	175	30 bares	60	99	77	76
100 mg de glucosa	1 g de [BMIM]Cl	H $\beta$ -zeolita	40 mg	140	500 rpm	30	48	50	24
Solución acuosa de glucosa (0.046 M)	DMSO	Nb <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	100 mg	180	1000 rpm	360	82	47	85
0,15 g de sustrato en agua desionizada (1,5 g)	3,5 ml de MIBK	Zr-MCM-550	50 mg	175	600 rpm	150	82	13	23
0.05 g glucosa	MIBK	AlCl <sub>3</sub>	-	180		47	97	87	85

Tabla de las condiciones para la cuantificación de la glucosa y el 5-Hidroximetilfurfural

COMPUESTO	COLUMNA	FASE MOVIL	FLUJO (ML/MIN)	TEMPERATURA (°C)	TIEMPO DE RETENCION (MIN)	DETECTOR
<b>Glucosa</b>	AMINEX HPX-87P, columna con relleno de resina cambiadora de cationes con la forma iónica Pb <sup>2+</sup>	Agua	0.6	85	11,1	índice de refracción (refractómetro diferencial)
<b>Glucosa</b>	Thermo Scientific APS-2 Hypersil, 250 mm x 4.6 mm x 5 µ	acetonitrilo: agua (80:20)	1.1	30	10.4	índice de refracción (refractómetro diferencial)
<b>Glucosa</b>	Cartridge Merck Purospher STAR-NH2 250 x 4,6 mm, 5 µm de tamaño de partícula	Acetonitrilo/Agua, 83:17 v/v	1.2	30	8.3	índice de refracción (refractómetro diferencial)
<b>5HMF</b>	R18 Merck Lichrocart	90:10 de agua: metanol	1.0	30	3.4	UV/VIS 284 nm
<b>5HMF</b>	Phenomenex Gemini C18	10:90 Metanol: Agua	0.8	30	-	UV/VIS 284 nm
<b>5HMF</b>	Aminex HPX-87H	Agua ultra pura con 0.00025 M H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.6	40	33	UV/VIS 275 nm y 284 nm

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdelouahab Reddam, H., Elmail, R., Cerro Lloria, S., Monrós Tomás, G., Abdelouahab Reddam, Z., & Coloma-Pascual, F. (2019). Synthesis of Fe, Mn and Cu modified TiO<sub>2</sub> photocatalysts for photodegradation of Orange II. *Boletín de La Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*, 59(4), 138–148. <https://doi.org/10.1016/j.bsecv.2019.09.005>
- Bhaumik, P., & Dhepe, P. L. (2016). Solid acid catalyzed synthesis of furans from carbohydrates. *Catalysis Reviews - Science and Engineering*, 58(1), 36–112. <https://doi.org/10.1080/01614940.2015.1099894>
- Candu, N., El Fergani, M., Verziu, M., Cojocar, B., Jurca, B., Apostol, N., Teodorescu, C., Parvulescu, V. I., & Coman, S. M. (2019). Efficient glucose dehydration to HMF onto Nb-BEA catalysts. *Catalysis Today*, 325(July 2018), 109–116. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2018.08.004>
- Casamachin, D. A. G. (2021). Diseño, síntesis y aplicación de catalizadores no convencionales para la transformación de moléculas de biomasa en productos de biorrefinerías. 142.
- Chávez Sifontes, M. H. (2013). Transformación catalítica de compuestos furánicos derivados de la biomasa en productos de interés industrial. 89.
- Chen, D., Liang, F., Feng, D., Xian, M., Zhang, H., Liu, H., & Du, F. (2016). An efficient route from reproducible glucose to 5-hydroxymethylfurfural catalyzed by porous coordination polymer heterogeneous catalysts. *Chemical Engineering Journal*, 300, 177–184. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2016.04.039>
- Coppock, R. W. (2021). Bee products as nutraceuticals to nutraceuticals for bees. *Nutraceuticals*, 813–833. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821038-3.00047-1>
- De Melo, F. C., De Souza, R. F., Coutinhob, P. L. A., & De Souza, M. O. (2014). Synthesis of 5-Hydroxymethylfurfural from dehydration of fructose and glucose using ionic liquids. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 25(12), 2378–2384. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20140256>
- de Souza, R. L., Yu, H., Rataboul, F., & Essayem, N. (2012). 5-Hydroxymethylfurfural (5-HMF) Production from Hexoses: Limits of Heterogeneous Catalysis in Hydrothermal Conditions and Potential of Concentrated Aqueous Organic Acids as Reactive Solvent System. *Challenges*, 3(2), 212–232. <https://doi.org/10.3390/challe3020212>
- Eminov, S., Brandt, A., Wilton-Ely, J. D. E. T., & Hallett, J. P. (2016). The highly selective and near-quantitative conversion of glucose to 5-hydroxymethylfurfural using ionic liquids. *PLoS ONE*, 11(10), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163835>
- Figuroa, L. B., Hernaez, L., & Bello, M. (2013). Validación de un método de determinación de fructosa, glucosa y sacarosa por cromatografía líquida de alta performance. *Sns*, 1(2), 27–35. <http://revistasns.senasa.gob.ar/index.php/sns/article/view/53>
- Foitzich, A. (2013). Desarrollo y validación de una metodología para determinar azúcares simples en matrices orgánicas mediante HPLC- IR. Universidad Austral de Chile, 1–59. <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2013/faf659d/doc/faf659d.pdf>

- Gonzalez-Casamachin, D. A., Rivera De la Rosa, J., Lucio-Ortiz, C. J., Sandoval-Rangel, L., & García, C. D. (2020). Partial oxidation of 5-hydroxymethylfurfural to 2,5-furandicarboxylic acid using O<sub>2</sub> and a photocatalyst of a composite of ZnO/PPy under visible-light: Electrochemical characterization and kinetic analysis. *Chemical Engineering Journal*, 393(February), 124699. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.124699>
- Grasselli, R. K. (2003). Fundamental Principles of Selective Heterogeneous Oxidation Catalysis. *ChemInform*, 34(20), 79–88. <https://doi.org/10.1002/chin.200320276>
- Guo, F., Fang, Z., & Zhou, T. J. (2012). Conversion of fructose and glucose into 5-hydroxymethylfurfural with lignin-derived carbonaceous catalyst under microwave irradiation in dimethyl sulfoxide-ionic liquid mixtures. *Bioresource Technology*, 112, 313–318. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2012.02.108>
- Guo, W., Kortenbach, T., Qi, W., Hensen, E., Jan Heeres, H., & Yue, J. (2022). Selective tandem catalysis for the synthesis of 5-hydroxymethylfurfural from glucose over in-situ phosphated titania catalysts: Insights into structure, bi-functionality and performance in flow microreactors. *Applied Catalysis B: Environmental*, 301(August 2021), 120800. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2021.120800>
- Hansen, S., Wood, D. K., & Higgins, J. M. (2020). 5-(Hydroxymethyl)furfural restores low-oxygen rheology of sickle trait blood in vitro. *British Journal of Haematology*, 188(6), 985–993. <https://doi.org/10.1111/bjh.16251>
- Hao, J., Song, X., Jia, S., Mao, W., Yan, Y., & Zhou, J. (2021). Catalytic Conversion of Starch to 5-Hydroxymethylfurfural by Tin Phosphotungstate. *Frontiers in Energy Research*, 9(May), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fenrg.2021.679709>
- Hayton, J. (2020). Recent advances in development of platform chemicals (SHUNMUGAVEL SARAVANAMURUGAN; ASHOCK PANDEY; HU LI; ANDERS RUSAGER (ed.)). Elsevier.
- Hryniewicz, C. L., Koberda, M., & Konkowski, M. S. (1996). Quantitation of 5-hydroxymethylfurfural (5-HMF) and related substances in dextrose injections containing drugs and bisulfite. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 14(4), 429–434. [https://doi.org/10.1016/0731-7085\(95\)01622-8](https://doi.org/10.1016/0731-7085(95)01622-8)
- Kang, P. L., Shang, C., & Liu, Z. P. (2019). Glucose to 5-Hydroxymethylfurfural: Origin of Site-Selectivity Resolved by Machine Learning Based Reaction Sampling. *Journal of the American Chemical Society*, 141(51), 20525–20536. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b11535>
- Kang, S., Fu, J., & Zhang, G. (2018a). From lignocellulosic biomass to levulinic acid: A review on acid-catalyzed hydrolysis. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 94(June), 340–362. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2018.06.016>
- Kang, S., Fu, J., & Zhang, G. (2018b). From lignocellulosic biomass to levulinic acid: A review on acid-catalyzed hydrolysis. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 94, 340–362. <https://doi.org/10.1016/J.RSER.2018.06.016>
- Khumho, R., Yousatit, S., & Ngamcharussrivichai, C. (2021). Glucose conversion into 5-hydroxymethylfurfural over niobium oxides supported on natural rubber-derived

- carbon/silica nanocomposite. *Catalysts*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/catal11080887>
- Kota Enomoto, Takashi Hosoya, H. M. (2018). High-yield production of 5-hydroxymethylfurfural from D-fructose, D-glucose, and cellulose by its in situ removal from the reaction system. *Wasser Und Abfall*, 20(11), 63–63. <https://doi.org/10.1007/s35152-018-0141-1>
- Kowalski, S., Lukasiewicz, M., Duda-Chodak, A., & Zięc, G. (2013). 5-hydroxymethyl-2-furfural (HMF) -heat-induced formation, occurrence in food and biotransformation - A review. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 63(4), 207–225. <https://doi.org/10.2478/v10222-012-0082-4>
- Kukurová, K., Karovičová, J., Greif, G., Kohajdová, Z., & Lehkoživová, J. (2006). Determination of 5-hydroxymethylfurfural after winkler and by the HPLC method for authentication of honey. *Chemical Papers*, 60(3), 186–191. <https://doi.org/10.2478/s11696-006-0034-8>
- Labauze, H., Camy, S., Floquet, P., Benjelloun-Mlayah, B., & Condoret, J. S. (2019). Kinetic Study of 5-Hydroxymethylfurfural Synthesis from Fructose in High Pressure CO<sub>2</sub> - Water Two-Phase System. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 58(1), 92–100. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.8b04694>
- Liang, F., Chen, D., Liu, H., Liu, W., Xian, M., & Feng, D. (2019). One-Pot Synthesis of 5-Hydroxymethylfurfural from Glucose by Brønsted Acid-Free Bifunctional Porous Coordination Polymers in Water. *ACS Omega*, 4(5), 9316–9323. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b00882>
- Liu, X., Ai, N., Zhang, H., Lu, M., Ji, D., Yu, F., & Ji, J. (2012). Quantification of glucose, xylose, arabinose, furfural, and HMF in corn cob hydrolysate by HPLC-PDA-ELSD. *Carbohydrate Research*, 353, 111–114. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2012.03.029>
- Lolli, A., Maslova, V., Bonincontro, D., Basile, F., Ortelli, S., & Albonetti, S. (2018). Selective oxidation of HMF via catalytic and photocatalytic processes using metal-supported catalysts. *Molecules*, 23(11). <https://doi.org/10.3390/molecules23112792>
- López, M., Supervisor, I., García, E., & Cepeda, V. (2020). Preparation of Added-Value Molecules Derived From 5-Hmf By Reduction or Oxidation Using Continuous Flow Synthesis.
- Martínez, E., & Fernandez, I. (2011). Cuantificación de compuestos por cromatografía: Método del Patrón Interno.
- Mittal, A., Pilath, H. M., & Johnson, D. K. (2020). Direct Conversion of Biomass Carbohydrates to Platform Chemicals: 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) and Furfural. *Energy & Fuels*, 34(3), 3284–3293. <https://doi.org/10.1021/acs.energyfuels.9b04047>
- Morales, S. M., Sancho, C. G., Molina, M. J. G., Cecilia, J. A., & Tost, R. M. (2017). Deshidratación de glucosa a 5-hidroximetilfurfural mediante sílices mesoporosas dopadas con circonio . 2017–2018.
- Muranaka, Y., Matsubara, K., Maki, T., Asano, S., Nakagawa, H., & Mae, K. (2020). 5-Hydroxymethylfurfural Synthesis from Monosaccharides by a Biphasic Reaction-Extraction System Using a Microreactor and Extractor. *ACS Omega*, 5(16), 9384–9390.

<https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00399>

- Najafi Sarpiri, J., Najafi Chermahini, A., Saraji, M., & Shahvar, A. (2021). Dehydration of carbohydrates into 5-hydroxymethylfurfural over vanadyl pyrophosphate catalysts. *Renewable Energy*, 164, 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.renene.2020.09.022>
- Ojeda-López, V., & Marcos, J. (2014). Efecto de la temperatura de calcinación sobre la concentración de grupos silanoles en superficies de SiO<sub>2</sub> (SBA-15). *Avances En Química*. [www.saber.ula.ve/avancesenquimica](http://www.saber.ula.ve/avancesenquimica)
- Palacios, E. X. A. (2017). Estudio de sistemas bifuncionales para la obtención de 5 hidroximetilfurfural.
- Parveen, F., & Upadhyayula, S. (2017). Efficient conversion of glucose to HMF using organocatalysts with dual acidic and basic functionalities - A mechanistic and experimental study. *Fuel Processing Technology*, 162, 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.fuproc.2017.03.021>
- Patricia, V., & Cárdenas, L. (2017a). Química Sostenible Para La Síntesis De Compuestos Furánicos Derivados De La Biomasa. *Investigación Joven*, 4(1), 33.
- Patricia, V., & Cárdenas, L. (2017b). SUSTAINABLE CHEMISTRY FOR THE SYNTHESIS OF FURANIC COMPOUND. In *Investigación Joven* (Vol. 4, Issue 1).
- Piñeros, Y. (2014). Aprovechamiento de biomasa lignocelulósica, algunas experiencias de investigación en Colombia. Universidad Tadeo de Colombia. [http://avalon.utadeo.edu.co/servicios/ebooks/2015/aprovechamiento\\_de\\_biomasa/files/assets/basic-html/page42.html](http://avalon.utadeo.edu.co/servicios/ebooks/2015/aprovechamiento_de_biomasa/files/assets/basic-html/page42.html)
- Rahaman, M. S., Tulaphol, S., Hossain, M. A., Jasinski, J. B., Sun, N., George, A., Simmons, B. A., Maihom, T., Crocker, M., & Sathitsuksanoh, N. (2022). Cooperative Brønsted-Lewis acid sites created by phosphotungstic acid encapsulated metal-organic frameworks for selective glucose conversion to 5-hydroxymethylfurfural. *Fuel*, 310(PC), 122459. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2021.122459>
- Ruiz-Rodríguez, L., Blasco, T., Rodríguez-Castellón, E., & Nieto, J. M. L. (2019). Partial oxidation of H<sub>2</sub>S to sulfur on V-Cu-O mixed oxides bronzes. *Catalysis Today*, 333(December 2017), 237–244. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2018.07.050>
- Ruiz, P. (2017). FTIR de nanopartículas de óxido de vanadio correspondiente al complejo vanadio(V)- oxalato calcinado.
- Sebastian, J., Zheng, M., Li, X., Pang, J., Wang, C., & Zhang, T. (2019). Catalytic conversion of glucose to small polyols over a binary catalyst of vanadium modified beta zeolite and Ru/C. *Journal of Energy Chemistry*, 34, 88–95. <https://doi.org/10.1016/j.jechem.2018.10.003>
- Serrato Rodríguez, J., & Ruiz Marines, A. (2017). Síntesis y caracterización de catalizadores bifuncionales del tipo Sn-SBA-15 para la generación de 5-hidroximetilfurfural a partir de glucosa. *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria En Nanociencia y Nanotecnología*, 9(17), 49. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2016.17.58151>
- Shaozhu, L., Minna, H., Hui, L., Jiawen, H., Weijun, J., & Xiaosong, W. (2021). HPLC Method for the Determination Content of 5-HMF in Zishen Yutai Pill. *International*

Journal of Chinese Medicine, 5(1), 14. <https://doi.org/10.11648/j.ijcm.20210501.13>

- Sierra, A. Meléndez, L. Ramírez, A. Arroyo, M. (2015). La Química Verde y el Desarrollo Sustentable. Red de Revistas Científicas de América Latina, VI(9), 1–12. <https://www.redalyc.org/pdf/4981/498150317001.pdf>
- Soriano, M. D., Vidal-Moya, A., Rodríguez-Castellón, E., Melo, F. V., Blasco, M. T., & Nieto, J. M. L. (2016). Partial oxidation of hydrogen sulfide to sulfur over vanadium oxides bronzes. *Catalysis Today*, 259, 237–244. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2015.08.009>
- Tang, Z., & Su, J. (2019). Direct Conversion of Glucose to 5-Hydroxymethyl-furfural (HMF) Using an Efficient and Inexpensive Boehmite Catalyst in Dimethyl Sulfoxide. *BioResources*, 14(3), 5943–5963. <https://doi.org/10.15376/biores.14.3.5943-5963>
- Tempelman, C. H. L., Oozeerally, R., & Degirmenci, V. (2021). Heterogeneous catalysts for the conversion of glucose into 5-hydroxymethyl furfural. *Catalysts*, 11(7), 1–21. <https://doi.org/10.3390/catal11070861>
- Thoma, C., Konnerth, J., Sailer-Kronlachner, W., Solt, P., Rosenau, T., & van Herwijnen, H. W. G. (2020). Current Situation of the Challenging Scale-Up Development of Hydroxymethylfurfural Production. *ChemSusChem*, 13(14), 3544–3564. <https://doi.org/10.1002/cssc.202000581>
- Villanueva Martínez, N. I. (2018). Obtención De 5-Hidroxmetilfurfural a Partir De Glucosa Proveniente De Licores De Corteza De Pino Y Eucalipto, Utilizando Catalizadores Sólidos En Medio Acuoso [Universidad de Concepción]. [http://repositorio.udec.cl/bitstream/11594/2802/3/Tesis\\_Obtencion\\_de\\_5\\_hidroxmetilfurfural.pdf](http://repositorio.udec.cl/bitstream/11594/2802/3/Tesis_Obtencion_de_5_hidroxmetilfurfural.pdf)
- Wang, S., Du, Y., Zhang, W., Cheng, X., & Wang, J. (2014). Catalytic conversion of cellulose into 5-hydroxymethylfurfural over chromium trichloride in ionic liquid. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 31(10), 1786–1791. <https://doi.org/10.1007/s11814-014-0138-8>
- Wiesfeld, J. J., Gaquere, R., & Hensen, E. J. M. (2019). Mesoporous Doped Tungsten Oxide for Glucose Dehydration to 5-Hydroxymethylfurfural. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*, 7(8), 7552–7562. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b05684>
- Xia, H., Xu, S., Yan, X., & Zuo, S. (2016). High yield synthesis of 5-hydroxymethylfurfural from cellulose using FePO<sub>4</sub> as the catalyst. *Fuel Processing Technology*, 152, 140–146. <https://doi.org/10.1016/j.fuproc.2016.06.030>
- Yan, Z. F., Lian, J., Zhao, Z., He, C. Q., Yue, X. P., Wang, Y. P., Wu, X., & Lu, J. J. (2021). Theoretical insight into the conversion of glucose to 5-hydroxymethylfurfural in subcritical water. *Ranliao Huaxue Xuebao/Journal of Fuel Chemistry and Technology*, 49(8), 1122–1131. [https://doi.org/10.1016/S1872-5813\(21\)60124-X](https://doi.org/10.1016/S1872-5813(21)60124-X)
- Zhang, Q., Liu, X., Yang, T., Pu, Q., Yue, C., Zhang, S., & Zhang, Y. (2019). Catalytic Transfer of Fructose to 5-Hydroxymethylfurfural over Bimetal Oxide Catalysts. *International Journal of Chemical Engineering*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3890298>
- Zhao, P., Zhang, Y., Wang, Y., Cui, H., Song, F., & Sun, X. (2018). This journal is © The

Royal Society of Chemistry 2018 Conversion of glucose into 5-hydroxymethylfurfural catalyzed by acid-base bifunctional heteropolyacid-based ionic hybrids. 1–5.