



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE 5-HIDROXIMETILFURFURAL (HMF).
FORMACIÓN DE PIRROLES A PARTIR DE HMF.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA DE ALIMENTOS**

PRESENTA

Itzel Alonso Vanegas



MÉXICO, D.F.

AÑO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesora: Rosa Luz Cornejo Rojas

VOCAL: Profesora: Ma. de los Ángeles Valdivia López

SECRETARIO: Profesor: José Alfredo Vázquez Martínez

1er. SUPLENTE: Profesor: Federico Jesús Jiménez Cruz

2° SUPLENTE: Profesor: Blas Flores Pérez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, LABORATORIO 207, FACULTAD DE QUÍMICA. UNAM

ASESOR DEL TEMA:

DR. JOSÉ ALFREDO VÁZQUEZ MARTÍNEZ

SUPERVISOR TÉCNICO:

HÉCTOR ALBERTO ZAVALA GÓMEZ

SUSTENTANTE (S):

ITZEL ALONSO VANEGAS

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México por abrirme sus puertas y proporcionarme mi formación académica desde CCH-Sur hasta ahora. Por brindarme la oportunidad de convertirme en una profesionista digna y orgullosa, proveniente de la máxima casa de estudios.

A la Facultad de Química por sus excelentes profesores que me proporcionó a lo largo de la carrera, así como sus instalaciones. Por haberme permitido formar parte del sub-programa 127.

Al Dr. Alfredo Vázquez por darme la oportunidad de trabajar con él, y transmitirme sus enseñanzas. Gracias por su paciencia y apoyo.

A todos mis compañeros y amigos del Laboratorio 207, que me han ayudado en todo momento y enriquecieron mi persona con sus consejos, pláticas y trabajo.

A la Ma. Guillermina Salazar Vela por su apoyo y colaboración en este proyecto.

A mis padres, porque sin ellos nunca lo hubiera podido lograr. Lo son todo para mí. A mi hermano y a el resto de mi familia que siempre ha estado a mi lado. Bernardo gracias por tu apoyo.

Y a todos mis amigos y compañeros que han formado parte de esta etapa tan hermosa de mi vida.

Contenido

1. Abreviaturas

2. Introducción

3. Antecedentes

3.1 Compuestos heterocíclicos

3.2 Reactividad típica y métodos de síntesis en el laboratorio de heterociclos de cinco miembros

3.3 Principales métodos de síntesis de furanos, pirroles y tiofenos en el laboratorio

3.4 Oxidación de alcoholes

3.5 Reducción de aldehídos

3.6 Grupos protectores

3.7 Reacciones de aldehídos

3.8 Reacciones de multicomponentes

3.9 Formación de compuestos heterocíclicos en alimentos

3.10 Hidroximetilfurfural

3.11 Pirroles en alimentos y productos naturales

4. Justificación

5. Objetivos

6. Estrategia de Síntesis

7. Resultados y Discusión

8. Conclusiones

9. Sección Experimental

9.1 Métodos Generales

9.2 Sección Experimental

10. Anexos

10.1 Espectroscopía

10.2 Propuesta de una práctica para el laboratorio de QOIII (1628)

1. Abreviaturas

Ac	Acetilo
AcOEt	Acetato de Etilo
Ac ₂ O	Anhídrido Acético
BnBr	Bromuro de Bencilo
Bn	Grupo protector bencilo
°C	Grados Celsius
Cbz	Grupo benciloxycarbonilo
CCF	Cromatografía en capa fina
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOH	Etanol
EM	Espectrometría de Masas
eq	Equivalentes
g	gramos
h	horas
Hz	Hertz
H ⁺	Protón/ Medio Ácido
Hex	Hexanos
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia (High Performance Liquid Chromatography en inglés)
IBX	Ácido 2-yodoxibenzoico
iPr	Isopropilo
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
Kg	Kilogramos
<i>m</i>	multiplete
<i>m</i> -CPBA	Ácido meta-cloroperbenzóico
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo

mg	miligramos
min	minutos
mL	mililitros
mmol	milimoles
MO	Microondas (MW, Microwaves en inglés)
pH	Potencial hidrógeno: $pH = \log \frac{1}{[H^+]}$
pK _a	Logaritmo negativo de la constante de acidez.
PPh ₃	Trifenilfosfina
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
RMC	Reacción de Multicomponentes (MCR, Multi Component Reaction en inglés)
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética nuclear de Protón
s	singulete
S _E Ar	Sustitución Electrofílica Aromática
<i>t</i>	triplete
ta	Temperatura ambiente
<i>t</i> -Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
TBDMS/TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
THF	Tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoroacético
TFE	2,2,2-trifluoroetanol

2. Introducción

Durante el procesado de los alimentos, se lleva a cabo la formación de un sinnúmero de compuestos, algunos de los cuales son considerados como “indeseables”, ya que pueden tener repercusiones directas sobre a salud humana. Sin embargo, no todos los compuestos que se forman son “indeseables”, ya que muchos de estos son responsables del aroma y sabor de los alimentos.

Dentro de la diversidad de compuestos que pueden formarse, destacan los compuestos heterocíclicos, que son compuestos cuyo anillo está formado por átomos de carbono y uno o más heteroátomos, principalmente C, N y O. Uno de estos compuestos, el hidroximetilfurfural (HMF) es un derivado del furano cuya presencia se ha reportado en diversas matrices alimentarias. Si bien se han postulado diferentes rutas mediante las que se puede explicar la formación del HMF en alimentos, así como de otros compuestos producto de las transformaciones del HMF, aún existen aspectos mecanísticos que requieren un estudio más profundo. Además del HMF, se ha informado de la presencia de pirroles estructuralmente relacionados al HMF y en los cuales el átomo de nitrógeno proviene de un alfa-amino ácido, por lo que existe la hipótesis de que podrían provenir de la interacción del HMF, o un precursor de este, con un amino ácido. Sin embargo, para poder comprobar ésta hipótesis es necesario disponer de cantidades suficientes de HMF y del desarrollo de métodos de síntesis que permitan transformarlo en pirroles substituidos cuya presencia ha sido previamente reportada en la literatura.

A continuación se describe el trabajo realizado sobre la formación del compuesto heterocíclico hidroximetilfurfural (HMF) a partir de materiales de bajo costo. La metodología desarrollada permitió la obtención de HMF en escala de multigramos, el cual fue utilizado como materia prima para la obtención de otros compuestos heterocíclicos (pirroles), los cuales también se forman en los alimentos. Adicionalmente, se estudiaron algunas transformaciones químicas sobre las cadenas laterales del HMF.

Todos los productos obtenidos fueron caracterizados satisfactoriamente mediante técnicas espectroscópicas (IR y RMN) y espectrométricas (EM).

3. Antecedentes

3.1 Compuestos heterocíclicos

Los heterociclos son compuestos muy abundantes en la naturaleza, los cuales están formados por átomos de carbono y uno o más heteroátomos, siendo los heteroátomos de mayor frecuencia en los sistemas anulares el nitrógeno (N), oxígeno (O) y el azufre (S). Los compuestos heterocíclicos tienen una amplia gama de aplicaciones que van desde productos farmacéuticos, agroquímicos y de uso veterinario; se utilizan también como abrillantadores, antioxidantes, inhibidores de corrosión, colorantes, pigmentos, entre otros.

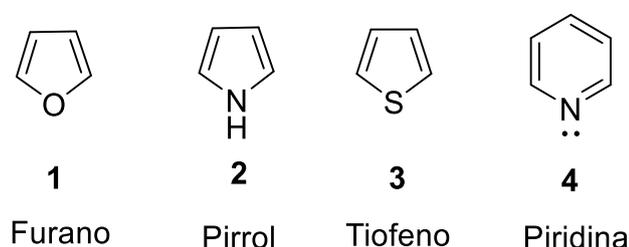


Figura 1. Estructura del furano, pirrol, tiofeno y piridina.

En la Figura 1, aparecen las estructuras del furano, pirrol, tiofeno y piridina, cuatro de los compuestos más representativos de esta familia. Desde el punto de vista de la Teoría de Orbitales Moleculares, el furano, pirrol y tiofeno pueden describirse como formas pentagonales planas con átomos de carbono de hibridación sp^2 y el heteroátomo en cuestión.¹ Para determinar si un compuesto es aromático, ha de existir un anillo con un sistema de orbitales p paralelos, susceptibles de solaparse, generalmente en una conformación plana. Cuando se reúnen estas características, se aplica la regla de Hückel, la cual establece que si el número de electrones pi en el sistema cíclico es:

- $(4n + 2)$, el sistema es aromático.
- $4n$, el sistema es antiaromático.

En donde n es un número natural (entero positivo).

¹Acheson R. M., **Química Heterocíclica**, 1ra ed, Publicaciones Cultural, México, **1981**

Como resultado de la diversidad de compuestos presentes en los alimentos, durante su procesado ocurren un gran cantidad de reacciones químicas, muchas de las cuales conducen a la formación de compuestos heterocíclicos, con estructuras tan variadas como: furanos, pirroles, tiofenos, piridinas y azoles.

Estos compuestos heterocíclicos son muy importantes, ya que son responsables del olor y sabor de los alimentos (flavor), por lo que es necesario un conocimiento profundo sobre su formación y reactividad. Desafortunadamente, los compuestos mencionados se forman en cantidades muy pequeñas, y muchos de ellos son volátiles, lo cual limita su manipulación, por lo que su estudio resulta a veces complicado.

3.2 Reactividad típica y métodos de síntesis en el laboratorio de heterociclos de cinco miembros.

Los compuestos heterocíclicos de 5 átomos, poseen un carácter aromático al igual que el benceno. No obstante, su comportamiento es diferente, ya que existen 6 electrones π distribuidos en 5 átomos, por lo que se consideran sistemas con un exceso de electrones. Por su parte, el grado de aromaticidad, depende de la electronegatividad del heteroátomo, lo cual ocasiona una distribución asimétrica de la densidad electrónica, y por lo tanto, la formación de dipolos en la molécula.

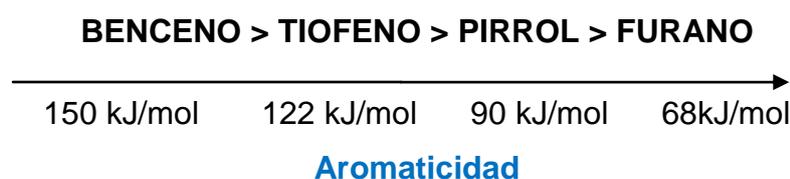
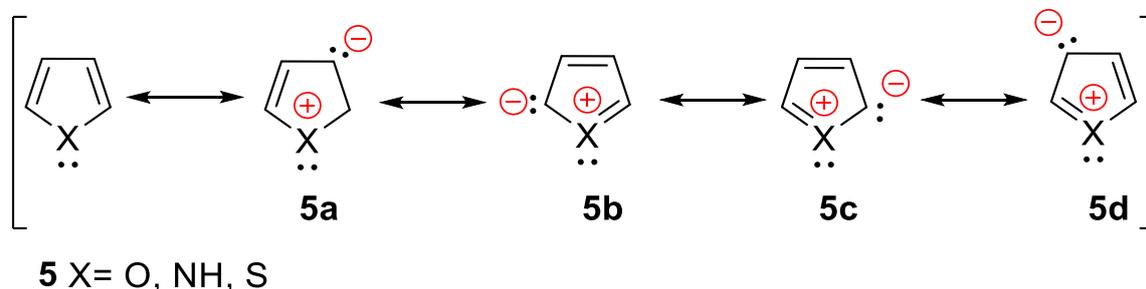


Figura 2. Índice de aromaticidad del benceno, furano, pirrol y tiofeno.²

²Louis D. Quin, John A. Tyrell. John Wiley & Sons; **Fundamentals of Heterocyclic Chemistry**. Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals.; Inc; **2010**

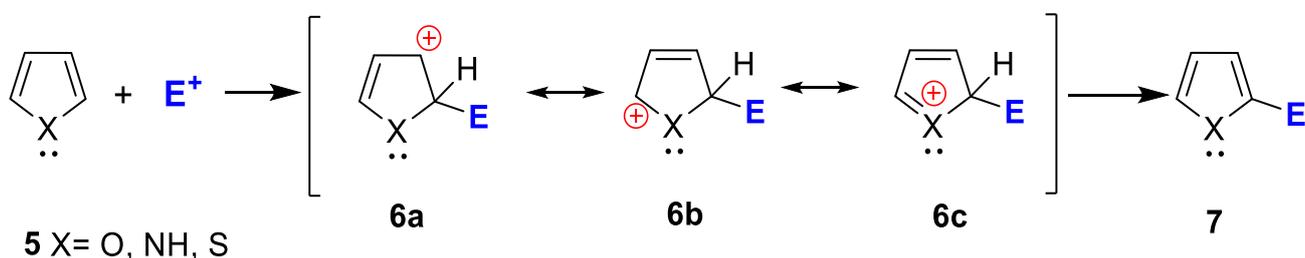
Estructuras resonantes

Las estructuras resonantes **5b** y **5c**, predominan más que las **5a** y **5d**. Esto se debe a que existe una menor separación de carga entre ellas debido a la presencia del heteroátomo.³

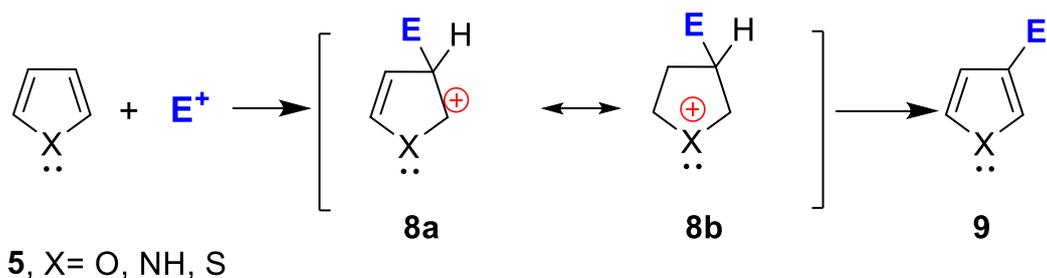


Esquema 1. Estructuras de resonancia para un heterociclo aromático de 5 miembros.

El furano, como el pirrol y el tiofeno tienen 6 electrones π distribuidos en solo 5 átomos, se consideran sistemas ricos en electrones, por lo que experimentan con mucha facilidad reacciones de sustitución electrofílica aromática (S_{EAr}), es decir, se comportan como nucleófilos. En cuanto a la sustitución del anillo mediante un mecanismo S_{EAr} , se debe analizar la sustitución en todas las posiciones posibles, es decir C-2y C-5asi como C-3 y C-4. Como puede apreciarse en el Esquema 1, cuando el ataque ocurre en C-2/C-5, existen 3 estructuras resonantes diferentes, mientras que si el ataque ocurre en C-3/C-4, solamente existen 2 estructuras resonantes. Debido a lo anterior, cuando el furano, pirrol y tiofeno experimentan reacciones S_{EAr} , las posiciones favorecidas son C-2/C-5, y si estas se encuentran ocupadas, entonces la reacción ocurre en C-3/C-4.



³Paquette A. L.; **Fundamentos de Química Heterocíclica**, 3ra ed, Limusa. 1995



Esquema 2. Estructuras de resonancia para el ataque electrofílico en C-2/C-5 y C-3/4

3.3 Principales métodos de síntesis de furanos y pirroles y tiofenos en el laboratorio.

Furanos

- **Síntesis de Paal-Knorr**

Ésta síntesis es un importante método preparativo para furanos. Uno de los compuestos más comunes que se utilizan son los 1,4-dicarbonílicos ó equivalentes sintéticos.⁴



Esquema 3. Síntesis de furanos de Paal-Knorr

La deshidratación del compuesto 1,4-dicarbonílico con un catalizador ácido produce el furano sustituido correspondiente. Un estudio mecanístico indica que la ciclación ocurre vía la protonación de uno de los grupos carbonilo, seguido de la pérdida de una molécula de agua.⁵

⁴Davies T.D.; **Aromatic Heterocyclic Chemistry**, Oxford University Press. 2008

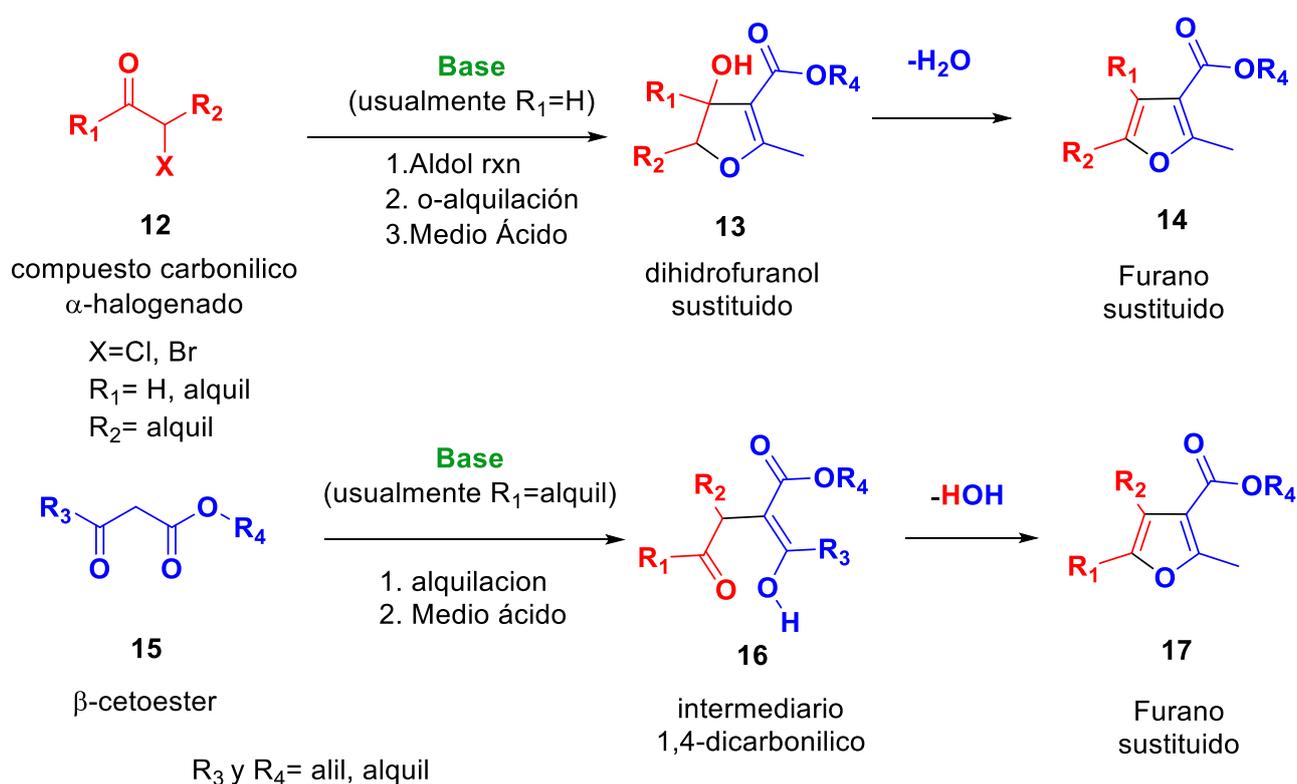
⁵Katritzky, Alan R.; **Handbook of Heterocyclic Chemistry**, 3^a ed, Oxford, Elsevier; 2010.

• Síntesis de Feist-Benary

En ésta reacción, los compuestos α -halocarbonílicos reaccionan con compuestos 1,3-dicarbonílicos en presencia de una base para formar furanos.

Cuando se usa un halo-aldehído como materia prima, el carbanión resultante de la desprotonación del compuesto 1,3-dicarbonílico, ataca al carbonilo del aldehído por ser más reactivo que el carbono unido al halógeno. En el caso de una halo-cetona, se invierte la secuencia de reacciones y se obtienen isómeros.

Cuando una base nitrogenada primaria participa en la reacción, la reacción con el β -ceto-éster precede a la condensación con el componente halo-carbonílico, produciéndose predominantemente pirrol, síntesis conocida como Hantzsch.

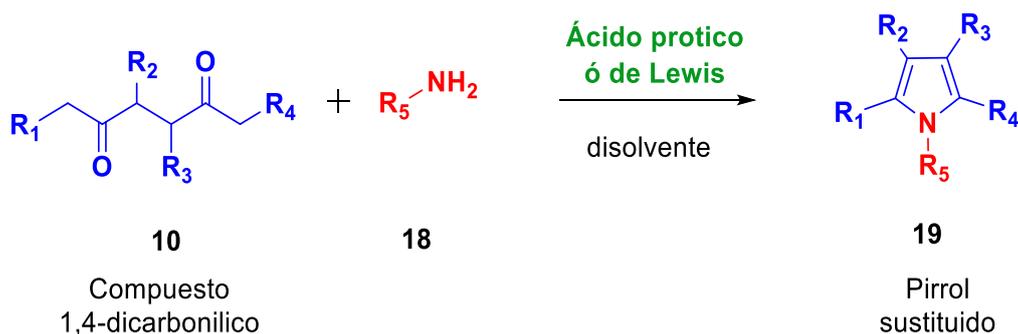


Esquema 4. Síntesis de furanos de Feist-Benary.

Pirroles

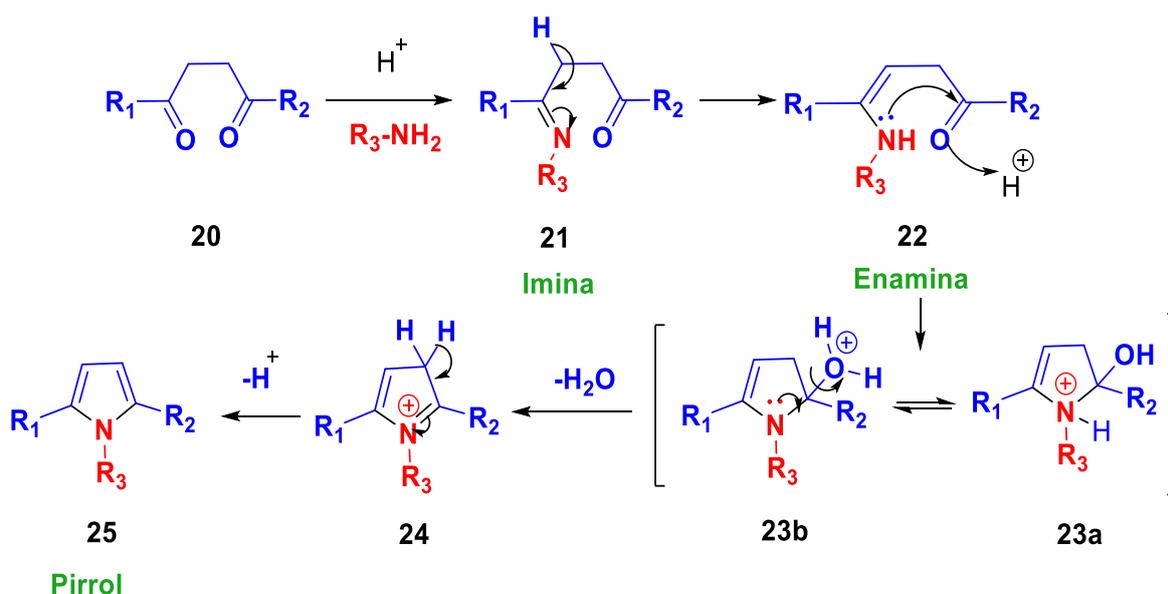
- **Síntesis de Paal-Knorr**

La síntesis de Paal-Knorr es uno de los métodos más generales para obtener pirroles y su única limitante es la disponibilidad del compuesto 1,4-dicarbonílico que se utiliza como material de partida. A diferencia de la síntesis de furanos del mismo nombre, al combinar el compuesto 1,4-dicarbonílico con amoníaco o una amina primaria, bajo condiciones de catálisis ácida, se obtiene el pirrol correspondiente.⁴



Esquema 5. Síntesis de pirroles de Paal-Knorr.

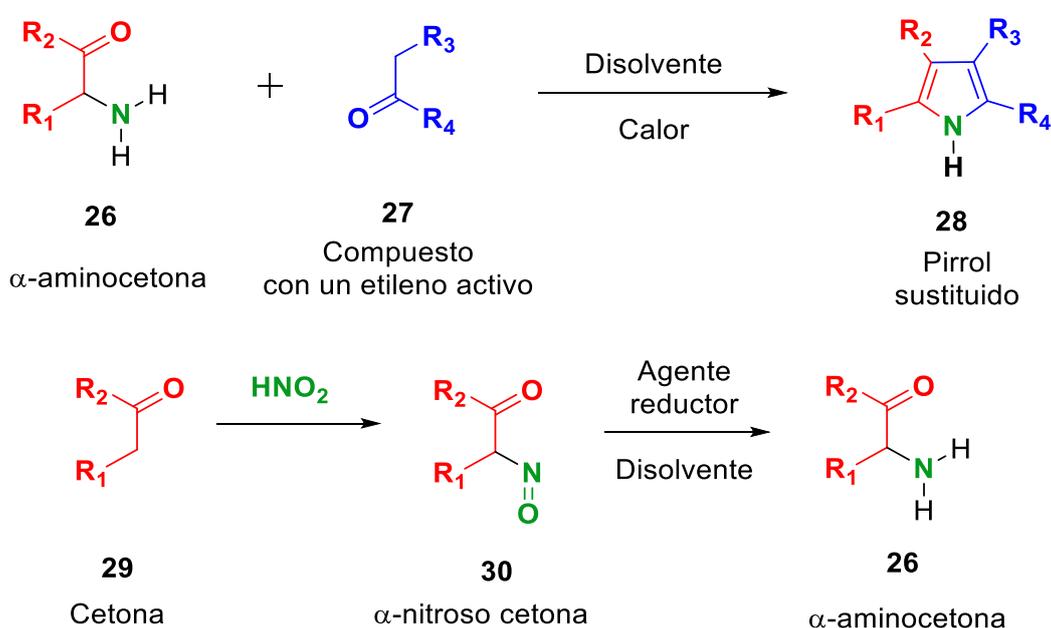
Muy probablemente, el mecanismo de reacción consiste en la formación de la imina correspondiente, la cual está en equilibrio con la enamina, formándose el anillo, después de la eliminación de una molécula de agua.



Esquema 6. Mecanismo de la reacción de Paal-Knorr para pirroles.

- **Síntesis de Knorr**

La condensación de una α -aminocetona o una α -amino- β -cetoéster con una cetona o cetoéster en presencia de reactivos como ácido (mayor frecuencia) ó base (menor frecuencia), produce pirroles con buenos rendimientos.² Desde el punto de vista mecanístico, la reacción consiste en la formación de una imina, la cual existe en equilibrio con su tautómero. La ciclación intramolecular seguida de la pérdida de una molécula de agua conduce al pirrol. Debido a los compuestos α -aminocarbonílicos que se utilizan son muy reactivos y pueden experimentar un sinnúmero de reacciones laterales, como por ejemplo dimerización, por lo general se preparan previamente a su uso como se ilustra en el Esquema 7.



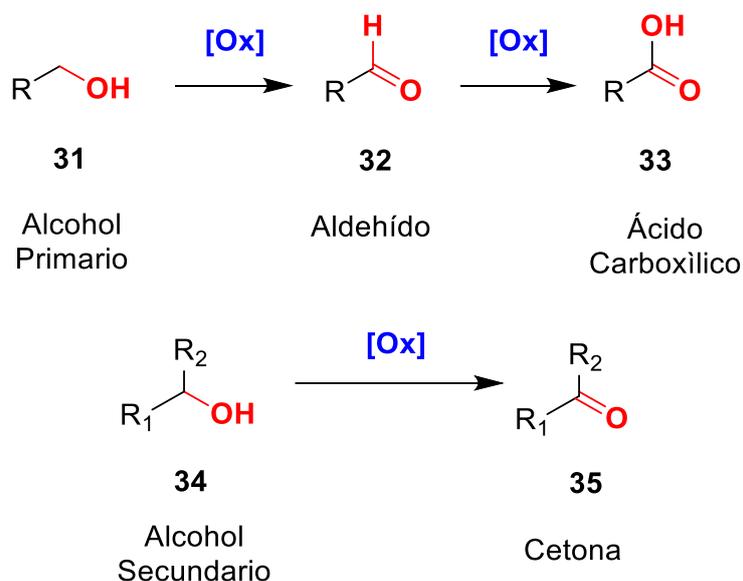
Esquema 7. Síntesis de Knorr de pirroles.

3.4 Oxidación de Alcoholes

Un proceso de oxidación se refiere a la pérdida de electrones en carbono que experimenta la transformación, y por lo tanto un aumento de su estado de oxidación.

La oxidación de alcoholes primarios y secundarios proporciona aldehídos⁵ o cetonas⁶ respectivamente. Los aldehídos formados mediante la oxidación de alcoholes primarios pueden

seguir oxidándose hasta formar el ácido carboxílico correspondiente, dependiendo del agente oxidante utilizado.⁶ A partir de un alcohol secundario se da la formación de cetonas.⁷



Esquema 8. Oxidación de alcoholes

Los detalles precisos de la oxidación y de la estructura del grupo funcional obtenido, dependen de la estructura del alcohol, y en ocasiones de las condiciones de reacción. Estas situaciones se analizan de acuerdo con el tipo de alcohol empleado.⁸ Algunos de los agentes oxidantes más comunes son: H_2CrO_4 , MnO_2 , KMnO_4 , SeO_2 , OsO_4 , PCC y H_2O_2 , entre otros.

3.5 Reducción de aldehídos

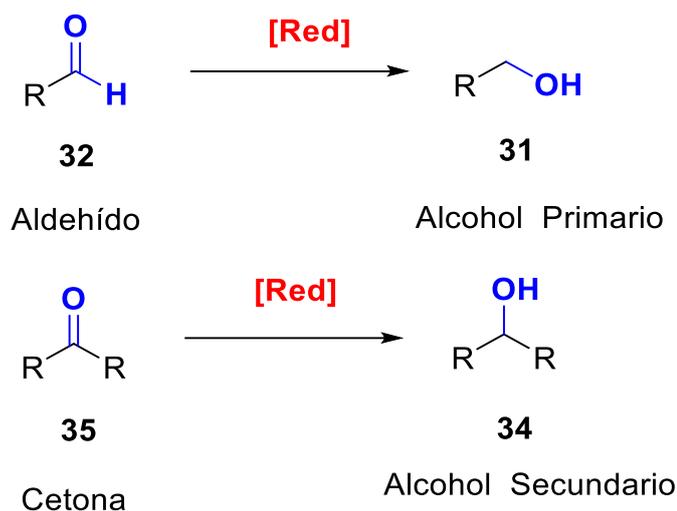
En los grupos carbonilo, la diferencia de electronegatividad entre los átomos de C y O (2.5 y 3.5 respectivamente) genera un dipolo eléctrico, convirtiendo al átomo de C en un centro electrofílico. Por lo tanto, los grupos carbonilos de aldehídos o cetonas, pueden reducirse y formar alcoholes, o bien hidrocarburos o aminas, dependiendo del agente reductor y de la estructura del compuesto carbonílico.⁹

⁶ Escobar G. A.; **Síntesis Orgánica, Capítulo 7 Síntesis de Carbonilo**, Universidad de Antioquia Colombia.

⁷ McMurry J.; **Química Orgánica, México**, 5ª. Edición, Ed. International Thomson Editores, S.A. de C.V. **2001**.

⁸ Wingrove S. A., Caret L. R.; **Química Orgánica**, Oxford, **2000**.

⁹ Fessenden J. R., Fessenden S. J.; **Química Orgánica**; 2da ed; Grupo Editorial Iberoamericana; México; **1991**



Esquema 9. Reducción de aldehídos y cetonas

Mediante el empleo de hidruros metálicos como borohidruro de sodio (NaBH_4) o hidruro de aluminio y litio (LiAlH_4) los aldehídos se reducen a alcoholes primarios y las cetonas a alcoholes secundarios. La diferencia entre ambos hidruros es que el NaBH_4 solo reduce a los aldehídos y cetonas, mientras que el LiAlH_4 es más enérgico y también puede reducir ésteres, amidas y ácidos carboxílicos.¹⁰ El proceso de reducción, también se puede llevar a cabo mediante hidrogenación catalítica.

3.6 Grupos protectores

El uso de grupos protectores es una operación frecuente en síntesis orgánica por medio de la cual se busca bloquear a ciertos grupos funcionales para que no interfieran con la(s) transformación(es) que se pretende llevar a cabo.

La operación de protección, requiere del siguiente procedimiento:

- Proteger selectivamente el grupo o los grupos funcionales más reactivos y en condiciones suaves.
- Efectuar la reacción sobre el grupo funcional requerido sin afectar el grupo protegido.
- Desproteger el grupo funcional, bajo condiciones que no pongan en riesgo la integridad de otras funcionalidades presentes en la molécula.

¹⁰Wade, L. G. Jr.; **Química Orgánica**, 2ª. ed, México, Ed. Prentice Hall Hispanoamericana; **1993**.

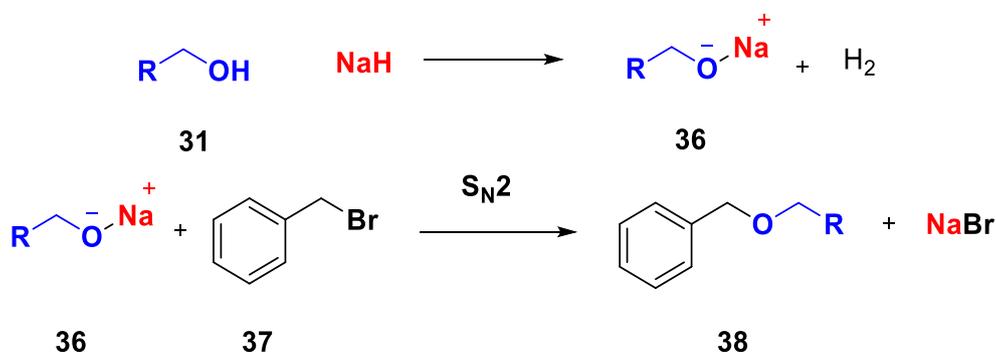
La acción de protección debe satisfacer los siguientes requisitos básicos:

- La reacción debe tener buen rendimiento y ser quimioselectiva.
- El nuevo grupo funcional debe ser estable bajo las condiciones de reacción empleadas.
- De preferencia, la funcionalidad introducida no debe agregar centros estereogénicos a la molécula que puedan generar diastereómeros, lo cual podría dificultar el proceso de purificación.

El grupo funcional original debe poder regenerarse con buen rendimiento y sin afectar al resto de la molécula. El uso de protectores debe reducirse al mínimo indispensable y su elección debe ser tal que no se requiera reemplazarlos a lo largo de la síntesis ya que los pasos de introducción y remoción (desprotección) suman costo y trabajo a la síntesis y disminuyen el rendimiento.¹¹

Ejemplos de grupos protectores:

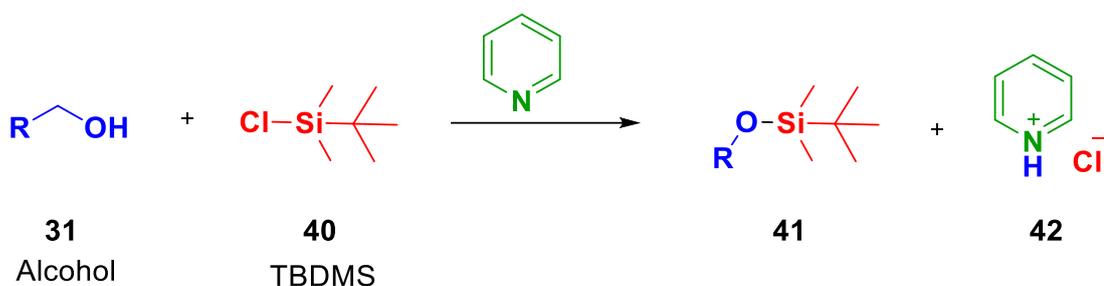
- Éteres de bencilo. Los éteres son uno de los grupos funcionales menos reactivos, por lo que son de gran aplicación en síntesis como grupos protectores. Un inconveniente de su uso se presenta en la etapa de desprotección, ya que obliga, en muchos casos, a la utilización de condiciones de reacción drásticas.



Esquema 10. Protección de un grupo funcional hidroxilo como un éter bencilo.

- Éteres de silicio. Los silil-éteres se obtienen por reacción de los alcoholes con cloruros de sililo, como por ejemplo el TBDMSCI (también abreviado como TBSCl). La síntesis de estos éteres se efectúa en presencia de una base no nucleofílica para neutralizar el HCl que genera la reacción, lo que permite obtener el alcohol protegido en buen rendimiento.

¹¹ Rivera M. W.; **Síntesis Orgánica, Protección de grupos funcionales en síntesis orgánica. 2010**

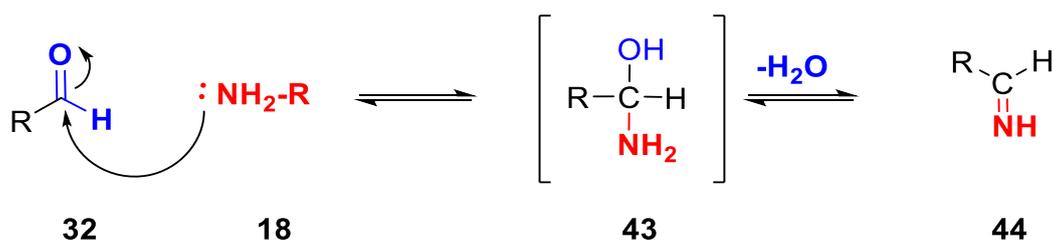


Esquema 11. Protección de un alcohol como éter de silicio.

3.7 Reacciones dealdehídos

Formación de iminas

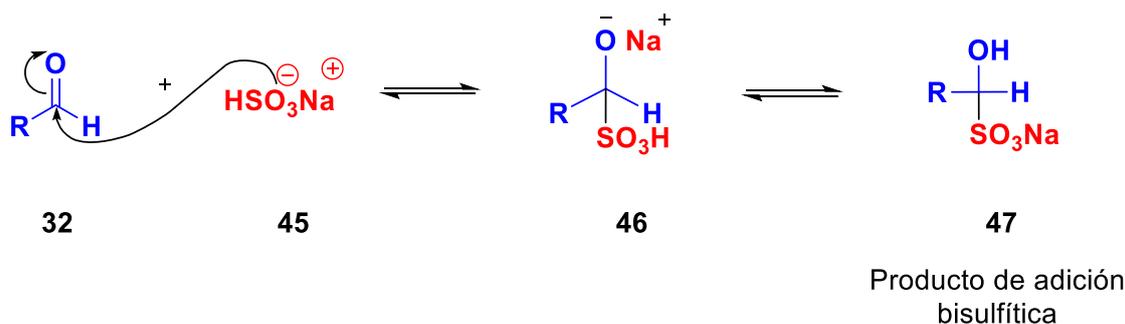
Las aminas son agentes nucleofílicos que pueden atacar al carbono carbonílico. Esta reacción se cataliza por trazas de ácido, resultando en un producto de adición inestable que puede eliminar agua para formar una imina.



Esquema 12. Formación de iminas a partir de aldehídos.

Reacción con bisulfito.

Esta reacción la experimentan la mayoría de los aldehídos y las metilcetonas. El producto resultante es un producto de adición que cristaliza, por lo cual se utiliza para separar y/o purificar aldehídos y cetonas, ya que por simple hidrólisis se recupera el aldehído o la cetona.



Esquema 13. Producto de adición bisulfítica de un aldehído.

3.8 Reacciones de Multicomponentes

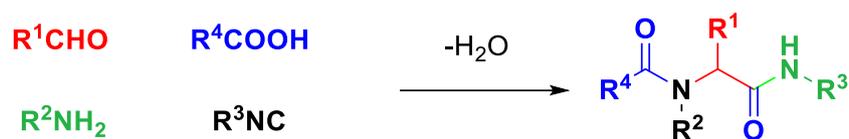
Una reacción de multicomponentes (RMC, MCR por sus iniciales en inglés) se define como un proceso en el cual tres ó más reactivos forman un aducto final a través de un mecanismo de reacción unificado.¹² Las RMC presentan algunas ventajas en comparación con las síntesis convencionales, en las cuales el producto final se obtiene utilizando una secuencia con formación de un solo enlace en cada paso,¹³ mientras que en las RMC se pueden formar varios enlaces de forma consecutiva en el mismo matraz de reacción, por lo que presentan una alta economía atómica.

El proceso RMC representa una de las herramientas sintéticas más poderosas en la química orgánica moderna, y dentro de las RMC más utilizada en la actualidad se encuentra la reacción de Ugi. La combinación de este proceso con una ciclación, incrementa su potencial sintético y permite obtener una gran variedad de compuestos de mayor complejidad estructural de interés en química medicinal.

La reacción de Ugi consiste en el acoplamiento de un isonitrilo, un compuesto carbonílico (aldehído o cetona), una amina y un nucleófilo, que puede ser un ion carboxilato (Esquema 14).

¹² F. Leon, D. G. Rivera, L. A. Wessjohann, **2008**, **Multiple Multicomponent Macrocyclizations Including Bifunctional Building Blocks (MiBs) Based on Staudinger and Passerini Three-Component Reactions**. *J. Org. Chem*, 73, 1762-1767.

¹³ Tesis Doctoral. **Desarrollo de nuevas reacciones multicomponentes basadas en la activación de isonitrilos. Aplicaciones en biomédica**. Universidad de Barcelona, Nicola Kielland, **2011**.



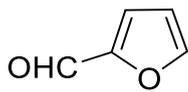
48

Esquema 14. Reacción de multicomponentes de Ugi.

3.9 Formación compuestos heterocíclicos en alimentos

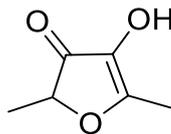
Durante el procesado de los alimentos, se lleva a cabo la formación de una gran cantidad de compuestos, los cuales contribuyen a sus propiedades características de olor y sabor que los hace atractivos para su consumo. Dentro de estos compuestos, resalta un grupo abundante que corresponde a los compuestos heterocíclicos y que está formado por furanos, pirroles, tiofenos, imidazoles, oxazoles, tiazoles, piridinas y pirazinas entre otros. La alta volatilidad de estos compuestos, junto con su formación en cantidades muy pequeñas, dificultó durante muchos años su caracterización estructural y los estudios mecanísticos que explicaran su formación.

El desarrollo de equipos analíticos más sensibles durante los últimos años (cromatógrafos, espectrómetros de masas) ha contribuido enormemente a la identificación de más compuestos, así como a un mejor entendimiento de las diferentes vías mediante las cuales se pueden formar. En la Figura 3, aparecen ejemplos de algunos de los compuestos mencionados con anterioridad, así como una breve descripción de sus propiedades sensoriales.



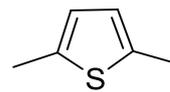
49

Furfural



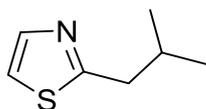
50

Furaneol
(Aroma a fresa)



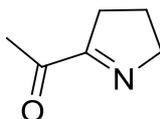
51

2,5-dimetiltiofeno
(Olor a carne)



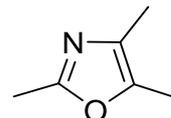
52

2-Isobutilitiazol
(Aroma a tomate
y vino)



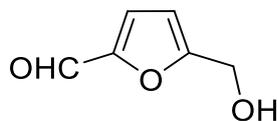
53

2-Acetil-1-pirrolina
(Aroma a tostado, arroz,
palomitas de maíz)



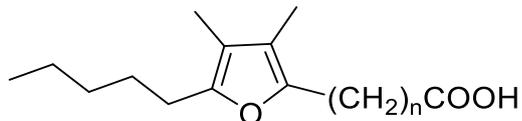
54

2,4,5-trimetiloxazol
(Cocoa, café,
hígado de puerco cocido)



55

5-HMF
(Alimentos procesados
termicamente)



56

Ácidos grasos del furano
(aceite de hígado de pescado, trigo, arroz
limón, fresas, champiñones, levaduras y algas)

Figura 3. Algunos ejemplos de compuestos heterocíclicos formados durante el procesado de alimentos.

3.10 Hidroximetilfurfural

El hidroximetilfurfural (HMF, **55**, Figura 3) es un derivado del furano, cuya presencia se ha reportado en diversas matrices alimentarias.¹⁴ Si bien existen varias síntesis reportadas para este compuesto,¹⁵ en la revisión más reciente encontrada en la literatura química sobre la síntesis, reactividad y aplicaciones del HMF, se afirma que “el problema de la preparación eficiente del HMF aún no ha sido resuelto”, por lo que todavía faltan otras alternativas por explorar.¹⁶ Vale la pena mencionar que después de los métodos reseñados en esa revisión, no han aparecido publicados otros métodos para la síntesis de HMF.

El HMF ha sido descrito como un compuesto prometedor para la industria, debido su posible transformación y aplicaciones, como por ejemplo en la producción de biocombustible, 2,5-dimetilfurano, así como compuestos químicos para la industria de polímeros.¹⁷

El HMF se puede obtener mediante la deshidratación de monosacáridos, que requieren la pérdida de tres moléculas de agua. En el caso de disacáridos y polisacáridos tales como la sacarosa, celobiosa, inulina o celulosa, así como la utilización de otros materiales en este proceso, es necesario el uso de algún catalizador ácido. Debido a la facilidad con que se puede formar, el HMF se puede encontrar en la mayor parte de compuestos o productos que contengan carbohidratos y que se hayan sometido a un calentamiento, es decir, condiciones que favorecen procesos de deshidratación, por lo que el HMF se puede encontrar en una gran variedad de alimentos.

También el HMF lo podemos encontrar de forma natural en materiales que están formados por celulosa, ya que ésta, al hidrolizarse, se transforma en subunidades de glucosa, y ésta última, por medio de una vía de isomerización se transforma a fructosa, la cual se ha

¹⁴ Kirit, A.B.; Erdogdu, F.; Ozdemir, Y. **Accumulation of 5-hydroxymethyl-2-furfural during toasting of white bread slices.** *Journal of Food Process Engineering*, **2012**, 1-6.

¹⁵ Cottier, L, Descotes, G. *Trend.; Heterocycl. Chem.* **1991**, 2, 233-248.

¹⁶ Lewkowski, J.; **Synthesis, Chemistry and Applications of 5-Hydroxymethyl-furfural And Its Derivatives,** *ARKIVOC*, **2001**, 17-54.

¹⁷ Simeonov S P., Afonso C. A. M., **Batch and flow Synthesis of 5-Hidroxymethylfurfural (HMF) from Fructose as a Bioplatfrom Intermediate: AN Experiment for the Organic or Analytical Laboratory.,** *J. Chem .Educ.*

observado que es el mejor material de partida para la obtención del HMF,¹⁸ debido a que a partir de glucosa se da la formación de más productos.

Al calentar los alimentos a alta temperatura, el HMF se puede generar de forma natural por dos posibles vías:

1. La caramelización. Este proceso ocurre por medio del calentamiento de azúcares en medio ácido ó básico, promoviendo reacciones que dan lugar a la formación de diferentes furanos, entre ellos el HMF. Estas reacciones se dan en condiciones ligeramente drásticas, a temperaturas por arriba de los 120°C y pH más extremos (<3 ó >9) y con una baja cantidad de agua.⁵ Se ha postulado que en condiciones ácidas, ocurre la formación del enol 1,2, a partir del azúcar (aldosa ó cetosa). Posteriormente, mediante la deshidratación, reordenamiento y ciclación se forma el HMF.
2. La reacción de Maillard. En realidad es un conjunto complejo de reacciones¹⁹ que forman mezclas químicamente complejas de productos, las cuales ocurren al altas temperaturas (>50°C) y en condiciones de pH ácido (4-7) y son favorecidas en alimentos con una alta cantidad de proteínas y carbohidratos.¹⁸ La reacción inicia con la interacción entre el grupo carbonilo del azúcar con el grupo amino de los aminoácidos libres o proteínas. El producto de esta interacción experimenta una transformación que se conoce como reordenamiento de Amadori, seguido de una tautomería y posterior deshidratación de la fracción de azúcar, mientras que el aminoácido se libera de forma intacta.²⁰

Tanto la caramelización como la reacción de Maillard son responsables del desarrollo de colores atractivos y sabores en los alimentos procesados térmicamente; sin embargo, el exceso de procesamiento puede causar daño de los componentes y la pérdida de valor nutricional.²¹

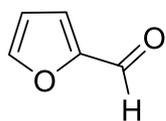
¹⁸Rosatella A. A., Simeonov S. P., Frade R. F. M., Afonso C. A. M. **5-Hydroxymethylfurfural (HMF) as a building block platform: Biological properties, synthesis and synthetic applications.** *Green Chemistry*, **2010**, 13, 754.

¹⁹Badui S., 1999, **Química de los Alimentos**, 3ª ed, México, *Pearson Educación*.

²⁰ Friedman M., **Food Browning and its prevention: an overview.** *J. Agricult Food Chem.* **1996**. 44, 631-653

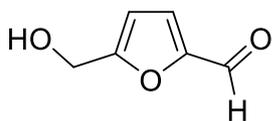
²¹Rufián-Henares J.A., de la Cueva S.P. **Assessment of hydroxymethylfurfural intake in the Spanish diet.** *Food Additives and Contaminants*, **2008**. 25, 11

Los procesos antes mencionados se dan de manera extensa en alimentos procesados, se pueden mencionar algunos ejemplos como la miel, leche condensada, derivados de panificación, natillas y cajeta, entre otros.⁴ Debido a lo anterior, el estudio de la formación y reactividad de los compuestos heterocíclicos es de suma importancia en la química de alimentos.



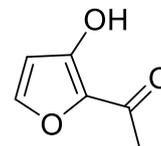
49

Furfural



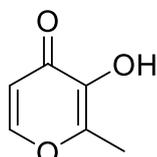
55

HMF



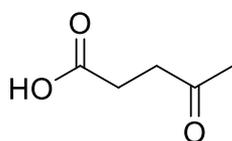
57

Isomaltol



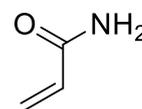
58

Maltol



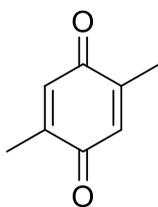
59

Ácido Levulinico



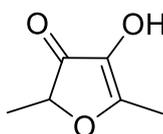
60

Acrilamida



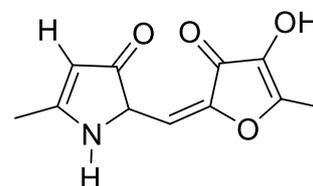
61

2,5-dimetil-p-benzouinona

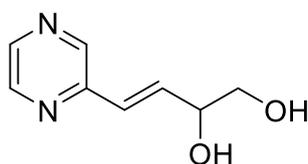


50

Furaneol

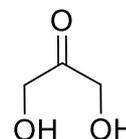


62



63

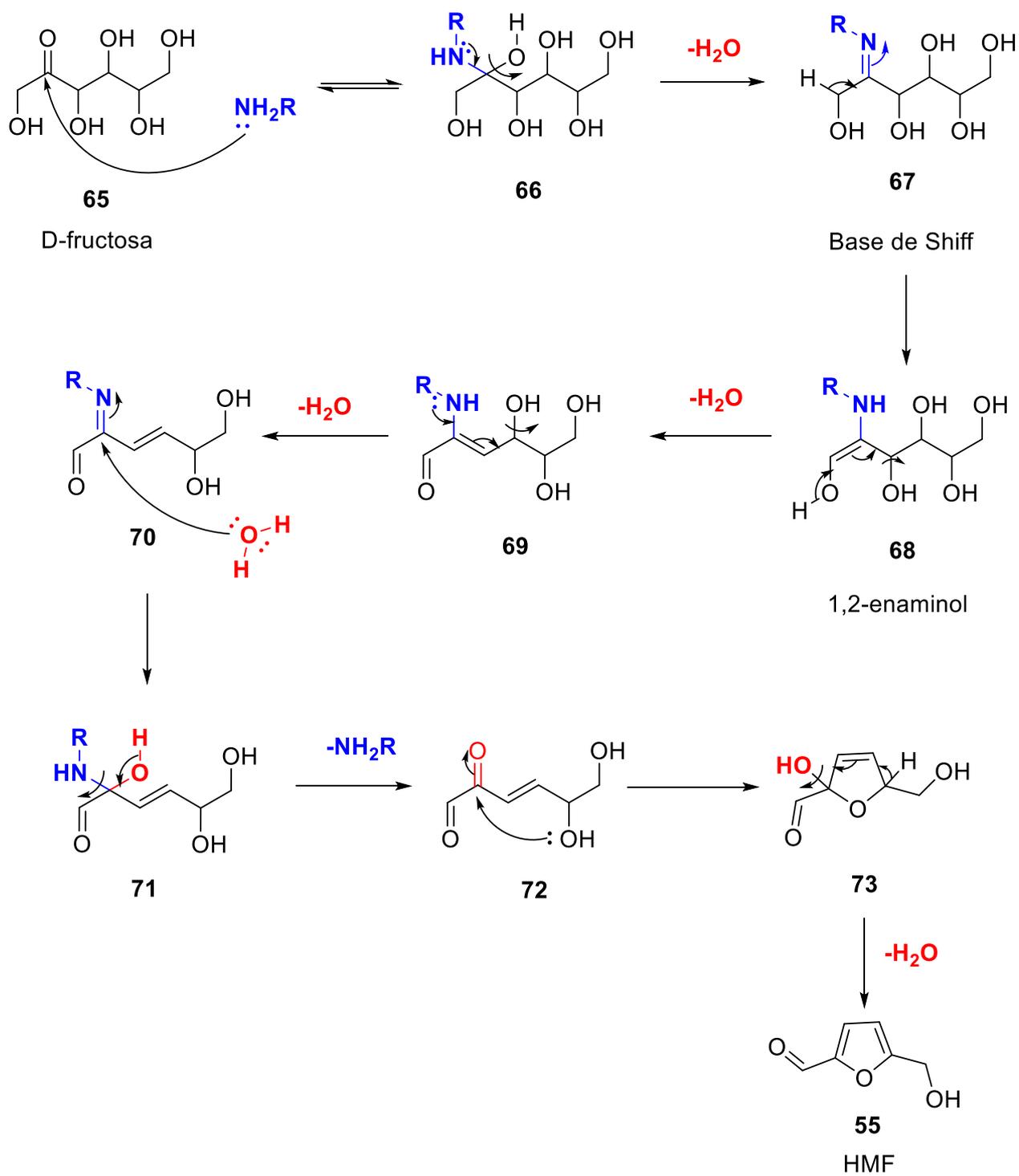
Pirazina



64

Dihidroxiacetona

Figura 4. Algunos productos formados durante la Reacción de Maillard



Esquema 15. Mecanismo para la formación de HMF a partir de D-fructosa en la reacción de Maillard.

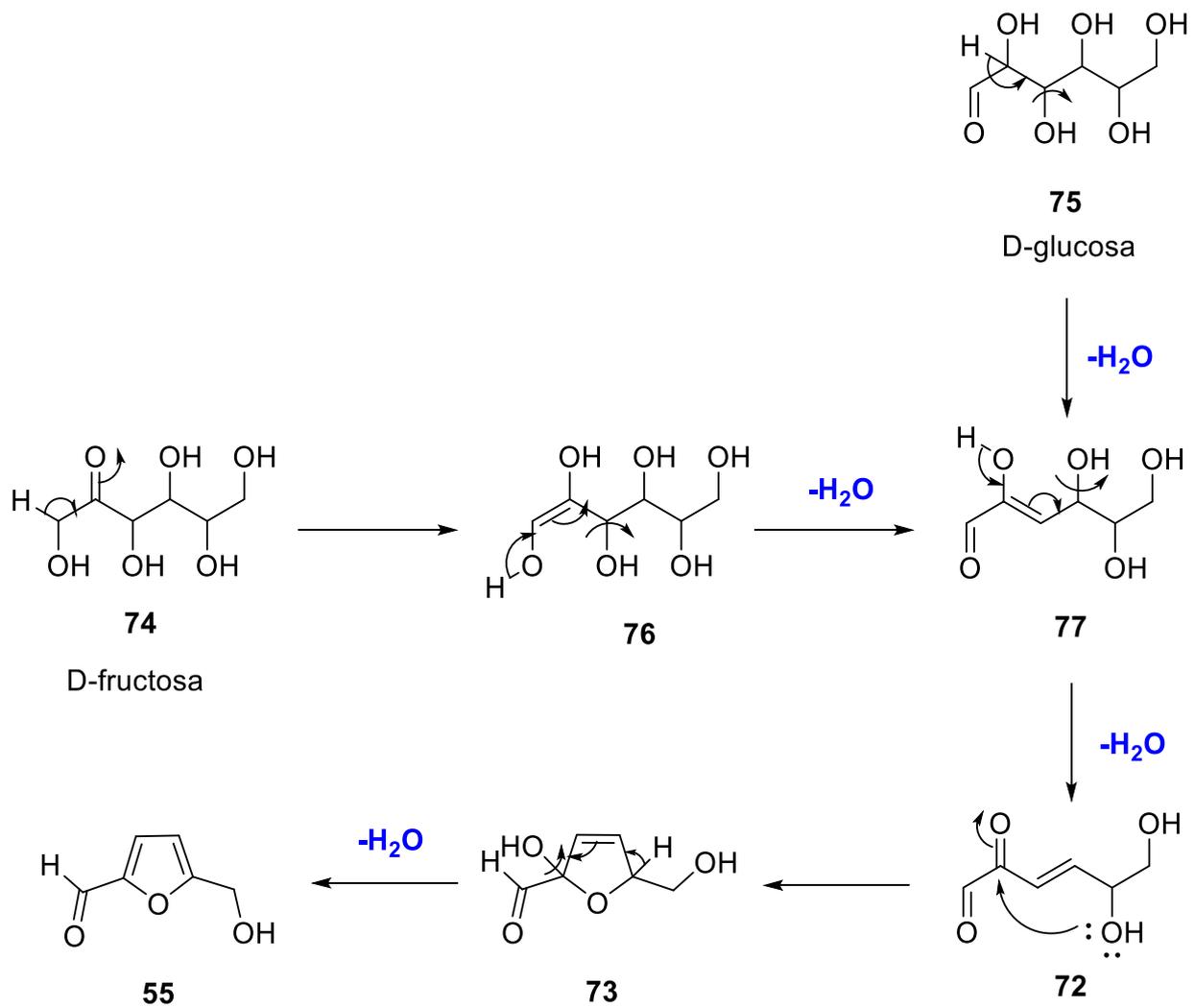
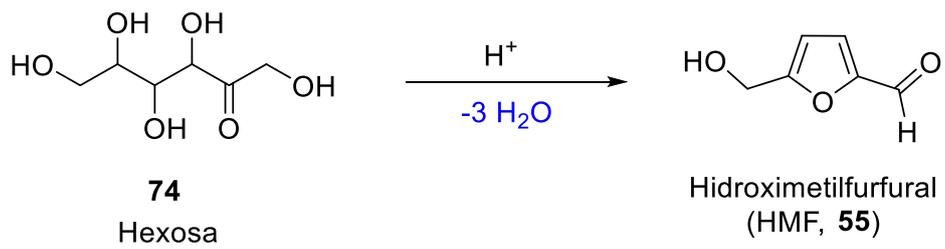
Debido a su ausencia en los alimentos frescos, se ha establecido que el HMF es un buen indicador para controlar la carga de calor de los alimentos procesados industriales, tales como la miel, bebidas alcohólicas, jugos de frutas, leche, vinagres, café, cereales para el desayuno, etc.¹⁸ La presencia de HMF en los alimentos, es un indicador que se están llevando a cabo transformaciones que eventualmente conducen a la formación de productos coloridos.

En la literatura se han reportado diversos métodos para la formación del HMF, los cuales utilizan diferentes hexosas, y distintos ácidos como catalizadores. También se han propuesto mecanismos de reacción¹⁶ que explican la formación del HMF, así como de diferentes productos de descomposición de la fructosa, su fragmentación y reacciones de condensación. El mecanismo de deshidratación de la fructosa está completamente establecido, por lo que se pueden proponer dos vías distintas para la formación del HMF (Esquema 16).¹⁹

En la Tabla 1 se muestra una recopilación de algunos ácidos que se han utilizado por diversos grupos de investigación para la formación de HMF. Como se puede observar, han utilizado ácidos orgánicos, inorgánicos, sales y ácidos de Lewis entre otros.

Tabla 1. Tipos de ácidos utilizados como catalizadores para formación de HMF.^{16, 19}

Ácidos orgánicos	Ácidos Inorgánicos	Sales		Ácidos de Lewis	Otros
Ácido Oxálico	H ₃ PO ₄	(NH ₄) ₂ SO ₄ /SO ₃	Fosfato de Zirconio	ZnCl ₂	Resinas iónicas
Ácido levulinico	H ₂ SO ₄	Pirid/PO ₄ ⁻³	Iones: Cr, Al, Ti, Ca, In	AlCl ₃	Zeolitas
Ácido Maleico	HCl	Pirid/HCl	ZrOCl ₂	BF ₃	
<i>p</i> -TsOH	Yodo	Sales de Aluminio	Vo(SO ₄) ₂ , TiO ₂		
		Iones de Zr	V-porfirina		



Esquema 16. Formación del HMF mediante la deshidratación de la D-Fructosa y D-Glucosa.

Una de las estrategias más utilizadas para la síntesis de HMF en el laboratorio, consiste en la deshidratación de hexosas catalizada por ácidos (Esquema 16), siendo fructosa la que produce los mejores resultados.²² El gran problema de la síntesis del HMF es su reproducibilidad, por lo que se exploraron nuevos procedimientos para su obtención.

A pesar de la diversidad de métodos reportados para la obtención de HMF, se han encontrado dificultades para su aislamiento, debido a que es un compuesto inestable, por lo que se han establecido condiciones de reacción²³ para determinar la velocidad de su formación, por lo que es importante tomar en cuenta dichas condiciones de reacción para poder obtener el HMF con buenos rendimientos:

- Tipo de sustrato y su grado de hidrólisis
- Tipo y concentración del catalizador
- Tiempo y temperatura de reacción
- Tipo de disolvente y su estabilidad con respecto a la estabilidad del HMF
- La concentración y velocidad de formación del polímero

Además de que se forma en matrices alimentarias, el HMF es un compuesto de sumo interés, debido a que se pueden hacer varias transformaciones con esta molécula que permiten obtener productos de alto valor agregado para la industria química. Algunos de estos productos se pueden obtener de manera selectiva, tales como el producto de reducción y de oxidación.

El producto de reducción, 2,5-bis-(hidroximetil)-furano, tiene una gran aplicación para la preparación de resinas, polímeros y fibras artificiales. Existen diversas maneras de la obtención de éste compuesto reducido, por ejemplo la reducción utilizando NaBH₄ que permite obtener buenos rendimientos²⁴ del producto deseado.

²² Antal, M.J.; Mok, W.S.L.; Richards, G.N., *Carbohydr. Res.* **1990**, 199, 91-109.

²³ Kuster B. F. M. **5-Hydroxymethylfurfural (HMF). A Review Focussing on its Manufacture**, 1990, 42,8, 314-321

²⁴ Moye, C.J. *Rev. Pure and Appl. Chem.* **1964**, 14, 161-170

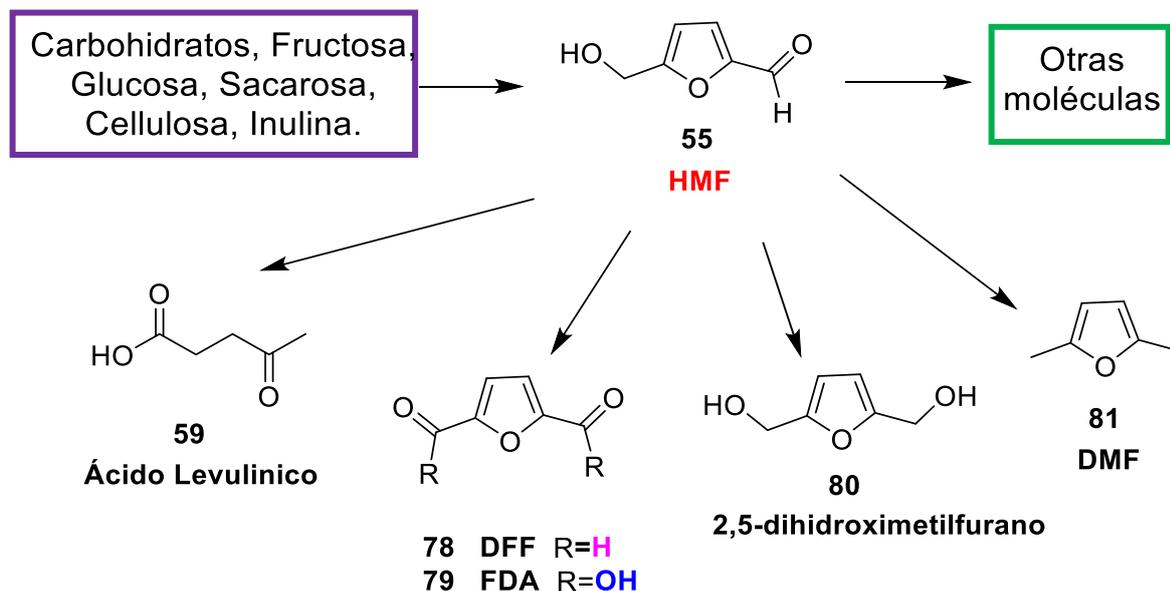


Figura 5. Transformaciones de la molécula de HMF.

El producto de oxidación selectiva, 2,5-diformilfurano, es un producto versátil que actúa como monómero en la síntesis de polímeros que contienen furanos, como un ligante macrocíclico, material de partida para la síntesis de productos farmacéuticos y agentes antifúngicos.²⁵ Adicionalmente, existen una serie de informes que describen otros oxidantes y catalizadores para la oxidación selectiva del HMF.²⁶

Como ya se ha mencionado, en los alimentos se forma una gran variedad de compuestos heterocíclicos, los cuales les confieren propiedades importantes. Sin embargo, también existen compuestos heterocíclicos que pueden presentar cierta toxicidad para el ser humano, al igual que los compuestos orgánicos producidos por la degradación de estos heterocíclicos, por las condiciones de temperatura y pH.

²⁵ Schell W. A., Dykstra C. C., Jones S., Tidwell R. R.; Czarny A., Bajic M., Kumar A., Boykin D., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1998**, 42, 2495

²⁶ Cottier, L., Descotes. G., Lewkowski., *J. Synth. Commun.*, **1994**, 24, 939

Debido a lo anterior, es notable el interés en el HMF y sus derivados, no solo respecto a la síntesis de aditivos, compuestos orgánicos y algunos tipos de resinas, surfactantes, disolventes, farmacéuticos,²⁷ sino también por su presencia en los alimentos procesados y naturales, y de qué manera pueden afectar a la salud humana. Un ejemplo de ello, es el caso de la miel, en donde en el Codex Alimentarios de la OMS (Organización Mundial de la Salud) y de la Unión Europea tienen definido un nivel máximo de HMF en miel, el cual corresponde a 40mg/Kg.²⁸

Debido a la presencia del HMF en alimentos, se han realizado muchos estudios con respecto a su toxicidad. De hecho, varios animales han sido expuestos al HMF y muestran que a una determinada dosis, el HMF puede poseer posibles riesgos genotóxicos y cancerígenos.²⁹ Otros estudios han revelado que puede tener también efectos mutagénicos en células bacterianas y humanas y probablemente puede causar cáncer de colon en ratas y ratones.

Por otro lado, los seres humanos podemos estar expuestos al HMF por medio de inhalación, ingestión y absorción a través de la piel. Sin embargo, el HMF no está considerado como una sustancia dañina para el humano, lo cual actualmente está siendo debatido por sociedad científica. Algunos científicos tienen estimado que la ingesta diaria de HMF es de 30-150mg por persona, la cual no resulta ser lo suficientemente dañina como “para producir efectos cancerígenos”.²⁷

3.11 Pirroles en alimentos y productos naturales

La presencia de compuestos pirrólicos se ha reportado tanto en los alimentos procesados, como en productos de origen natural. Probablemente, los pirroles en alimentos se forman térmicamente, aunque estos procesos pueden actuar en conjunto con otras vías, dando propiedades de sabor y aroma a los alimentos, por lo que poseen propiedades organolépticas

²⁷Zirbes L., Nguyen B., de Graaf D., De Meulenaer B., Reybroeck W., Haubbrugge E., and Saegerman C.; **Hydroxymethylfurfural: A Possible Emergent Cause of Honey Bee Mortality?**; *J. Agric. FoodChem.* **2013**, 61, 11865-11870

²⁸ Codex Alimentarius. **CODEX NORMA PARA LA MIEL**. CODEX STAN 12-19811

²⁹Janzowski C., Glaab V., Samimi E., Schlatter J., Eisenbrand G.; **5-hydroxymethylfurfural: assessment of mutagenicity, DNA-damaging potential and reactivity towards cellular glutathione**. *Food Chem. Toxicol.*, **2000**, 38, 801-809.

únicas³⁰. En la Figura 6, se presentan algunos ejemplos de pirroles que se utilizan como aditivos de sabor y/o aroma.³¹ Un ejemplo de la formación de éstos compuestos en alimentos, es la formación de las melanoidinas, entre otros productos, mediante la reacción de Maillard.

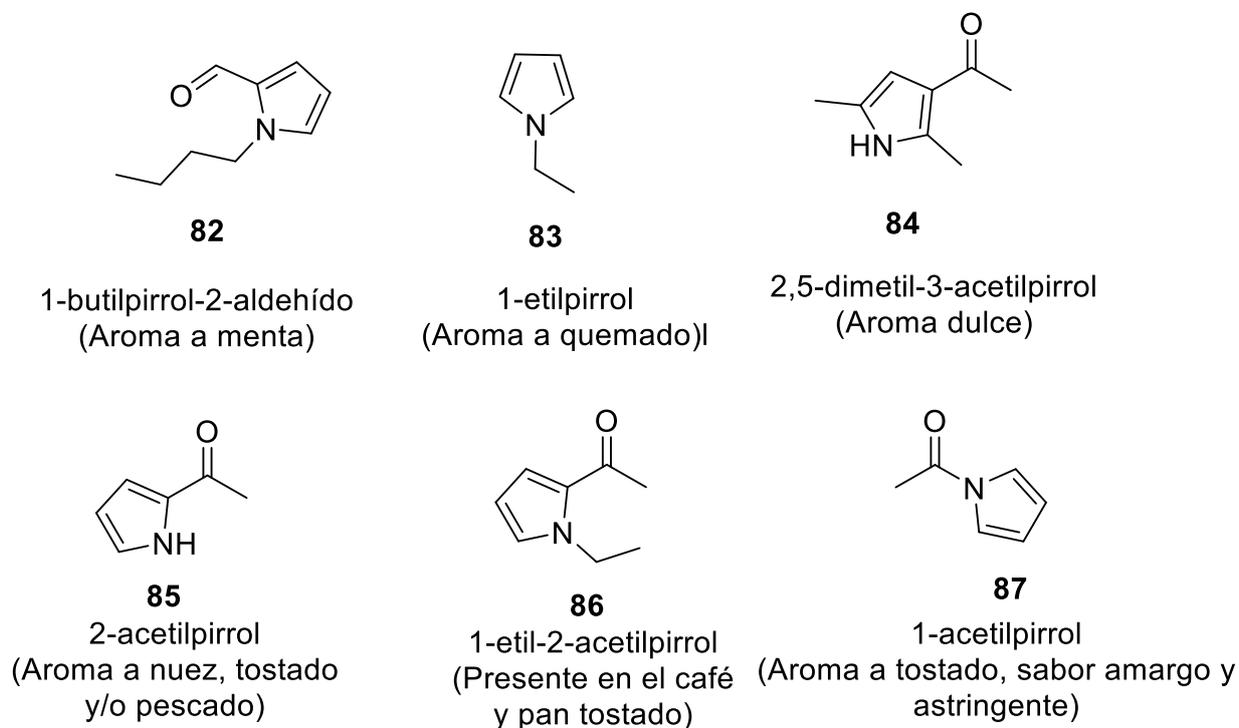


Figura 6. Ejemplos de pirroles en alimentos

Las melanoidinas poseen actividad antioxidante y son responsables del desarrollo del color en productos alimenticios procesados por calor. Pueden contribuir al aroma, sabor y a la textura de los alimentos, y es probable que desempeñen un papel en la unión de metales nutricionalmente importantes.^{32,33} Por otro lado, en la Figura 7 se muestran algunos ejemplos de pirroles formados mediante la reacción de Maillard.

³⁰Belitz H.D., Grosch W., Schieberle P.; **2009**, Food Chemistry; Ed Springer, 4ª ed, Alemania.

³¹Maga J. A., **Pyrrroles in Food**, *J. Agric. Food. Chem.*, **1981**, 29, 4, 691-694.

³²De Kimpe N., Adams A., Cinzia B. R., Fogliano V.; **Thermal Degradation Studies of food melanoidins**, *J. Agric. Food. Chem.*, **2005**, 53, 4136-4142

³³Yaylayan A., A., Nikolov P. Y.; **Role of the Ribose-specific marker furfuryl-amine in the formation of aroma active 1-(furan-2-ylmethyl)-1H-pyrrole (or furfuryl-pyrrole) derivatives**, *Agric. Food Chem.*, **2012**, 60, 10155-10161.

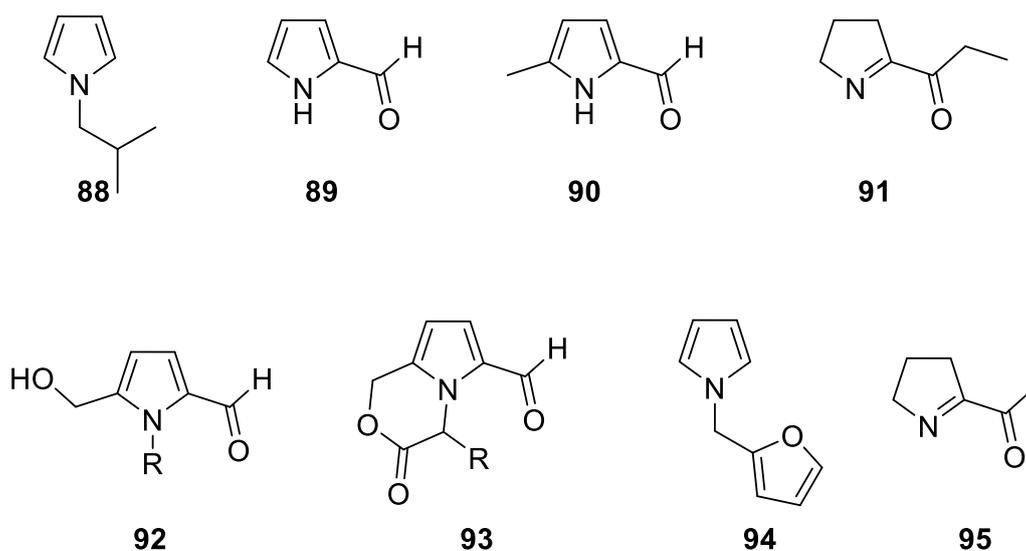


Figura 7. Ejemplos de pirroles formados durante la reacción de Maillard.

Es importante mencionar que los compuestos pirrólicos también se encuentran en una gran variedad de fármacos y productos naturales, los cuales tienen gran aplicación, tales como la danaidona (feromona de la hembra de la mariposa), prodigiosina (pigmento rojo producido por *Serratia Marcesens*), las lamerinas (alcaloides de origen marino con propiedades anticancerígenas), tolmetín (fármaco inflamatorio), Ketorolaco (analgésico muy potente).

Otro ejemplo de la presencia de pirroles en alimentos, así como en medicina, que resulta interesante, es la existencia de una familia de compuestos heterocíclicos presentes en el árbol *Quararibeafunebris*, el cual crece en el sureste de México y Guatemala.³⁴ El árbol produce una flor, conocida como *Rosita de cacao*, *Flor del cacao* ó *Molinillo*, la cual produce una fragancia característica e intensa, que permanece en las flores secas durante décadas. Los Aztecas también la nombraban como *Cacahuaxochitl*.

³⁴Osamu T.; Nobutaka I.; Hiroyuki I.; **Syntheses of (-)-Funebrine and (-)-Funebral, Using Sequential Transesterification and Intramolecular Cycloaddition of a Chiral nitron**, *J. Org. Chem*, **2004**, 69, 1475-1480.

La importancia de la flor, radica en su aplicación en la medicina tradicional Zapoteca, teniendo propiedades antipiréticas, ayuda en el control de desórdenes menstruales, así como en la formación de tumores cancerígenos.

Uno de estos compuestos heterocíclicos que es de nuestro interés, es un derivado del pirrol de nombre funebral,³⁵ ya que el análisis de su estructura permite identificar un anillo de pirrol con el mismo patrón de sustitución que el HMF, por lo que la biosíntesis del funebral podría involucrar la interacción entre un aminoácido no-proteinogénico y una hexosa.

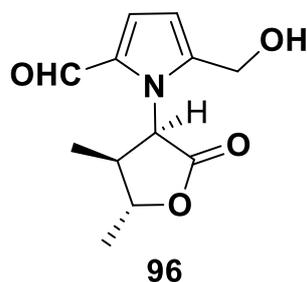


Figura 8. Estructura del Funebral.

³⁵ Dong Y.; N. Pai N.; Ablaza S.; Yu S.; Blovig S.; Forsyth D.; Le P.W.; **Quararibea Metabolites. Total Synthesis and Conformational Studies of (±)-Funebrine and (±)-Funebral.** *J. Org. Chem.* **1999**, 64,2657-2666.

4. Justificación

La búsqueda de metodologías de síntesis que permitan la obtención de compuestos orgánicos que pueden ser utilizados en diversas disciplinas, continúa siendo una actividad sumamente importante en química orgánica.

Durante el procesamiento térmico de alimentos, y debido a la diversidad de compuestos presentes, ocurren un gran cantidad de reacciones químicas, muchas de las cuales conducen a la formación de compuestos heterocíclicos, con estructuras tan variadas como: furanos, pirroles, tiofenos, piridinas y azoles. Estas reacciones no son útiles desde el punto de vista preparativo, ya que los compuestos se forman en cantidades muy pequeñas, y muchos de ellos son compuestos volátiles, lo que dificulta su manipulación. Sin embargo, la importancia de estos compuestos estriba en que son responsables del olor y sabor de los alimentos, por lo que disponer de métodos de síntesis que permitan obtenerlos en cantidades suficientes para estudios específicos es importante.

Debido a que los carbohidratos son los compuestos orgánicos más abundantes sobre la tierra, su uso para la obtención de compuestos de bajo costo que puedan servir como materias primas para la obtención de compuestos de mayor complejidad estructural, representa un atractivo en síntesis orgánica.

5. Objetivos

Generales

Desarrollar y optimizar una metodología de síntesis que permita obtener el compuesto heterocíclico hidroximetilfurfural (HMF) a partir de materias primas accesibles y de bajo costo, de una manera eficiente, reproducible y que permita el escalamiento.

Utilizar el HMF como materia prima para la obtención de pirroles.

Específicos

1. Encontrar condiciones de reacción que permitan obtener HMF de forma reproducible y en cantidades de multi-gramos.

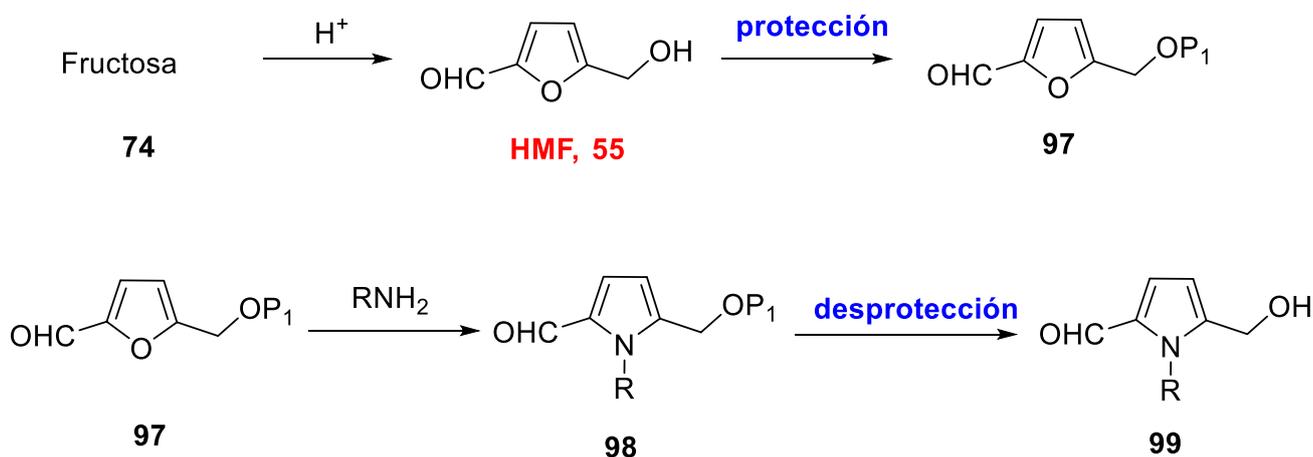
2. Investigar la reacción de apertura del anillo de furano, presente en la molécula de HMF, para obtener el compuesto 1,4-dicarbonílico correspondiente.

3. Llevar a cabo la conversión directa del HMF en pirroles utilizando diferentes fuentes de nitrógeno como amoníaco, bencilamina, glicina, fenilalanina.

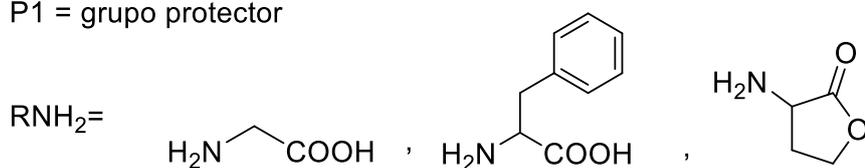
4. Llevar a cabo la caracterización estructural de los intermediarios y productos obtenidos mediante métodos espectroscópicos (RMN, IR) y espectrométricos (EM).

6. Estrategia de síntesis

La estrategia de síntesis se encuentra representada en el Esquema 17, y consiste en el uso de fructosa, una hexosa fácilmente disponible, como materia de partida para la obtención de hidroximetilfurfural (HMF) en medio ácido, para lo cual se explorará el uso de catalizadores ácidos reportados en la literatura, así como de diferentes métodos de aislamiento para retirar el producto formado del seno de la reacción. Una vez que se disponga de cantidades suficientes de HMF, se intentará llevar a cabo la conversión directa del anillo de furano en los pirroles correspondientes utilizando distintos aminoácidos como fuente de nitrógeno, de acuerdo a procedimientos reportados en la literatura química para la apertura del anillo de furano.



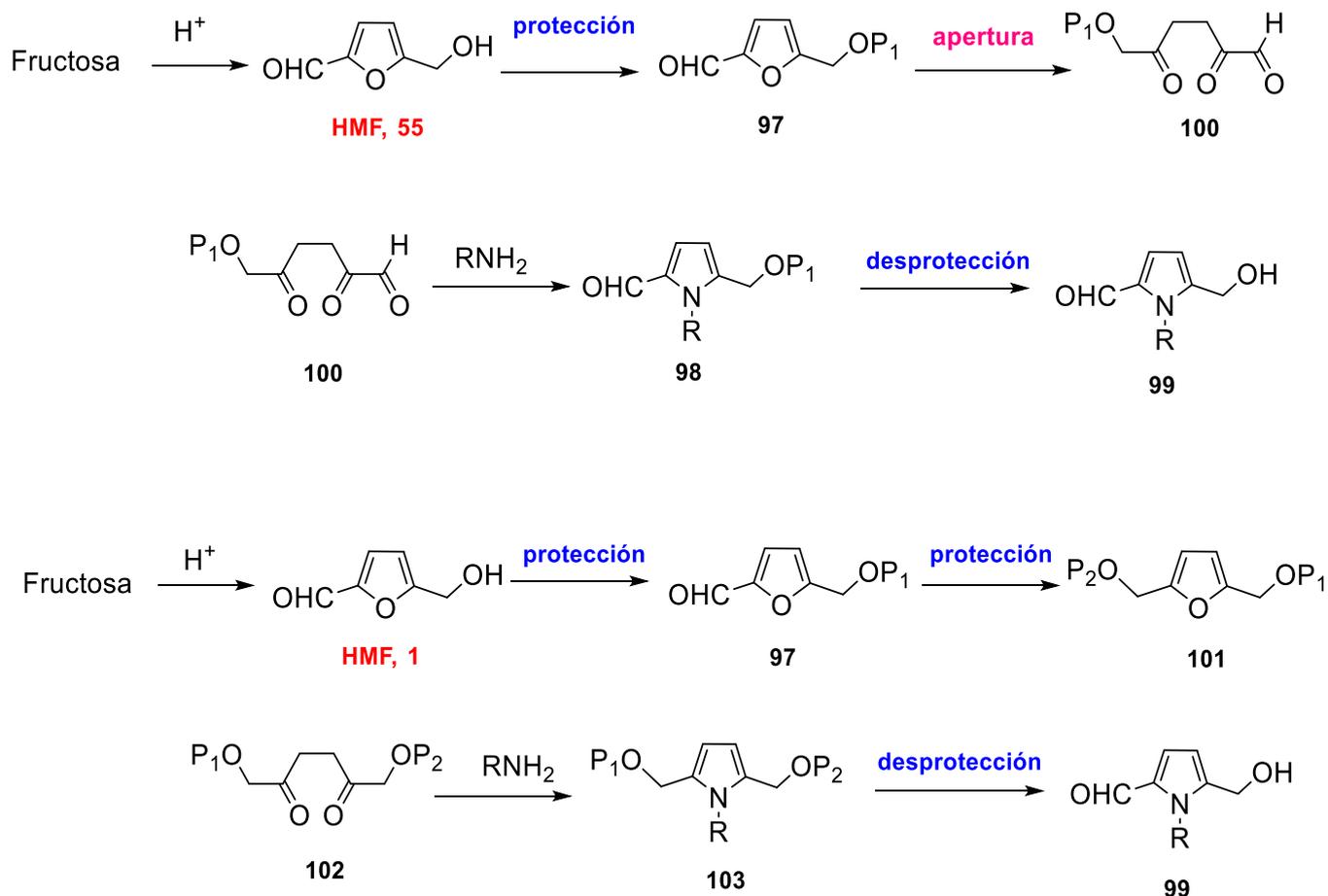
P1 = grupo protector



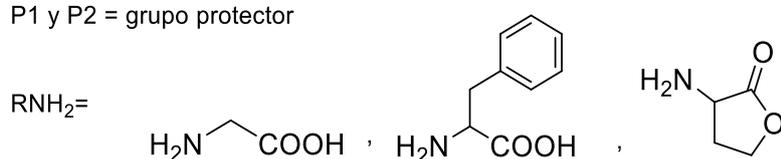
Esquema 17. Obtención de pirroles a partir de HMF

En caso en que no se logre la conversión directa del HMF en los correspondientes pirroles, se realizará la apertura del anillo de furano (Esquema 18) para formar el compuesto 1,4-dicarbonílico, el cual se hará reaccionar con NH₃, glicina, fenilalanina y 2-aminodihidrofuran-

2(3H)-ona para obtener los pirroles correspondientes. La remoción de los grupos protectores que se utilicen, permitirá la obtención de pirroles que han sido identificados previamente en matrices alimentarias. Finalmente, se intentará la obtención del funebral utilizado como materia prima HMF.

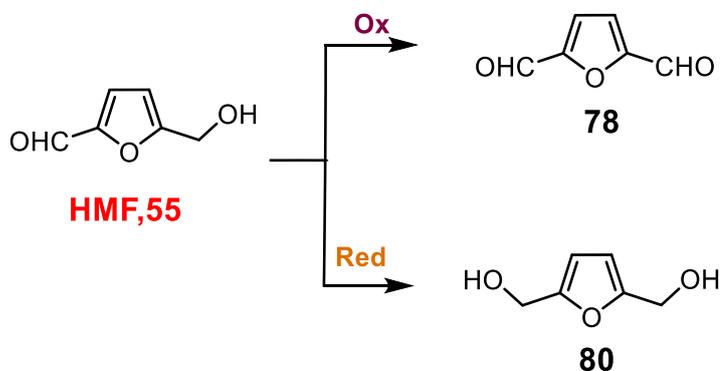


P1 y P2 = grupo protector



Esquema 18. Obtención de pirroles a partir del compuesto 1,4-dicarbonílico

Adicionalmente, se podrán llevar a cabo las reacciones de oxidación y reducción de las cadenas laterales del HMF para obtener el dialdehído **78** y el diol **80** (Esquema 19).



Esquema 19. Oxidación y reducción de las cadenas laterales del HMF.

Todos los intermediarios y productos finales, serán caracterizados utilizando las técnicas espectroscópicas (IR, RMN) y espectrométricas (EM) convencionales.

7. Resultados y Discusión

7.1 Síntesis de HMF

Para la síntesis de HMF, se hizo reaccionar fructosa en presencia de un ácido a una temperatura de 120°C, para lo cual primero se tuvieron que preparar adecuadamente las materias primas. Debido a que se trata de una reacción de deshidratación, la fructosa se sometió primero a un secado al vacío durante 2h., para que la humedad no afectara el curso de la reacción. Por otro lado, se pulverizó la fructosa, con el objetivo de aumentar la superficie de contacto entre ésta molécula y el catalizador, resultando ser éste método igual de efectivo que el secado a vacío.

Catalizadores ácidos utilizados para la obtención de HMF

En cuanto al catalizador utilizado en la reacción, se sometieron a prueba distintos ácidos bajo diferentes condiciones³⁶ (Tabla 2). Estos catalizadores se seleccionaron, ya que son los que se encuentran con mayor frecuencia en la literatura para este tipo de transformaciones.

Tabla 2. Catalizadores y condiciones utilizados inicialmente para la obtención de HMF

Catalizador	Temperatura (°C)	Disolvente	Rendimiento (%)
HCl 12%	100	--	Menor al 5%
p-Ts-OH	Reflujo	MeOH	Menor al 5%
p-Ts-piridino	Reflujo	CH ₂ Cl ₂	Menor al 5%
H ₂ SO ₄ 12%	Reflujo	Tolueno	Menor al 5%

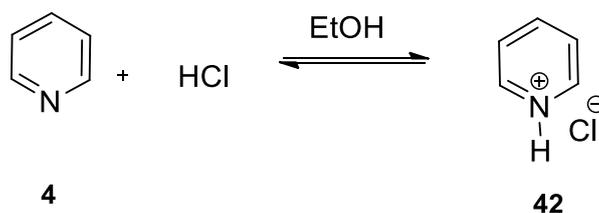
Al comprobar que los catalizadores ácidos seleccionados no proporcionaban rendimientos no mayores al 5%, se optó por hacer una búsqueda exhaustiva en la literatura y

³⁶Lewkowski, J. *Synthesis, Chemistry and Applications of 5-Hydroxymethyl-furfural And Its Derivatives*, *ARKIVOC* **2001**, 17-54.

se encontró que el uso de clorhidrato de piridino,³⁷ en ausencia de disolvente, resultaba ser una buena opción, por lo que se llevó a cabo la reacción.

Obtención del clorhidrato de piridinio

Para la preparación del clorhidrato de piridino (Esquema 20) se utilizaron dos procedimientos. En el primero, se hizo reaccionar cloruro de acetilo con etanol para formar una solución de HCl más AcOEt en etanol que no interfiere en la reacción. Después de adicionar la cantidad adecuada de piridina, seguido de la evaporación del disolvente, se obtuvo el clorhidrato de piridino como un sólido de color blanco. En el segundo procedimiento, se burbujeó HCl gas dentro de una solución de piridina en éter. Sin embargo, éste último procedimiento resultó menos eficiente, ya que se obtuvo el clorhidrato de piridinio en un menor rendimiento. Posteriormente, se tuvo acceso al reactivo comercial (Aldrich), observando que los rendimientos de HMF eran similares al utilizar el clorhidrato de piridino preparado en el laboratorio, o el producto comercial.



Esquema 20. Obtención de clorhidrato de piridinio

La síntesis de HMF, se llevó a cabo partiendo de fructosa y el clorhidrato de piridinio sin la necesidad de utilizar disolvente. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1h en un baño de aceite, obteniéndose de ésta manera el crudo de reacción del HMF.

³⁷Fryetet C., Gelas J., **Nouvelle Mèrhode de preparation du 5-Hydroxumèthyl-2-furaldèhyde par action de selsd'ammonium oud'immonium sur les mono-, et poly-sacchrides. Accès direct aux 5-Halogènomethíl-2-furaldèhydes.** *Carbohydrate Research*, **1983**, 122, 59-68.

Procedimientos utilizados para la extracción del HMF del medio de reacción.

Para la extracción del HMF de la mezcla de reacción, primero se hizo mediante una extracción continua líquido-líquido, logrando una buena extracción. Sin embargo, los tiempos de extracción son de 40h, lo que lo hace ser un método muy largo.

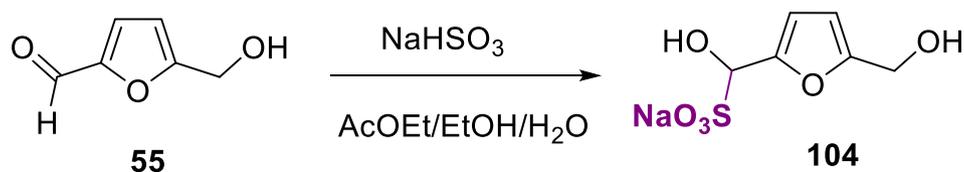
Por otro lado, también se hizo mediante la extracción con Soxhlet del semisólido obtenido, la cual tuvo una duración de 15h, siendo éste último método superior a la extracción líquido-líquido, ya que brinda una mayor facilidad de introducir la muestra al equipo, en comparación del extractor líquido-líquido y también un menor tiempo de extracción dando buenos rendimientos al obtener el compuesto purificado. En conclusión, el mejor método para la obtención del HMF consiste en utilizar el clorhidrato de piridino como catalizador y extrayendo el producto por medio de un Soxhlet.

Procedimientos utilizados para la purificación del HMF

La purificación del HMF se realizó por cromatografía en columna, obteniendo rendimientos entre 60-70% del producto puro en escala de multigramos (ca. 10g). Vale la pena mencionar que el crudo de reacción, después de la extracción en el Soxhlet, presentaba impurezas muy pequeñas. De acuerdo a su espectro de RMN ^1H , se estimó una pureza de >95%, por lo que se decidió que no era necesaria su purificación para sus posteriores transformaciones.

Otro método que se investigó para la purificación del HMF consistió en la formación del correspondiente complejo de adición bisulfítica, el cual se formó al adicionar al crudo de reacción, producto de la extracción con Soxhlet, bisulfito de sodio³⁸ (NaHSO_3) en una mezcla de disolventes (AcOEt , EtOH , H_2O) a 40°C durante 2.2 h, obteniéndose el producto deseado en un rendimiento del 70% (Esquema 21). Sin embargo, al liberar el HMF por medio de NaHCO_3 en solución acuosa, se obtuvieron rendimientos del HMF menores al 10%, siendo un método poco eficiente para la purificación del HMF.

³⁸ Taylor H. M., Hauser C. R., α -(*N,N*-dimethylamino)phenylacetonitrile. Org. Syntheses, 1973, Coll. Vol 5, pp 437



Esquema 21. Formación del complejo de adición bisulfítica del HMF.

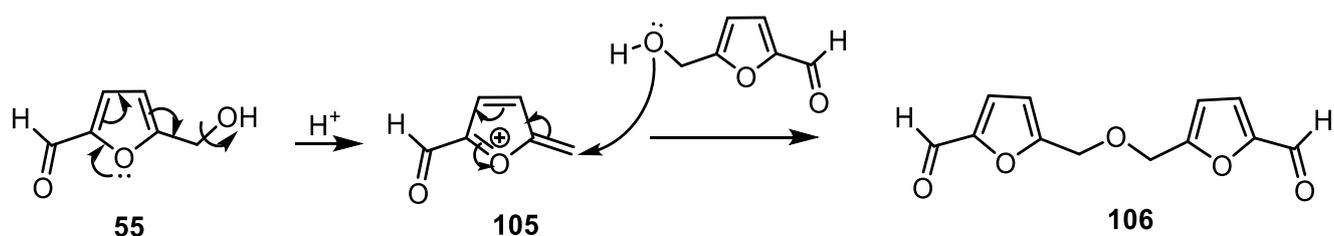
7.2 Transformaciones químicas de la molécula de HMF

La molécula de HMF, puede experimentar reacciones de sustitución electrofílica aromática (S_EAr), típicas de los furanos. Adicionalmente, el grupo funcional hidroxilo puede experimentar reacciones de oxidación al aldehído o al ácido carboxílico correspondiente. Por otro lado, el aldehído presente en la molécula de HMF puede ser reducido a un alcohol primario. La combinación de estas transformaciones puede generar una gama de derivados del HMF que tienen el potencial de ser utilizados como bloques de construcción en síntesis orgánica.

Reacción de Oxidación del HMF

Una vez que se obtuvo el HMF (**55**) en cantidades suficientes, la oxidación³⁹ del HMF, se llevó a cabo con MnO₂ en CH₂Cl₂, y el curso de la reacción fue monitoreado por cromatografía en capa fina (CCF). De acuerdo al factor de retención (R_f), parecía que se había formado el producto. Al obtener los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C, se observó que se aisló el producto de condensación del HMF y no el de oxidación, cuya formación puede explicarse con base en el mecanismo que aparece en el Esquema 24, obteniéndose un rendimiento del 66%.

³⁹Paquette, *The Encyclopedia of Reagents for organic synthesis*.1995, Vol 5, pp 3229-31.



Esquema 24. Formación del producto de condensación del HMF

Adicionalmente, se llevaron a cabo experimentos de oxidación utilizando el ácido 2-yodoxibenzoico (IBX)^{40,41} como agente oxidante, obteniendo rendimientos del 60% del producto puro.

Reacción de reducción del HMF

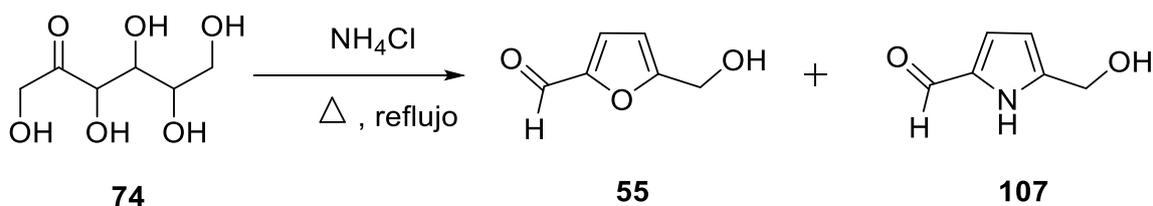
En cuanto a la reducción del grupo aldehído presente en el HMF, esta se llevó a cabo con borohidruro de sodio (NaBH₄) obteniéndose el diol correspondiente en un rendimiento del 73%. Tanto la oxidación como la reducción del HMF, permitieron la obtención de las materias primas para la síntesis de productos de mayor complejidad estructural, así como empezar a conocer la estabilidad química de la molécula del HMF bajo diferentes condiciones.

7.3 Formación de Pirroles

Debido a que uno de los objetivos era la formación de pirroles, se intentó generar éste a partir de fructosa previamente pulverizada, como materia prima y NH₄Cl utilizando las mismas condiciones en las que se obtuvo HMF, es decir, calentando a 120°C a reflujo durante 1h y monitoreando la reacción por cromatografía en capa fina (CCF), Esquema 22.

⁴⁰ Jesse D. More and Nathaniel S. Finney, **A Simple band advantageous protocol for the oxidation of alcohols with o-iodoxybenzoic acid (IBX)**, *Org Lett*, **2002**, Vol. 4, No. 17, 3001-3003.

⁴¹ Hyo-Jin Yoon, Jung-Woo Choi, Hyung-Seok Jang, Jin Ku Cho, Jang Woong Byun, Woo-Jae Chung, Sang-Myung Lee, Yoon-Sik Lee. **Selective oxidation of 5-Hidroxymethylfural to 2,5-Diformylfuran by polymer-Supported IBX Amide.**, *SYNLETT*, **2011**, No. 2, 0165-0168.

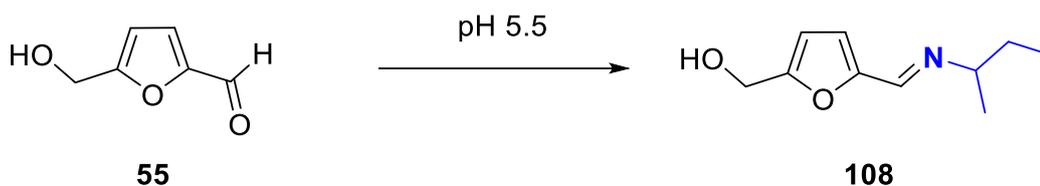


Esquema 22. Intento de formación del pirrol a partir de fructosa y NH_4Cl .

Desafortunadamente, no se obtuvo el pirrol, pero si ocurrió la formación de HMF. La mezcla de reacción que se obtiene en este caso, es de un color café-ámbar, pero de una consistencia semisólida. La separación del producto de la mezcla de reacción se realizó por medio de una extracción con Soxhlet, seguido de una purificación por cromatografía en columna, obteniendo el HMF en un rendimiento del 30%. Es interesante mencionar que cuando se utiliza clorhidrato de piridinio como catalizador y las mismas condiciones de reacción, incluyendo el método de extracción, el HMF se obtiene en un rendimiento del 96%. Esto se puede deber a que el NH_4Cl no se funde a la temperatura que se lleva a cabo la reacción, por lo que hay menor interacción entre los reactantes, en cambio el clorhidrato de piridino, se funde y hay mayor interacción. Otra explicación es la diferencia en la acidez entre NH_4Cl y el clorhidrato de piridinio. También se observó que al finalizar el calentamiento con el NH_4Cl , la consistencia de la mezcla de reacción es altamente viscosa, por lo que su manejo es difícil al igual que su extracción.

Existen reportes en la literatura en los que solamente se menciona, sin proporcionar detalles experimentales, que el HMF (**55**) puede llegar a formar compuestos pirrólicos al reaccionar con amino ácidos en un medio acuoso a un pH ligeramente ácido. De tal manera que se realizó un experimento en el cual se puso el HMF en un buffer a pH 5.5 con un exceso de *sec*-butilamina a temperatura ambiente durante tres semanas. El curso de la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina (CCF), observando la aparición de un nuevo producto con un R_f ligeramente distinto al del HMF.

Por otro lado, también se monitoreó la reacción mediante RMN ^1H y no se observó la formación del pirrol. Sin embargo, solo se observó la formación de la imina correspondiente (Esquema 23), debido que al obtener el espectro de RMN ^1H , se observó un cambio en el desplazamiento de las señales comparándolo con el espectro de la materia prima. Por lo tanto, se mandó la muestra a analizar por IR y se pudo observar con claridad la señal de la imina (Anexo 9.1), por lo que no se dio la formación del pirrol.



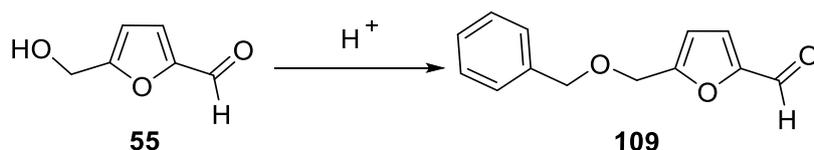
Esquema 23. Formación de una imina a partir del HMF

Protección del grupo –OH del HMF.

Para la obtención del 5-(benciloximetil)-2-furancarbaldehído (**109**) a partir del HMF, se probaron distintos catalizadores ácidos y reactivos para llevar a cabo la protección. Como se puede observar en la Tabla 3, al hacer reaccionar el HMF con hidruro de sodio (NaH), seguido de la adición de bromuro de bencilo (BnBr) tanto en THF como en DMF, se obtuvieron rendimientos bajos. Otra estrategia para alcanzar el mismo objetivo, consistió en usar alcohol bencílico (BnOH) como reactivo y disolvente en presencia de distintos catalizadores ácidos. El primero que se probó fue el ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH) a temperatura ambiente sin observar reacción alguna, por lo que se incrementó la temperatura a 40°C de manera que se formó el producto de reacción en un rendimiento del 10%, lo cual sugiere que el *p*-TsOH no es un buen catalizador para esta transformación.

Otro catalizador ensayado fue el H₂SO₄ concentrado, del cual se adicionaron dos gotas; sin embargo, se observó que no se formaba el producto deseado, por lo que se adicionaron 4 gotas más y se aumentó la temperatura a 40°C y tampoco se observó la formación del producto. El último catalizador ácido que se utilizó fue la resina Amberlita (IR120 plus),⁴² la cual a temperatura ambiente no favoreció la reacción de protección, por lo que se calentó la reacción a 40°C formándose de manera rápida y en buena proporción el producto de protección. Ya teniendo afinada la técnica, se probó la reacción en condiciones de microondas, con el propósito de optimizar la formación del compuesto protegido.

⁴²Cottier L., Descotes G., Nigay H., Parron J.C., Gregoire V.; *Bull Soc. Chi. Fr.* **1986**, 844-850.

Tabla 3. Protección del grupo hidroxilo de la molécula de HMF como éter bencílico

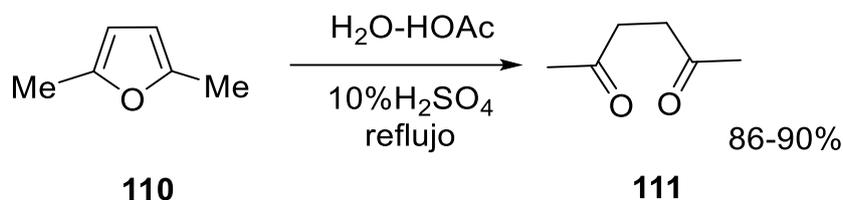
Reactivo	Catalizador	Disolvente	Condiciones	Rendimiento (%)
BnBr	NaH	DMF	45 °C	13
BnBr	NaH	THF	ta	7
BnBr	Ag ₂ O	DMF	ta	--
BnOH	p-Ts-OH	--	40 °C	10
BnOH	H ₂ SO ₄	--	40 °C	--
BnOH	Amberlita IR-120	THF	40 °C	--
BnOH	Amberlita IR-120	--	40 °C	48
BnOH	Amberlita IR-120	--	MO; 80 °C,	56

MO = microondas

Para lograr la purificación del producto protegido, no fue suficiente la técnica de Cromatografía en Columna Flash, debido a que el R_f del alcohol bencílico (BnOH) que quedaba en el medio sin reaccionar es muy parecido al del **106**, por lo que se optó por cambiar el R_f del BnOH por medio de una reacción, la cual consistió en poner el crudo de reacción con piridina y anhídrido acético, a temperatura ambiente durante 1h., logrando así una muy buena separación por columna obteniendo rendimientos del producto puro del 56%, lo cual permitió la caracterización estructural. Vale la pena mencionar que además del producto deseado, se logró identificar al dímero del HMF (**93**) (Esquema 24), con un rendimiento del 40%, lo cual puede ser explicado de acuerdo al mecanismo de reacción que involucra la formación de un carbocatión tipo bencílico altamente estabilizado. No se llevaron a cabo experimentos adicionales para suprimir la formación de este subproducto que disminuye el rendimiento del producto deseado.

Apertura del anillo de furano.

De acuerdo a reportes en la literatura, los furanos sustituidos pueden experimentar reacciones de apertura en condiciones ácidas para generar compuestos 1,4-dicarbonílicos.^{43,44} Por ejemplo, el 2,5-dimetilfurano al ser tratado con H₂SO₄ produce la dicetona **111** en un rendimiento de entre 86-90% (Esquema 25).



Esquema 25. Apertura del 2,5-dimetilfurano en condiciones ácidas

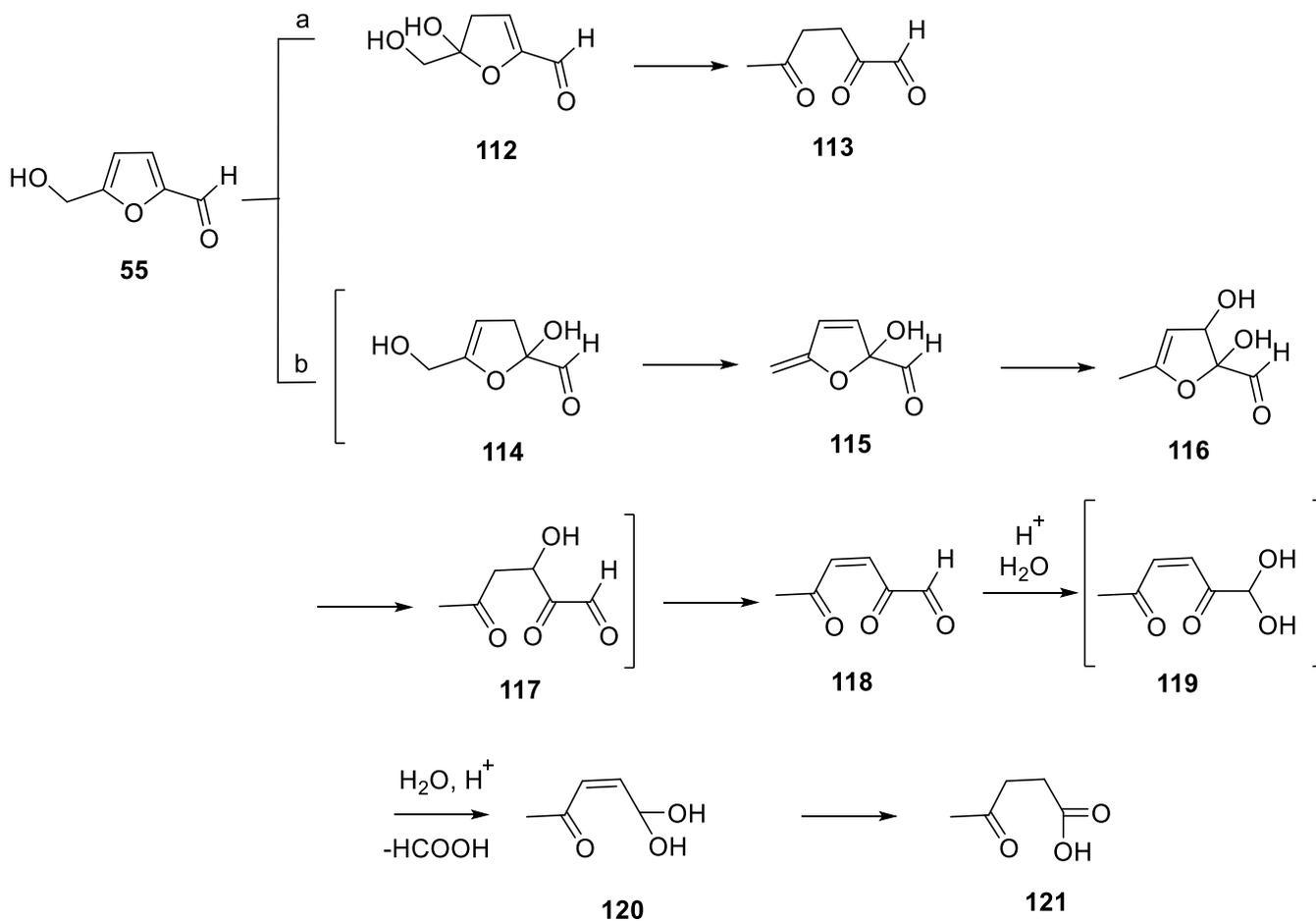
Tomando en cuenta este antecedente, se llevaron a cabo varios experimentos en los que se trató de abrir el anillo de furano presente en el HMF sin obtener resultados satisfactorios, observando mezclas complejas de productos que no se pudieron separar.

Pensando en la posibilidad de que el producto de la apertura fuera inestable, se llevaron a cabo intentos de apertura en presencia de aminas, con el propósito de formar en pirrol correspondiente. Desafortunadamente, no se pudo detectar la formación del producto esperado, aun analizando el espectro de RMN ¹H del crudo de reacción. Una búsqueda posterior en la literatura mostró que la apertura del HMF en medio ácido produce ácido levulínico y mezclas de polímeros. Un posible mecanismo que explica su formación, aparece a continuación (Esquema 26).

De acuerdo al mecanismo propuesto para la reacción de apertura, la ruta **a** explica la formación de ácido levulínico, mientras que la ruta **b** explica la formación de polímeros vía el intermediario 1,4-dicarbonílico.

⁴³Yonng D.M., Allen C.F.H.; *Org Syn*, **1948**, 2, 219

⁴⁴Harries C., *Ber.*; **1898**, 31, 37



Esquema 26. Reacciones de apertura de HMF en medio ácido de acuerdo a la literatura.⁴⁵

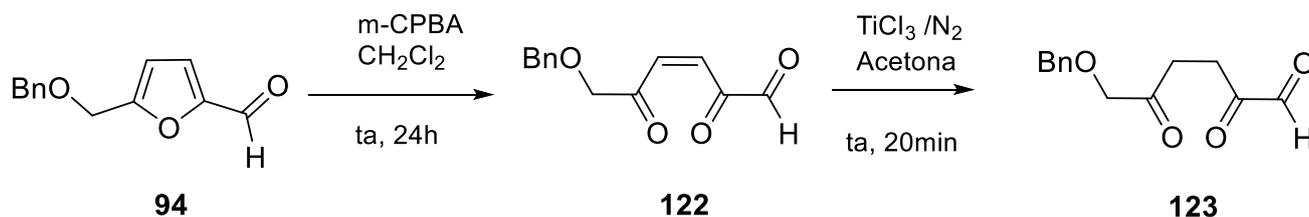
Experimentos realizados para la apertura del anillo de furano del HMF

Para la apertura del anillo, se ensayaron diferentes condiciones de reacción, así como el uso de diferentes materias primas. El conocimiento adquirido al realizar estos experimentos, ayudó a conocer mejor la reactividad del anillo de furano del HMF.

Primero, partiendo del 5-(benciloximetil)-2-furancarbaldehído (**109**), se intentó reproducir la técnica reportada por Lichtenthaler F.W. y su grupo de investigadores, en la cual utilizan *m*-

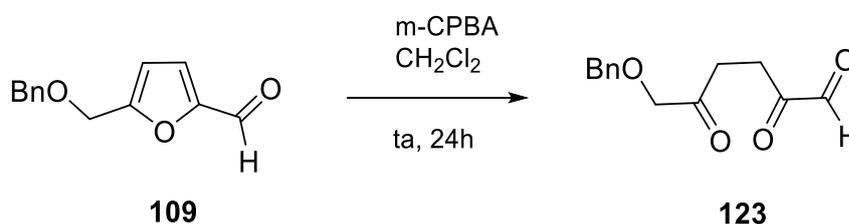
⁴⁵Horvat, J., Klaić B., Metelko B., Sunjic V.; *Tetrahedron Lett.*; **1985**, 26. 2111-2114.

CPBA para abrir en anillo, seguido de TiCl_3 (Esquema 27) para llevar a cabo la reducción de **122** y de ésta manera poder formar el pirrol por medio de una ruta Paal-Knor.⁴⁶



Esquema 27. Apertura del anillo de furano

Sin embargo, ésta técnica no parece ser del todo reproducible para el furano, ya que sólo se pudo obtener evidencias de la apertura por RMN¹H, ya que al trabajar la reacción y purificar la mezcla de reacción, el compuesto dicarbonílico se descomponía por lo que no se logró su aislamiento. De acuerdo a las evidencias espectroscópicas obtenidas, se pudo llegar a la conclusión de que con el *m*-CPBA se obtenía directamente en compuesto dicarbonílico reducido **123** (Esquema 27) y que al usar TiCl_3 este comenzaba a descomponerse.



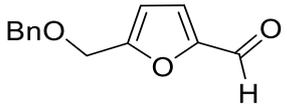
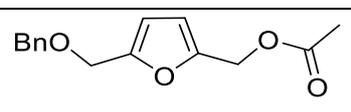
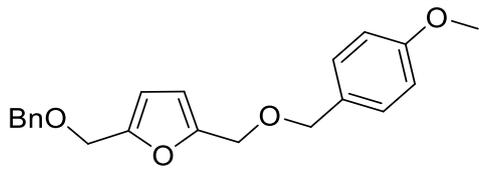
Esquema 28. Apertura del anillo de Furano

En la Tabla 4, se muestran los substratos y las condiciones utilizadas para la apertura de anillo de furano. Los compuestos **124** y **125**, preparados a partir de **109**, se utilizaron en estos experimentos ya que se especuló que el grupo aldehído del compuesto **109**, interfería de alguna manera en la reacción, por lo que se buscaron distintos grupos protectores para poder llevar a cabo la síntesis. No obstante, no se obtuvieron buenos resultados, ya que en unos casos no se observó la apertura del anillo de furano, y en otros la aparición de una serie de

⁴⁶Lichtenthaler F.W., Brust A., Cuny E.; **Sugar-derived building blocks. Part 26. Hydrophilic pyrrolkespyridazines and diazepinones from D-fructose and isomaltulose.** *Green Chemistry*, **2001**, 3, 201-209.

subproductos, los cuales eran difíciles de aislar y de identificar, por lo que éste método, en nuestras manos, no resultó ser la mejor vía sintética, a pesar de que se encuentra reportado en la literatura.

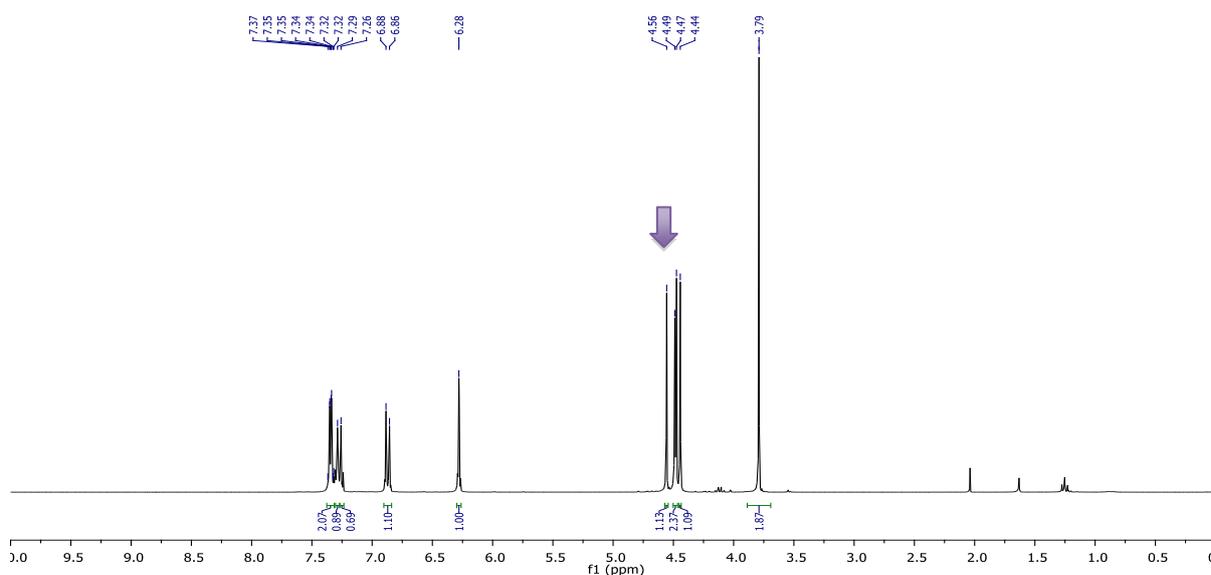
Tabla 4. Condiciones que se utilizaron para la apertura del anillo de furano con *m*-CPBA

Materia Prima		Disolvente	Condiciones
 <p>109</p>	<i>m</i> -CPBA	CH ₂ Cl ₂ _{2anh}	ta., 18h
	1) <i>m</i> -CPBA 2) TiCl ₃	1)CH ₂ Cl ₂ _{2anh} 2) Acetona	ta. , 18h 0°C, 20min
	1) <i>m</i> -CPBA 2) Bencilamina	CH ₂ Cl ₂ _{2anh}	ta. , 18h reflujo 3h
 <p>124</p>	<i>m</i> -CPBA	CH ₂ Cl ₂ _{2anh}	ta., 18h
	1) <i>m</i> -CPBA 2) Anilina	CH ₂ Cl ₂ _{2anh}	ta. , 18h reflujo 24h
 <p>125</p>	<i>m</i> -CPBA	CH ₂ Cl ₂ _{2anh}	ta., 5h

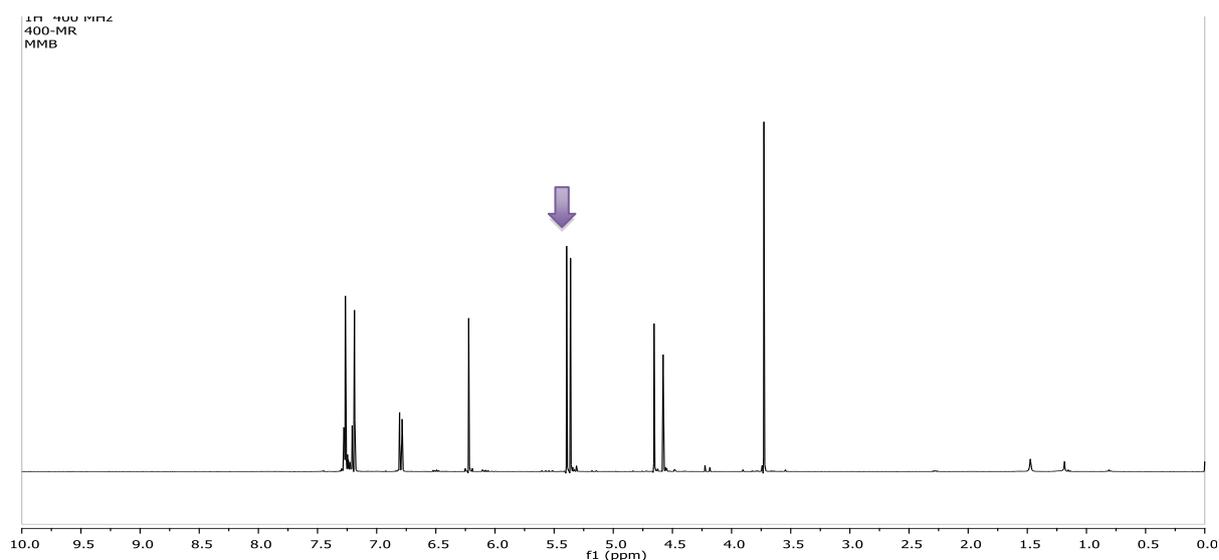
Cuando el compuesto **125** se hizo reaccionar con el *m*-CPBA, se observó la formación de un compuesto, el cual aparentaba ser el compuesto de apertura. Debido a que la reacción fue solo monitoreada por CCF, y el producto formado presentó un R_f distinto a la materia prima **125**, así como una coloración rosa intenso al momento de revelarla, se decidió utilizarlo en la reacción de formación del pirrol. Sin embargo, al no obtener el pirrol esperado, se repitió el experimento en el que se hizo reaccionar **125** con el *m*-CPBA y se obtuvieron los datos espectroscópicos del producto obtenido. Una vez analizados los espectros de RMN tanto de ¹³C y ¹H, se pudo observar que no era el compuesto dicarbonílico correspondiente a **125**. Interesantemente, al comparar los espectros de **125** con los del nuevo producto aislado, se observó el cambio del desplazamiento a campo alto de dos señales, las cuales corresponden

a los protones y carbonos del metileno que está unido al anillo de furano, las cuales se pueden observar en los espectros que aparecen a continuación.

Desafortunadamente, hasta el momento no ha sido posible establecer la estructura de nuevo producto con base en los datos espectroscópicos con los que se cuenta, por lo que se realizarán los experimentos de RMN en dos dimensiones, para poder obtener mayor información.



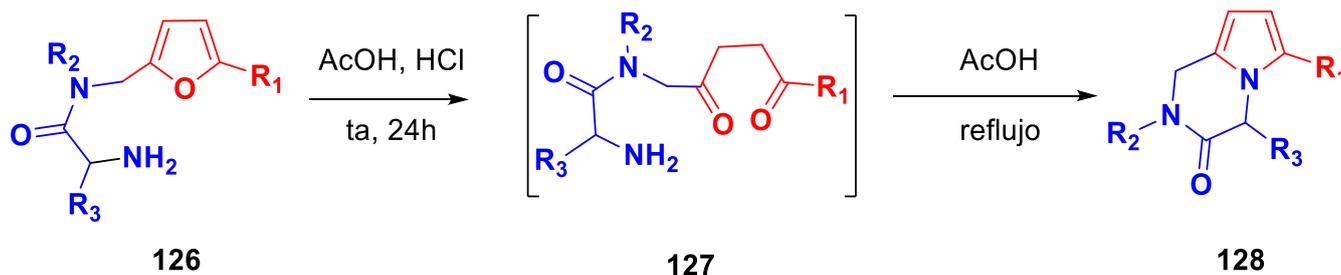
¹H-RMN compuesto 125



¹H-RMN del nuevo producto de reacción

Formación de pirrolo-pirazinas y pirroles

Por otro lado, haciendo una búsqueda en la literatura, se encontró que Trushkovy y su grupo de investigación, utilizaron una mezcla de AcOH/HCl (1mL/0.15mL) para llevar a cabo aperturas del anillo de diferentes furanos y usar el producto de apertura en la formación de pirrolo-pirazinas.⁴⁷

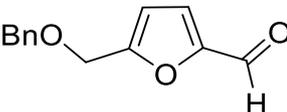
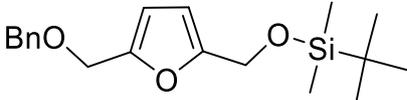
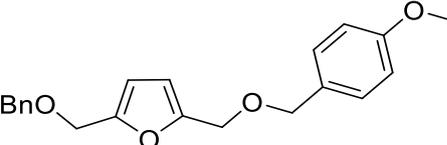


Esquema 29. Transformación de furanos en pirrolo-pirazinas.

Retomando ésta idea, se intentó reproducir éste método utilizando los furanos derivados de HMF, utilizando distintas condiciones de temperatura como se puede observar en la Tabla 5. Sin embargo, los resultados obtenidos no fueron favorables, debido a que con ninguno de los furanos se formaron los pirroles, y lo que se obtenía al finalizar la reacción era materia prima ó se observaban productos de descomposición, de manera que los furanos derivados del HMF, son compuestos muy sensibles bajo las condiciones de reacción empleadas.

⁴⁷Trushkov V.I., Nevolina A. t., Shicherbinin V.A, Sorotskaya N. L., Butin V. A.; **Furan ring opening-pyrrole ring closure. A simple route to 1,2,3,4-tetrahydropyrrolo [1,2- α]pyrazin-3-ones.** *Tet. Lett*, **2013**, 54, 3974-3976.

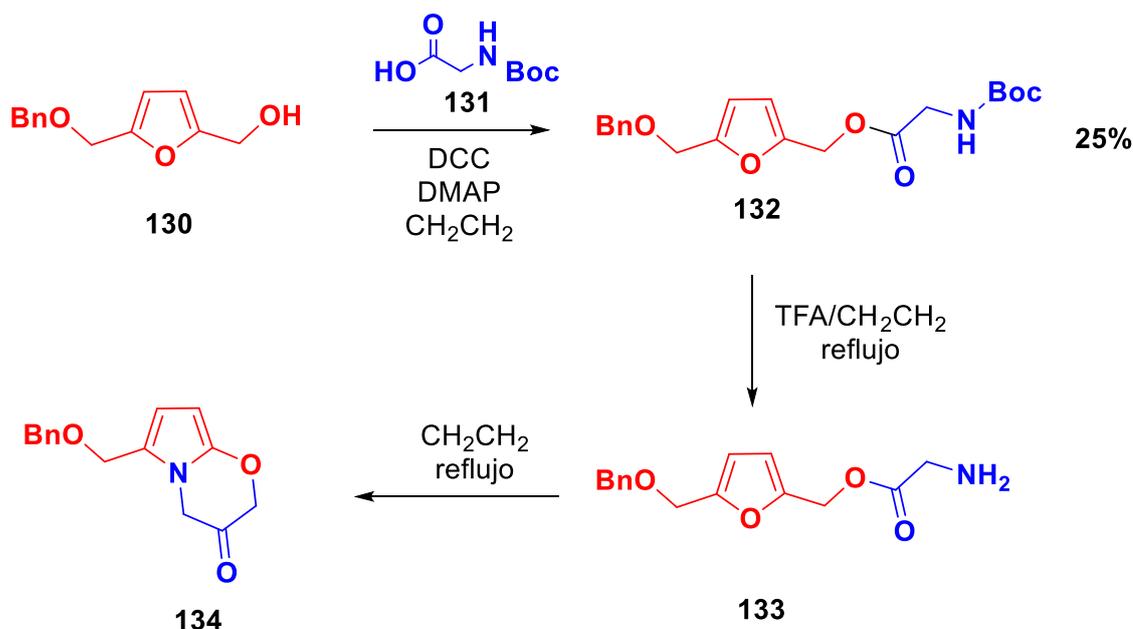
Tabla 5. Condiciones utilizadas para los intentos de transformar furanos en pirroles

Materia Prima		Disolvente	Condiciones
 109	Glicina	AcOH/HCl (1mL/0.15mL)	ta., 24h
	Glicina	AcOH/HCl (1mL/0.15mL)	MO 40°C, 40min
	Glicina	AcOH/HCl (1mL/0.15mL)	MO 80°C, 40min
	Bencilamina	AcOH/HCl (1mL/0.15mL)	MO 40°C, 40min
 129 ⁴⁸	Bencilamina	AcOH/HCl (1mL/0.15mL)	ta., 24h
 125	Bencilamina	AcOH/HCl(1mL/0.15mL)	ta., 1h

Reacción intramolecular para la formación del pirroles

Como se puede observar en el Esquema 29, dentro de la estructura del furano **126**, se existe un α -aminocarbonilo, el cual reacciona de manera intramolecular para formar pirrolo-pirazinas. En base a esta observación, se intentó implementar esta estrategia mediante la condensación de **130** con Boc-Gly (**131**) se obtuvo el compuesto **132**. De acuerdo a nuestra hipótesis, el tratamiento de **132** con TFA para eliminar el grupo protector Boc seguido de una reacción tipo Paal-Knorr, debería permitir formar el pirrol **134**. (Esquema 30). Sin embargo, el compuesto **132**, en presencia del TFA, comienza a descomponerse y forma subproductos los cuales son difíciles de aislar y caracterizar.

⁴⁸ Wang J.B., Wang L., Tan Z. P., **Deprotection of t-Butyldimethylsilyl (TBDMS) protecting group with catalytic copper (II) Chloride Dihydrate**. *Chinese Chem Lett.* **2000**, 11, 9, 753-756.



Esquema 30. Intento de formación de pirroles por medio de una reacción intramolecular

Formación de aductos de Ugi para la formación de pirroles

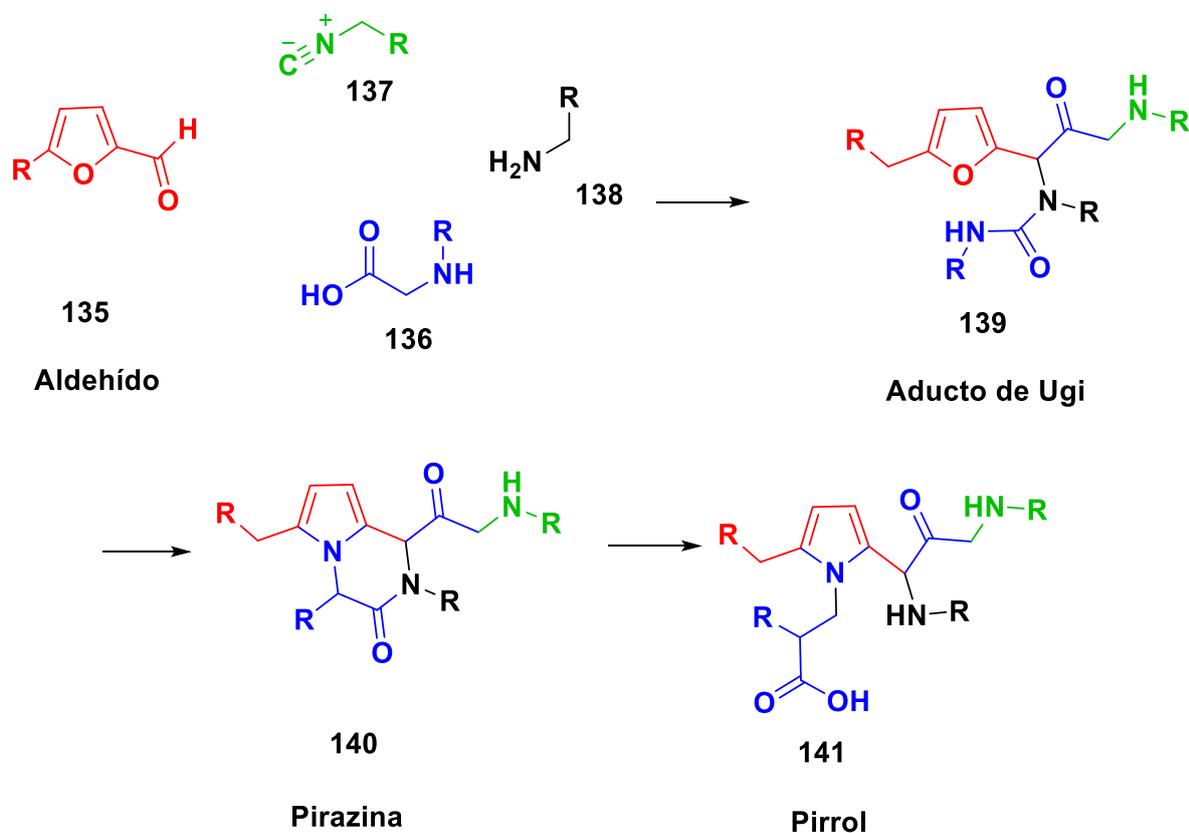
Debido a los resultados negativos mencionados arriba, y con base en la referencia de los investigadores rusos,³⁸ surgió una nueva idea para la formación de los compuestos pirrólicos buscados, así como también la formación de pirazinas. El interés, por éste último, surgió debido a que el núcleo de pirazina se encuentra en muchos compuestos presentes en alimentos y productos naturales, por lo que dentro de la misma síntesis se pudiera obtener dos compuestos de importancia, los pirroles y las pirazinas los cuales se encuentran representados en el Esquema 31.

Para alcanzar este objetivo, se pensó en utilizar la reacción de multicomponentes (RMC), conocida como reacción de Ugi,⁴⁹ la cual consiste en la interacción entre un aldehído o cetona, un isonitrilo, una amina y un ácido carboxílico. En éste caso particular, se utilizaron derivados del furano⁵⁰ como el furano **109** y HMF (**55**), un ácido carboxílico y una amina, los cuales provienen de α -aminoácidos, un compuesto isonitrilo de tal manera que se genere el

⁴⁹ Miranda L. D., Polindara G. L. A.; **Two-Step Synthesis of 2,3-Dihydropyrroles via a Formal 5-endo Cycloisomerization of Ugi 4-CR/Propargyl Adducts.** *Org. Lett.*, 2012, 12, 21, 5408-5411.

⁵⁰ Van der Eycken E. V., Modha G.S., Vachhani D. D., Jacobos J. Van Meervelt L.; **Concise route to indoloazocines via a sequential Ugi/golig-catalyzed intramolecular hydroarylation.**; *Chem. Comm.* ; 2012, 48, 6550-6552.

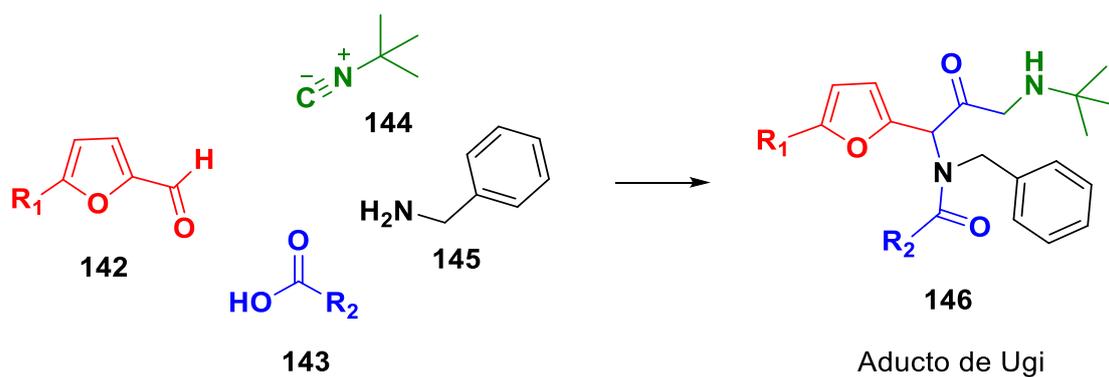
aducto de Ugi (**139**). La ciclación posterior deberá producir el pirrolo-pirazina (**140**). Para la obtención de pirrol (**141**) se requiere de una hidrólisis del anillo de pirazina. Esta estrategia para obtener pirroles, podría resultar ser una síntesis muy eficiente, debido a que tiene una alta economía atómica.



Esquema 31. Formación de pirazinas y pirroles mediante RMC.

En la Tabla 6, se muestran los distintos experimentos que se llevaron a cabo, considerando como principal variante al ácido carboxílico utilizado, debido a que se pensó que podría afectar en la formación del aducto de Ugi por razones estéricas, o bien por la reactividad del aldehído del furano. A pesar de lo reportado en la literatura, encontramos que el HMF (**55**) y el furano **109**, son compuestos que presentan poca reactividad, debido a que no se lograron obtener los aductos de Ugi, a excepción de cuando se utilizó el furano **109** con el ácido benzoico obteniendo un rendimiento del 30% del aducto correspondiente. Por ejemplo, cuando el ácido benzoico se puso en reacción con el HMF (**55**), no se logró obtener el aducto de Ugi.

Tabla 6. Condiciones utilizadas para la formación de los aductos de Ugi

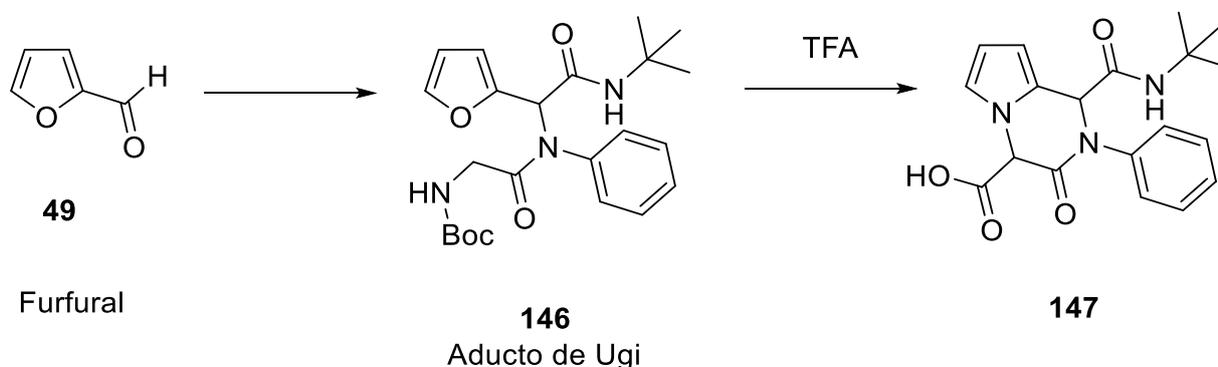


Reacción	R ₁	R ₂	Condiciones	Rendimiento (%)
1	 142a	 143a	MeOH, InCl ₃ cat, MO 50°C, 2h	--
2	142a	 143b	MeOH, InCl ₃ cat, MO 50°C, 2h	--
3	142a	143b	MeOH, Na ₂ SO ₄ , ta, 24h	--
4	142a	 143c	MeOH, ta, 24h	--
5	142a	 143d	MeOH, ta, 24h	--
6	142a	 143e	MeOH, ta, 24h	30%
7	 142b	143e	TFE, ta, 48h	--
8	H 142c	143e	MeOH, MO 50°C, 2h	57%
9	142c	143b	MeOH,, MO 50°C, 2h	35%

También lo que se pudo observar es que éstos furanos resultan ser muy sensibles, ya que rápidamente comienzan a descomponerse ya formar infinidad de subproductos. Probablemente, su poca reactividad se debe al grupo que se encuentra en la posición 5 del anillo del furano, que parece afectar de manera significativa la reactividad del grupo carbonilo del aldehído. Esta hipótesis se pudo comprobar preparando los aductos de Ugi con furfural.⁵¹

De acuerdo a la información que aparece en la Tabla 6, se pudieron obtener los aductos de Ugi con el furfural (**49**), con dos diferentes ácidos. A pesar de que las reacciones no han sido optimizadas, los rendimientos no son muy buenos, lo que nos sugiere que los aldehídos provenientes de furanos, son compuestos poco reactivos y sensibles, y que su reactividad va a depender de los grupos funcionales que se encuentren unidos al anillo.

Obtenido el Aducto del Ugi (**146**), se puede llevar a cabo la formación del anillo de pirrolo-pirazina (**147**) mediante la utilización de ácido TFA, el cual además de remover el grupo protector Boc, cataliza la ciclación, por medio de una síntesis de tipo Paal-Knor, generando el sistema fusionado pirrolo-pirazina, de tal modo que resulta ser una opción para la obtención de pirroles a partir de furanos (Esquema 32).



Esquema 32. Formación de pirrolo-pirazinas a partir de aductos de Ugi provenientes del furfural.

⁵¹ Oikawa M., Ikoma M., Sasakim.; **Parallel synthesis of tandem Ugi/Diels-Alder reaction products on a soluble polymer support directed toward spnt-pool realization of a small molecule library**; *Tet. Lett.*; 2005, 46, 415-418.

Apertura del anillo de furano utilizando Pd(0)

Dentro de las alternativas para llevar a cabo la apertura del anillo de furano, también se encontró que un grupo de investigación llevo a cabo la apertura de un anillo de furano utilizando paladio (0), seguido de la formación del pirrol por medio de una reacción intramolecular.⁵² Con este antecedente, surgió la idea de obtener el compuesto 1,4-dicarbonílico correspondiente por esta vía, para después con una fuente de nitrógeno, que en nuestro caso fue una amina, se formara el pirrol. De esta manera, se intentó reproducir ésta técnica con el furano **125**, y como se puede observar en la Tabla 7, se utilizó tanto Pd(OAc)₂ y PdCl₂(PPh₃)₂, y como fuente de nitrógeno bencilamina. El fundamento de esta estrategia consiste en la formación de un complejo entre el Pd con el anillo de furano, provocando un cambio en la reactividad y favoreciendo la apertura.

Tabla 7. Condiciones utilizadas para la apertura y formación de pirroles utilizando fuentes de Pd como catalizador

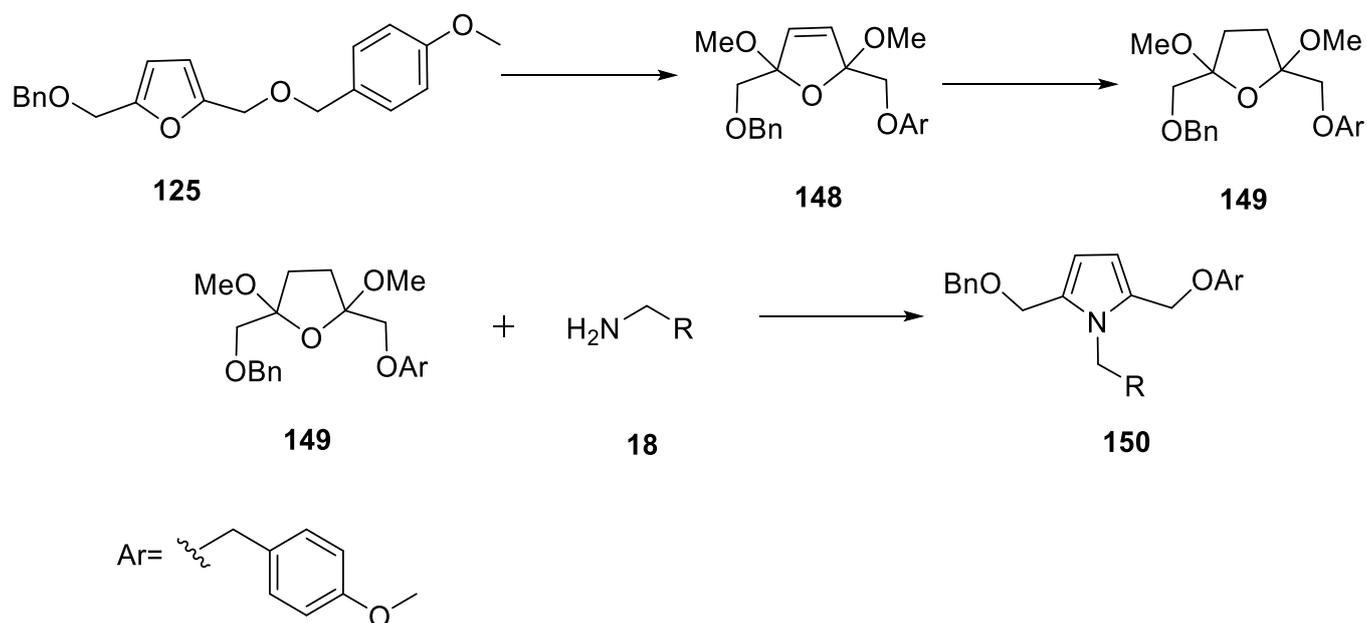
Materias Primas	Catalizador	Disolvente	Condiciones
125 + Bencilamina	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ , DIPEA	MeCN	130°C, MO: 100W, 1h
	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , DIPEA	MeCN	130°C MO: 100W, 1h

Sin embargo, en los resultados obtenidos, no se logró la obtención del pirrol, ni evidencias de la apertura del furano. Por lo que estos catalizadores de Pd no resultaron ser una opción para la formación de la dicetona y por tanto para la formación del pirrol.

⁵²Kaïm Laurent El, Grimaud Laurence, Wagschal Simon; **Palladium catalyzed ring opening of furans as a route to α,β -insaturated aldehydes**, *Chem Commun.*,**2010**,47, 1887-1889

Formación de pirroles en reacciones bifásicas

De manera alterna, se encontró en la literatura que haciendo reaccionar una amina primaria con 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, se da la formación de un compuesto pirrónico bajo condiciones de reacción muy suaves.⁵³ Por lo cual, partiendo del compuesto **125**, se intentó obtener el tetrahydrofurano **149** y así, mediante la reacción con una amina primaria obtener los pirroles deseados **150**. Para esto, se llevó a cabo la oxidación del anillo,^{54,55} para formar el dihydrofurano **148**, y posteriormente realizar la reducción y obtener el tetrahydrofurano **149** que se desea (Esquema 33).



Esquema 33. Obtención de pirroles a partir de tetrahydrofuranos.

La obtención del compuesto **148**, se llevó a cabo utilizando una solución de Br₂ en MeOH, en un rendimiento del 94%. Posteriormente, en la reducción del compuesto **148**, se utilizó Pd/C al 10% húmedo como agente reductor, el cual está parcialmente desactivado, y como disolvente MeOH. La selección del catalizador húmedo se hizo considerando la posibilidad de que un catalizador parcialmente desactivado previene la remoción de los grupos

⁵³Jefford C.W., de Villedon de Nadie F., Sienkiwicz K., **The Synthesis of Chiral 1-(1H-Pyrrole) Derivatives**. *Tetrahedron Asymmetry*, **1996**, 7,4, 1069-1076.

⁵⁴Ross S.D., Finkelstein M., **The Chemical and Electrochemical Oxidation of 2,5-dimethylfuran to 2,5-dimethyl-2,5-dimethoxydihydrofuran**. *J. Org Chem.*, **1968**, 34, 4, 1018-1020.

⁵⁵Burness D. M., **2,5-dihidro-2,5-dimetoxifuran**, *Org, Synth.*, **1960**, 40, 29

bencilo bajo condiciones de hidrogenólisis. Esta reacción es clave para poder obtener buenos rendimientos, por lo que se debe de estar monitoreando constantemente por CCF para no pasar los tiempos de reacción, evitando así que los grupos protectores se vean afectados.

Teniendo el compuesto **149**, éste se hizo reaccionar con bencilamina (**144**) en un sistema bifásico ($\text{H}_2\text{O}/\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$), utilizando cantidades catalíticas de AcOH.⁴⁵ De esta forma, se pudo obtener el compuesto pirrólico de estructura **151** (Figura 9) en un rendimiento de 20%. Este protocolo se puede usar para obtener derivados del HMF utilizando diferentes fuentes de aminas, tales como α -aminoácidos.

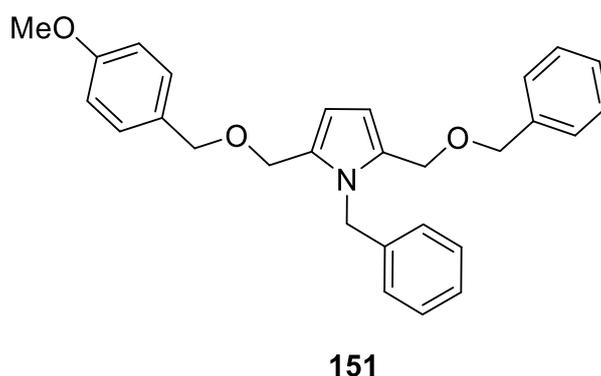
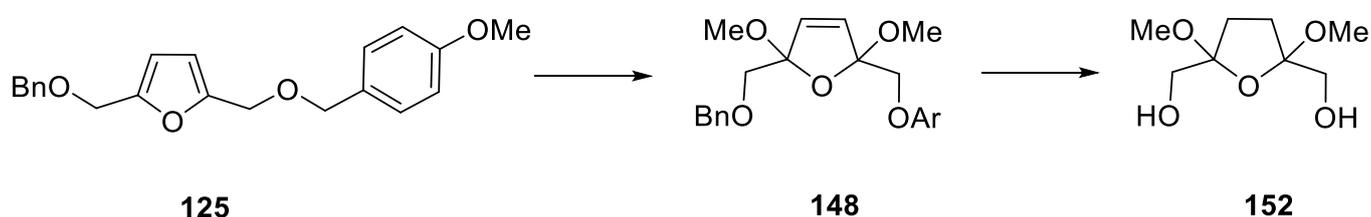


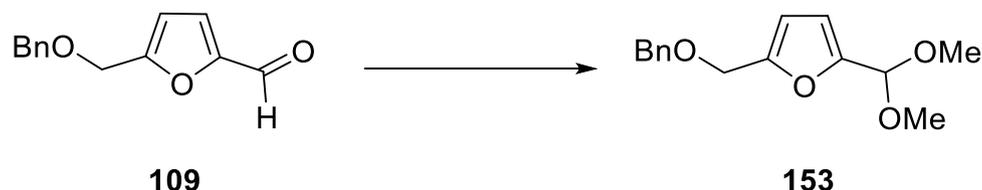
Figura 9. 1-benzil-2-((menciloxi)metil)-5-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-1H-pirrol (**140**)

Los rendimientos obtenidos para la obtención del tetrahidrofurano, no resultaron ser buenos, debido a que el producto es inestable y difícil de aislar. Es importante hacer mención de que el compuesto **148** se desprotege en el seno de la reacción para formar **152** (Esquema 34), si las cantidades de Pd/C se exceden, así como el tiempo de reacción y el tipo de disolvente que se utilice.



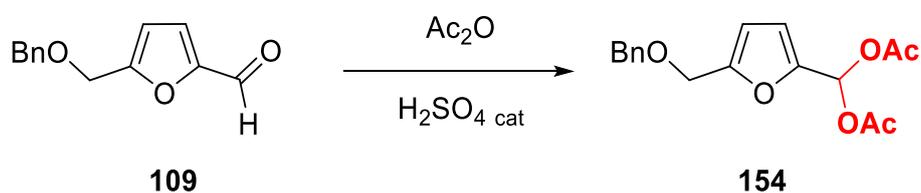
Esquema 34. Formación del tetrahidrofurano a partir del furano.

El procedimiento descrito anteriormente también se intentó seguir con el compuesto **109**. Sin embargo, éste compuesto presenta una reactividad distinta por la presencia del grupo funcional aldehído, y podría experimentar reacciones colaterales. Cuando **109** se sometió a las mismas condiciones de reacción que **125**, solamente se obtuvo el dimetilacetal **153** (Esquema 35). Por lo que no fue posible la obtención del dihidrofurano.



Esquema 35. Formación del diacetal de **109** a partir del 5-(benciloximetil)-2-furancarbaldehído

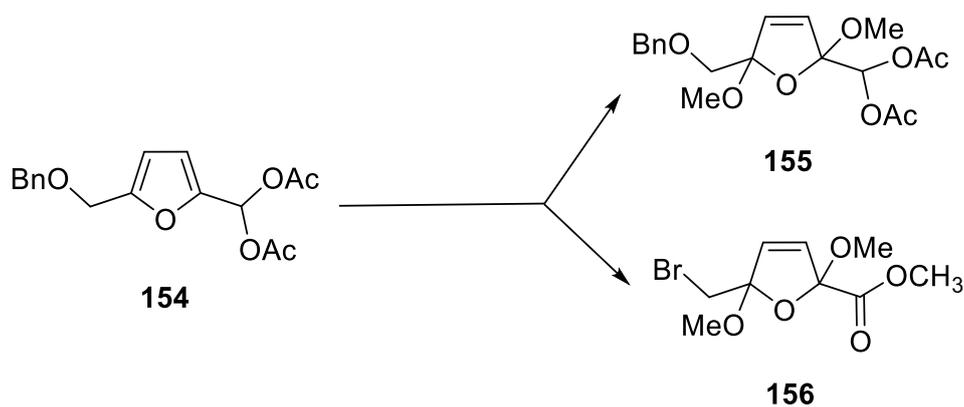
Una alternativa más que se exploró para la obtención de pirroles, es por medio de la protección del grupo aldehído en forma de diacetato⁵⁶ (Esquema 36). Para ello, el compuesto **154**, se sintetizó mediante una reacción de adición nucleofílica sobre el HMF protegido **109** en 63% de rendimiento.



Esquema 36. Formación del diacetato.

Al someter el compuesto **154** a la misma secuencia sintética mostrada en el Esquema 33, se podría obtener un compuesto pirrólico más. Por lo tanto, al variar los grupos protectores para el grupo oxhidrilo y aldehído del HMF, se podrán obtener distintos compuestos pirrólicos derivados éste. Cuando el compuesto **154** se trató con una solución de Br₂/MeOH no se obtuvo el producto esperado y en su lugar se obtuvo **156** (Esquema 37).

⁵⁶Bertz R. T.; **2-Furanmethanediol, diacetate.**; Org. Syntheses, **1963**, 4, 489



Esquema 37.Reacción de **154** con Br_2/MeOH .

La formación del compuesto **156** se puede explicar si el diacetato **155** se transforma al aldehído correspondiente, el cual se oxida y se transforma en el éster metílico. Por otro lado, el HBr liberado en la reacción promueve la remoción del grupo bencilo.

Si bien no se lograron obtener todos los compuestos proyectados originalmente, los resultados obtenidos indican que es posible utilizar a la molécula de HMF como material de partida para obtener pirroles que presente el arreglo estructural de la molécula de HMF.

8. Conclusiones

- ✓ Se logró la obtención del compuesto heterocíclico hidroximetilfurfural (HMF) usando fructosa como materia prima bajo condiciones de catálisis ácida.
- ✓ Para lograr altos rendimientos en la formación de HMF, es importante tomar en cuenta el pK_a del ácido a utilizar, ya que con ácidos que poseen un pK_a bajo, se favorece la formación de subproductos.
- ✓ Se llevaron a cabo satisfactoriamente las transformaciones planeadas para el HMF, obteniendo algunos derivados, lo cuales son útiles para la formación de otros compuestos presentes en alimentos y pueden ser utilizados como materiales de partida en otras disciplinas del conocimiento.
- ✓ Se estudió la reactividad de la molécula de HMF tanto de los sustituyentes, como del anillo de furano. De acuerdo a los resultados obtenidos, el grupo aldehído de la molécula de HMF presenta una reactividad baja, comparada por ejemplo con furfural, en reacciones de multicomponentes (RMC). Se intentó la reacción de multicomponentes de Ugi con HMF; sin embargo, la baja reactividad del grupo aldehído no permitió la formación de los aductos. Esta hipótesis se demostró al llevar a cabo con éxito la reacción de Ugi utilizando furfural.
- ✓ Los furanos derivados del HMF, son compuestos que se descomponen con facilidad en presencia de ácidos fuertes. Particularmente, el grupo $-OH$ experimenta con facilidad eliminación, lo cual conduce a la formación de varios subproductos.
- ✓ Se logró sintetizar el pirrol 1-benzil-2-((menziloxi)metil)-5-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-1*H*-pirrol con un rendimiento del 20%, a partir de derivados del HMF, por medio de una reacción tipo Paal-Knorr.
- ✓ Finalmente, con base a los resultados para la obtención de HMF se desarrolló una práctica para el laboratorio de la asignatura Química Orgánica III (1628) que se imparte en la Facultad de Química de la UNAM. La práctica propuesta fue probada con resultados satisfactorios con un grupo de alumnos durante el intersemestre 2014-1.

9. Sección Experimental

8.1 Métodos generales

Los disolventes utilizados se destilaron antes de usarse, los disolventes anhidros se destilaron bajo atmósfera de argón de la siguiente manera: tetrahidrofurano (THF) sobre sodio metálico en presencia de benzofenona; CH_2Cl_2 sobre CaH_2 . La DMF anhidra marca Fulka se utilizó directamente del frasco. Todos los experimentos que involucran compuestos sensibles al aire y/o humedad, se llevaron a cabo en matraces redondos secados en una estufa y provistos de un septum de hule, a los cuales se introdujo una aguja adaptada a un globo lleno de N_2 . El baño para reacciones de baja temperatura fue: hielo agua (0°C).

Concentración se refiere a remover los volátiles en un evaporador rotatorio a la presión de una bomba de membrana marca Büchi.

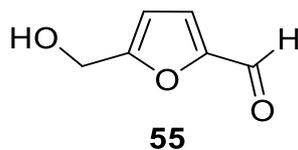
Las cromatografías en capa fina preparativas se llevaron a cabo en placas de vidrio (20x20cm recubiertas (0.25mm) con sílica gel SIL G-50 UV₂₅₄. Los compuestos fueron detectados por visualización bajo lámpara de luz ultravioleta y por inmersión de la placa en una solución de ácido fosfomolibdico, seguido de calentamiento.

Las cromatografías en columna se llevaron a cabo de acuerdo al procedimiento reportado por Leonard (referencia) utilizando sílica gel (230-400 mallas) de la marca MachereyNagel. Todas las mezclas de disolventes usadas como eluyentes se reportan como soluciones v/v.

8.2 Datos espectrocópicos y equipos

Los espectros de RMN se adquirieron en un equipo VarianInova 300 MHz y se usó TMS como estándar interno; los espectros de IR se obtuvieron empleando un espectrómetro Perkin-Elmer con FT usando la técnica de ATR. Finalmente, la espectroscopia de masas se adquirió en un equipo LEOL-SMX-102^a (Ionización de impacto electrónico). Los experimentos por microondas se realizaron en un horno de uso de laboratorio CEM Discover-300.

5-hidroximetil-furfural (HMF)



Una mezcla de fructosa (15.4g, 86 mmol) y clorhidrato de piridino (9.8g, 85.88 mmol) se calentó a 120°C (baño de aceite) durante 1 h con agitación constante. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y el crudo de reacción se colocó en un Soxhlet y se extrajo con AcOEt durante 15h. Posteriormente, el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna, (SiO₂, AcOEt/hexanos, 1:1), obteniendo 8.60g (80%) del producto puro.

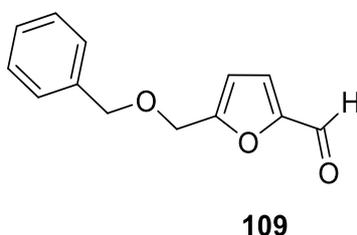
IR (FTIR por reflectancia ATR) ν_{\max} : 3338, 1639 cm⁻¹

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 9.59 (1H, s), 7.23 (1H, d, *J*=9Hz), 6.53 (1H, d, *J*=9Hz), 4.73 (2H, s), 2.83 (2H, s).

RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ : 177.7, 160.7, 152.3, 123.0, 110.0, 57.6

EM(IE) m/z: 126 (85) (M⁺), 97 (100), 69 (75)

5-((benziloxi)metil)furan-2-carbaldehído



Una mezcla en agitación de HMF (130 mg, 1.0 mmol), BnOH (1 mL, 9.65mmol) y Amberlita (IR-120 plus), se calentó en un baño de aceite a 40°C durante 12 h. Después de remover la Amberlita por filtración, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hexanos/AcOEt gradiente 9:1 a 7:3) obteniéndose un rendimiento del producto puro del 50 % (110mg). El mismo procedimiento se puede llevar a cabo por medio de calentamiento por microondas (80°C, 40min) obteniéndose rendimientos similares.

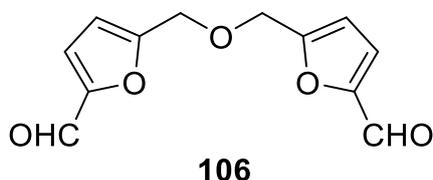
IR (FTIR por reflectancia ATR) ν_{\max} : 3064, 1675, 1071 cm⁻¹

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 9.63 (1H, s), 7.35 (5H, *m*), 7.21 (1H, d, *J*=3Hz), 6.55 (1H, d, *J*=3Hz), 5.12 (1H, d), 4.59 (2H, s)

RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ : 177.8, 158.4, 152.6, 137.2, 128.2, 122.0, 111.3, 72.9

EM (IE) m/z: 216 (5) (+M), 127 (17), 91(100), 81(43).

5,5'-(oxibis(metileno)bis(furano-2-carbaldehído))



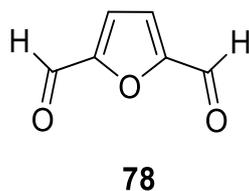
Utilizando las mismas condiciones de reacción que el procedimiento anterior, se obtiene como producto secundario, en un rendimiento del producto puro de 40% (97 mg).

IR (FTIR por refractancia ATR) ν_{\max} : 3110, 2930, 2849, 1667, 1046 cm^{-1}

RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.64 (1H, s), 7.23 (1H, d, J=6), 6.61 (1H, d, J=3), 5.13 (2H, s)

RMN-¹³C (300 MHz, CDCl_3) δ : 177.7, 155.4, 152.7, 121.8, 112.6, 57.7

Furan-2,5-dicarbaldehído



Una mezcla de HMF (100mg, 0.792mmol) e IBX (0.665mg, 2.37mmol) en CH_3CN (5.3 mL), se calentó a reflujo (80°C, baño de aceite) durante 3h. Posteriormente, el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, (SiO_2 , Hexanos/AcOEt 1:1), obteniéndose un rendimiento del producto puro del 60% (58mg).

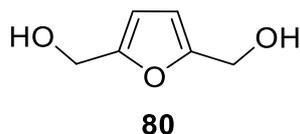
IR (FTIR por refractancia ATR) ν_{\max} : 3141, 1663 cm^{-1}

RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.88 (2 H s), 7.35 (2H s)

RMN-¹³C (300 MHz, CDCl_3) δ : 179.2, 154.2, 119.3

EM (IE) m/z: 124 (90) (M^+), 95 (100), 67(37)

Furan-2,5-diildimetanol



80

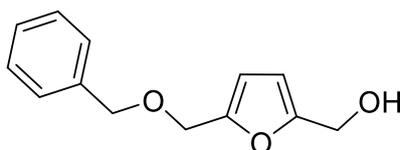
Una mezcla de HMF (200mg, 1.585mmol) y NaBH₄ (42mg, 1.744mmol) en EtOH, se agitó a ta, por 30 min. Se destruyó el exceso de NaBH₄ con H₂O, y se extrajo el crudo con AcOEt (x3), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente orgánico a presión reducida. Se obtuvo el diol en un rendimiento del 73% (147mg).

IR (FTIR por refractancia ATR) ν_{\max} : 3318, 3239 cm⁻¹

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 6,22(1H, s), 5.20 (1H, t), 4.38 (2, d, $J=6$ Hz)

RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ : 177.8, 157.3, 146.3, 122.0, 111.9, 64.7

(5-((benciloxi)metil)furan-2-il)metanol



130

A una mezcla de NaBH₄ (45 mg, 1.16 mmol) *ei*-PrOH (2mL), se adicionó gota a gota una disolución de 5-benziloximetil-furano-2-carbaldehido (500mg, 2.31 mmol) en MeOH (2 mL), se dejó 1h.a temperatura ambiente. Se adicionaron gotas de AcOH glacial y se disolvió con AcOEt, se extrajo (3x) con solución saturada de NaHCO₃, se socó con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida el disolvente orgánico. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, (SiO₂, Hex/AcOEt 8:2), obteniéndose un rendimiento del producto puro del 95% (473mg).

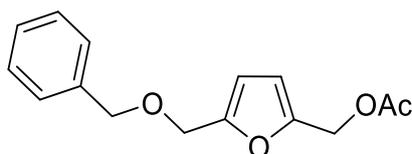
IR (FTIR por refractancia ATR) ν_{\max} : 3370, 2862, 1512cm⁻¹

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.34(5H, *m*), 6.25 (1H, *d*, $J=3$ Hz), 6.22 (1H, *d*, $J=3$ Hz), 4.54 (2H, *s*), 4.45 (2H, *s*), 2.36 (1H, *s*)

RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ : 154.5, 151.6, 137.7, 128.5, 128.0, 127.6, 127.0, 110.3, 108.4, 65.3, 64.0, 57.5

EM (IE) *m/z*: 218(5) (M⁺), 127 (15), 112 (47), 91(100), 81(46)

Acetato de (5-((benciloxi)metil)furan-2-il)metilo



124

A una mezcla de (5-((benciloxi)metil)furan-2-il)metanol (200 mg, 0.925 mmol) y piridina (1 mL), a 0 °C se adicionó lentamente Ac₂O (1 mL). Terminada la adición, se retiró el baño de hielo-agua y se continuó la agitación por 1h. a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con AcOEt y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2x) y sol. saturada de NaCl (1x), se secó con Na₂SO₄, se concentró a sequedad presión reducida y se obtuvo un rendimiento del 98% de **109** (236 mg).

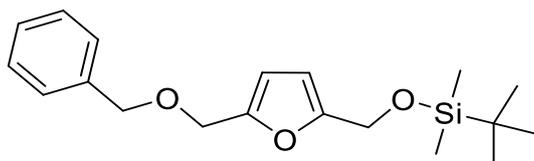
IR (FTIR por reflectancia ATR) ν_{\max} : 2859, 1738, 1228 cm⁻¹

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.33 (5H, *m*), 6.36 (1H, *d*, *J*=3Mz), 6.29 (1H, *d*, *J*=3Mz), 5.11 (2H, *s*), 4.56 (2H, *s*), 4.47 (2H, *s*), 2.10 (3H, *s*)

RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ : 170.4, 152.6, 149.7, 137.8, 128.6, 128.47, 128.27, 127.9, 127.8, 111.4, 110.4, 72.16, 63.9, 58.2, 20.9

EM (IE) *m/z*: 260(5)(M⁺), 169 (5), 91 (100)

((5-((benciloxi)metil)furan-2-il)metoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano



129

Una mezcla del (5-((benciloxi)metil)furan-2-il)metanol (500 mg, 2.30 mmol), e imidazol (500 mg, 7.344 mmol) en DMF (1.5 mL), se agito por 24h a temperatura ambiente. Se diluyó con Hexanos/AcOEt (3:1), se lavó con solución saturada de ácido cítrico (2x) y sol. saturada de NaCl (1x) y se secó con Na₂SO₄. Posteriormente, el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna, (SiO₂, Hexanos/AcOEt8:2) obteniendo un rendimiento del 55%(224 mg).

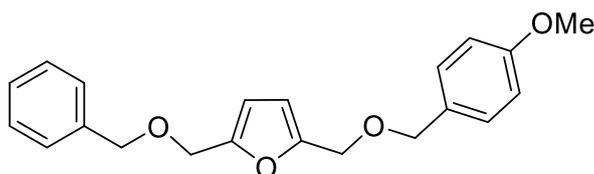
IR (FTIR por reflectancia ATR) ν_{\max} :3089, 3066, 3031, 2954, 2929, 2885, 2856, 1377, 1361, 1252, 1207, 1091, 1069 cm⁻¹

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.21(5H, *m*), 6.17 (1H, *d*, *J*=3Mz), 6.10 (1H, *d*, *J*=3Mz), 4.65 (2H, *s*), 4.54 (2H, *s*), 4.36 (2H, *s*), 0.84 (9H, *d*, *J*=9Mz), 0.01 (6H, *s*)

RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ: 160.0, 147.0, 133.6, 133.4, 132.9, 132.1, 131.2, 115.4, 113.1, 70.2, 69.2, 63.5, 31.2, 23.7

EM (IE) *m/z*: 332 (4) (M⁺), 275(25), 184 (50), 169 (15), 91 (100), 75 (29)

2-((benciloxi)metil)-5-(((4-metoxibencil)oxi)metil)furano



125

A una suspensión de NaH (35 mg, 1.45 mmol) en THF (6 mL) se adicionó 5-benzilometil-furano-2-metanol (263 mg, 1.21 mmol) a 0 °C. Terminada la adición, se continuó la agitación por 20 min a temperatura ambiente y transcurrido este tiempo se adicionó el cloruro de *p*-metoxibencilo (0.2 mL, 1.33 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (45 mg, 0.121 mmol). La mezcla resultante se calentó a 40°C por 1h, se lavó con H₂O (3x) y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hexanos/AcOEt gradiente 95:5, 90:10 a 80:20) obteniendo un rendimiento del 40% de **110** (167mg).

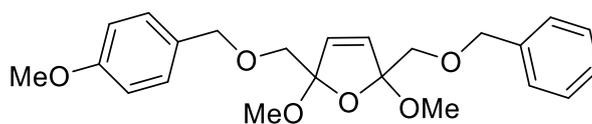
IR (FTIR por refractancia ATR) ν_{\max} : 3063, 3004, 2934, 2856, 1066, 1028 cm⁻¹

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.34 (5H, *m*), 7.28 (2H, *d*, *J*=9Mz), 6.72 (2H, *d*, *J*=6Mz), 6.28 (2H, *s*), 4.56 (1H, *s*), 4.49 (1H, *s*), 4.47 (1H, *s*), 4.44 (1H, *s*), 3.79 (3H, *s*)

RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ: 159.3, 152.1, 137.9, 129.9, 129.6, 128.5, 127.9, 127.36, 113.8, 11.1, 72.0, 71.7, 64.1, 63.7, 55.3

EM (IE) *m/z*: 338 (5) (M⁺), 247 (2), 217 (3), 121(100), 91(77)

2-((benciloxi)metil)-2,5-dimetoxi-5-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-2,5-dihidrofurano



148

A una mezcla de 2-((benciloxi)metil)-5-(((4-metoxibencil)oxi)metil)furano (100 mg, 0.295 mmo) y K_2CO_3 (82 mg, 0.591 mmol) en MeOH (2.4 mL) a 0 °C, se adicionó una solución de Br_2 en MeOH (0.5 M, 0.65 mL) y la mezcla resultante se agito a 0 °C durante 2h. Posteriormente, se filtró sobre celita y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO_2 , Hexanos/AcOEt 7:3) y se obtuvo un rendimiento de la mezcla de diastereoisomeros del 95% (111 mg).

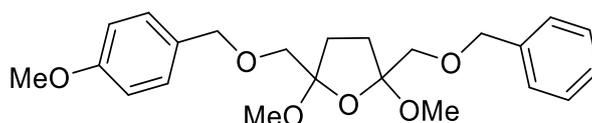
IR (FTIR por refractancia ATR) ν_{max} : 3030, 2835, 1612, 1246, 1093, 1026 cm^{-1}

RMN-¹H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.26 (5H, *m*), 6.87(2H, *d*, $J=3Mz$), 6.84 (2H, *d*, $J=3Mz$), 6.17 (1H,*s*), 6.09 (1H, *s*), 4.52 (2H, *s*), 4.44 (2H, *s*), 3.80 (2H, *s*), 3.57 (2H, *s*), 3.79 (3H, *s*), 3.33 (6H, *d*, $J=3Mz$).

RMN-¹³C (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 159.2, 137.3, 132.5, 129.4, 128.4, 127.7, 127.7, 113.7, 112.1, 111.5, 143.5, 73.2, 71.9, 71.5, 55.3, 50.4

EM (IE) m/z: 423.2 (M+23), 211.1, 121.1

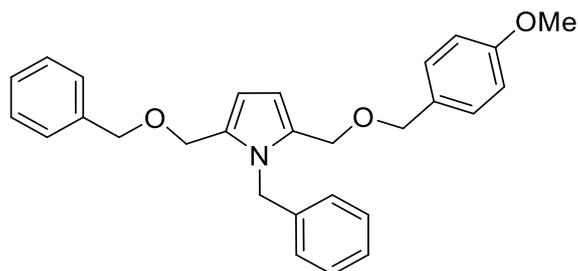
2-(benzilometil)-2,5-dimetoxi-5-(((metoxibencil)oxi)metil)tetrahidrofurano



149

A una disolución de 2-((benciloxi)metil)-2,5-dimetoxi-5-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-2,5-dihidrofurano(100mg, 0.249mmol) en MeOH (3mL) y se adicionó Pd/C comentar 10% como catalizador, y la mezcla se agito a ta durante 1h bajo atmósfera de H_2 (globo). Transcurrido este tiempo, la mezcla se filtró sobres celita y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo es de difícil purificación debido a que se descompone con facilidad, por lo que no fue posible su aislamiento.

1-benzil-2-((menziloxi)metil)-5-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-1H-pirrol



151

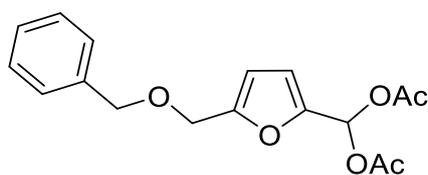
A una mezcla de 2-(benzilometil)-2,5-dimetoxi-5-(((metoxibencil)oxi)metil) tetrahidrofurano (118 mg, 0.293 mmol) y bencilamina (0.03 mL, 0.293 mmol) en H₂O (0.3 mL) y ClCH₂CH₂Cl (0.45 mL) se adicionó AcOH (0.15 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1h. Después de este tiempo, se enfrió a ta, se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ (3x) y sol. saturada de NaCl y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Después de eliminar el disolvente al vacio, el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hexanos/AcOEt 7:3), obteniendo un rendimiento de 20% (25 mg) del producto puro.

IR (FTIR por refractancia ATR) ν_{\max} : 30.29, 2932, 2852, 1880, 1512, 1244, 1062, 1029 cm⁻¹

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.28 (5H, *m*), 7.17 (5H, *m*), 6.79 (4H, *m*), 6.15 (2H, *s*), 5.27 (2H, *s*), 4.39 (2H, *d*, *J*=15Mz), 4.35 (2H, *d*, *J*=3Mz), 3.79 (3H, *t*, *J*=9Mz)

EM (Esi)m/z:450.3 (M+23), 320,290, 184, 121

(5-((benziloxi)metil)furan-2-il)metileno diacetato



154

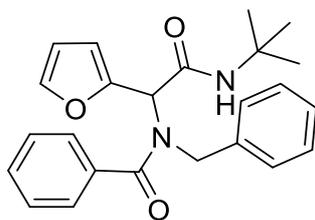
Una mezcla de anhídrido acético (0.1 mL, 0.92 mmol) y H₂SO₄ (gota) a 0 °C se adicionó 5-((benziloxi)metil)furan-2-carbaldehído (200 mg, 0.92 mmol), se dejó durante 10 min en baño de hielo. Se adicionó NaOAc anhidro. Se disolvió en AcOEt y se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ (3x) y sol. saturada de NaCl y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Después de eliminar el

disolvente orgánico al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hexanos/AcOEt 8:2). Se obtuvo un rendimiento del 64% (187 mg).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.64 (1H, s), 7.26 (5H, m), 6.51 (1H, d, 3Mz), 6.41 (1H, d, 3Mz), 5.12 (2H, s), 5.05 (2H, s), 2.14 (6H, s)

RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ: 168.4, 150.7, 148.4, 128.5, 128.2, 127.9, 112.3, 111.26, 110.6, 66.4, 57.8, 21.3

***N*-benzil-*N*-(2-(*ter*-butilamonio)-1-(furano-2-il)-2-oxoetil) benzamida**



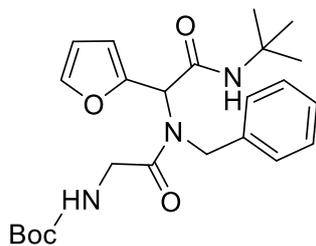
153

Una mezcla de furfural (0.096g, 1.0 mmol), ácido benzoico (0.112 g, 1.0mmol), bencilamina (0.109 mL, 1.0 mmol), isocianuro de *t*-butilo (0.113 mL, 1.0 mmol) en MeOH (3.3 mL) se calentó a 50°C por 2 h en un horno de microondas. Posteriormente, se evaporó al vacío el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hexanos/AcOEt 78:2), obteniéndose un rendimiento del 57% (221 mg) del producto puro.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.39 (2H, d, *J*= 9Mz), 7.27 (9H, m), 6.53 (s, 1H), 6.27 (1H, s), 6.26 (1H, s), 5.88 (1H. s), 4.56 (2H, s), 1.28 (9H, t, *J*=24Mz)

RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ: 173.2, 167.2, 148.5, 142.9, 135.9, 129.8, 128.5, 128.2, 126.8, 126.7, 111.8, 110.7, 77.28, 51.53

ter-butil (2-(benzil(2-(ter-butilamino)-1-(furano-2-il)-2-oxoethyl)amonio)-2-oxoetil)carbamato



142

Una mezcla de furfural (0.096 g, 1.0mmol), Boc-glicina (0.175 g, 1.0 mmol), bencilamina (0.109 mL, 1.0 mmol) e isocianuro de *t*-butilo (0.113 mL, 1.0 mmol) en MeOH (3.3 mL) se calentó a 50°C por 2h en un horno de microondas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hexanos/AcOEt 78:2) Obteniendo un rendimiento del producto puro del 35% (155 mg).

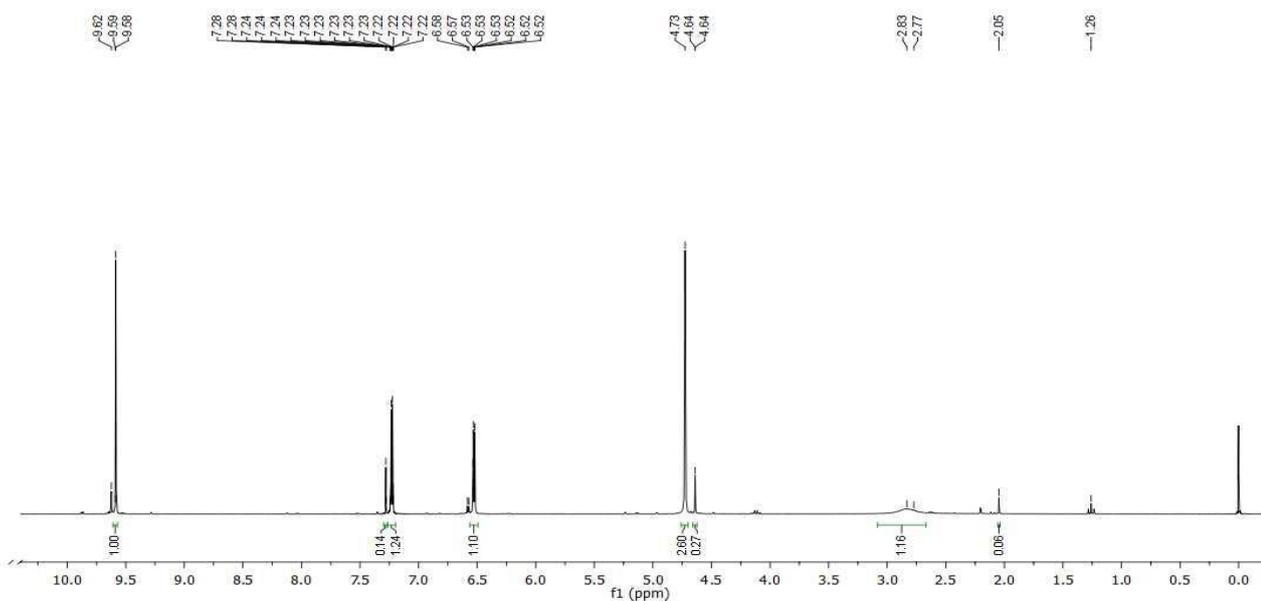
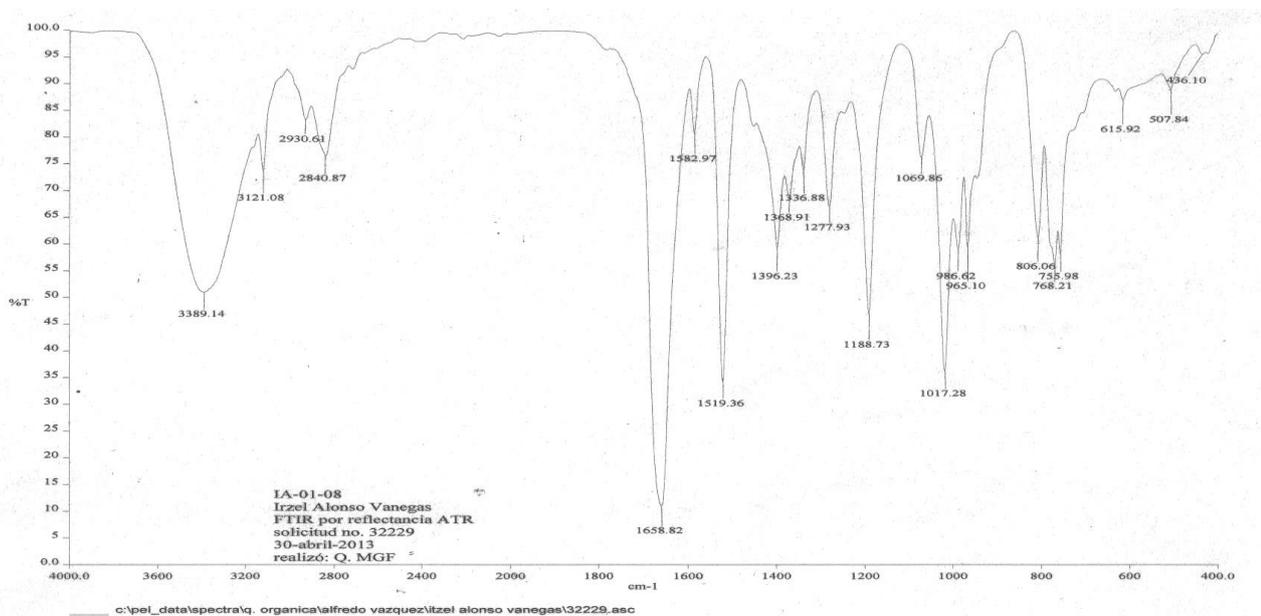
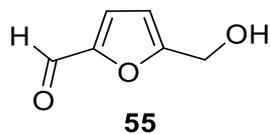
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.44 (1H, s), 7.25 (6H, *m*), 6.37 (1H, s), 6.25 (1H, s), 5.39 (1H, s), 4.67 (2H, *d*, *J*=9Mz), 4.09 (2H, *d*, *J*=9Mz), 1.41 (9H, s), 1.29 (9H, *t*, *J*=21Mz)

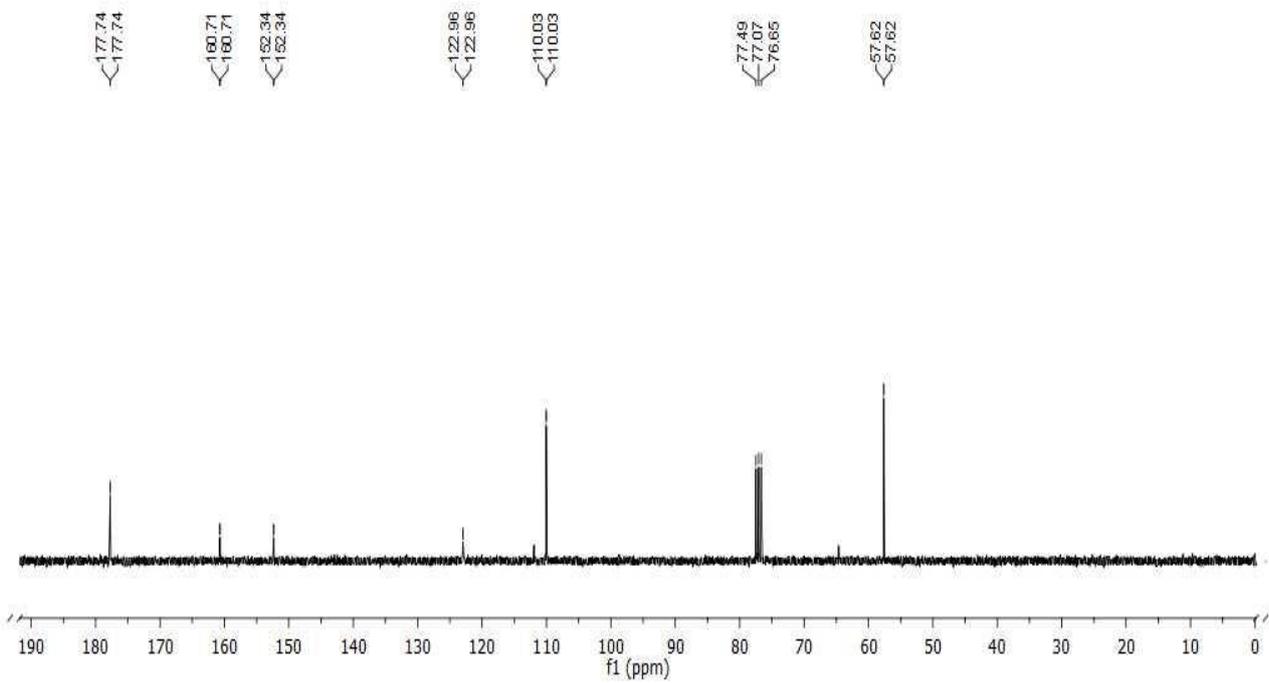
RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ: 170.8, 166.2, 156.3, 150.3, 143.0, 138.4, 128.4, 128.5, 127.3, 127.2, 112.3, 110.9, 79.6, 60.36, 57.0, 55.9, 51.7, 49.3, 28.6, 28.5, 28.3

EM (ESI) m/z: 466.3 (M+23), 287.3, 152.2

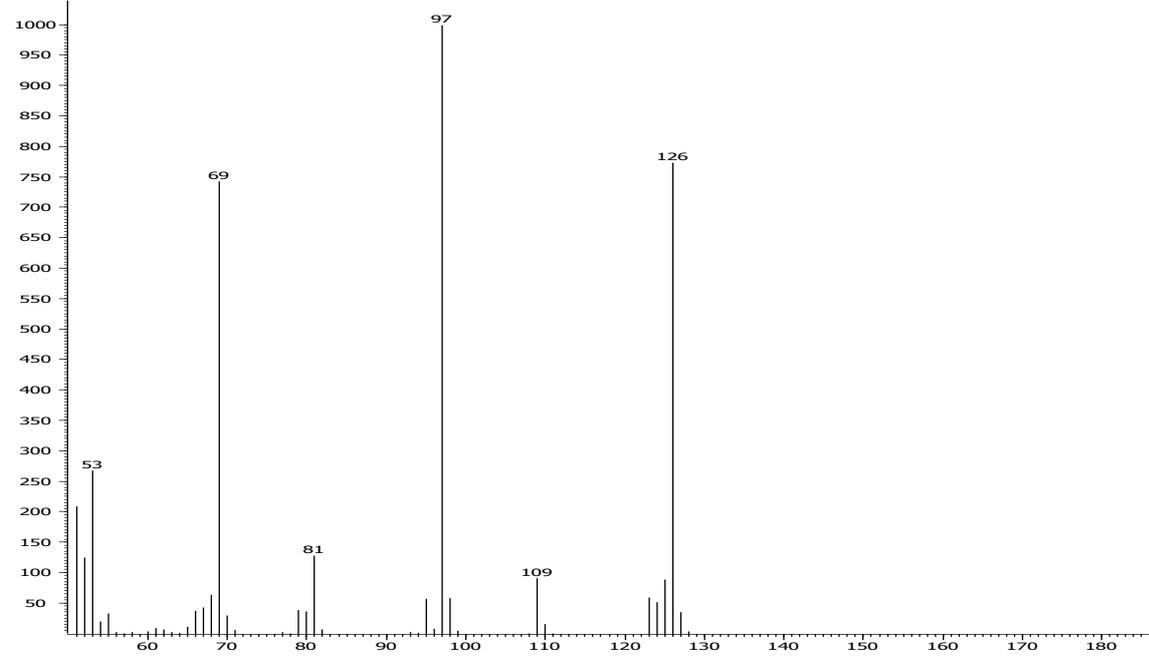
Anexo I

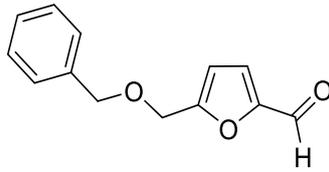
Espectroscopía



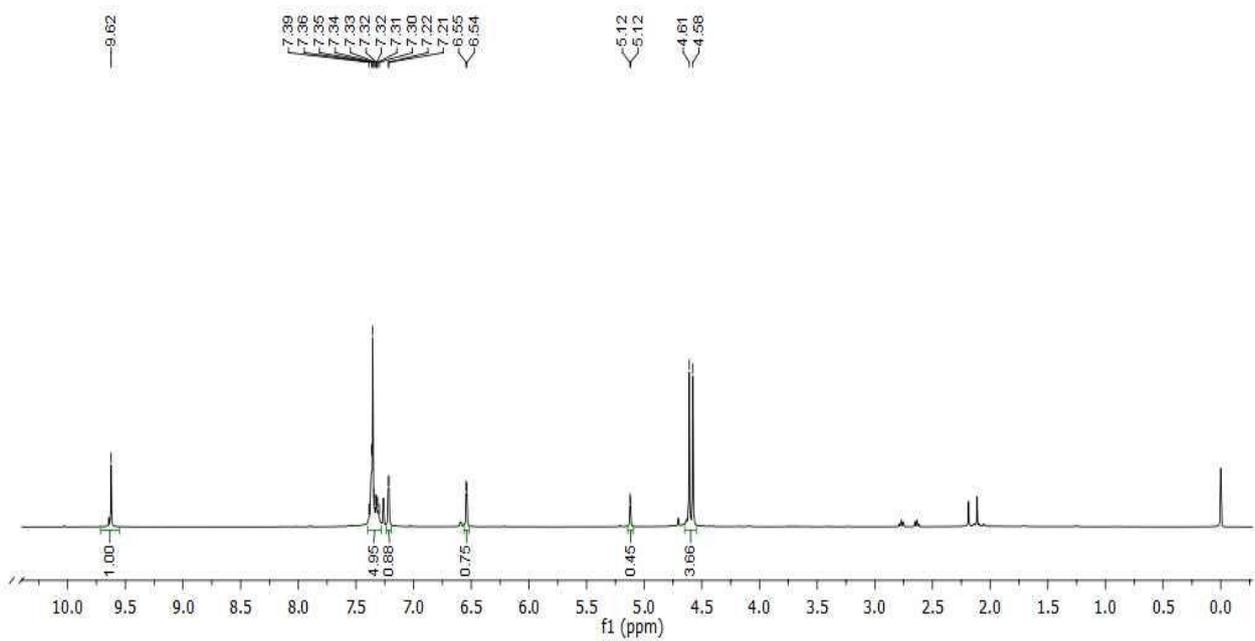
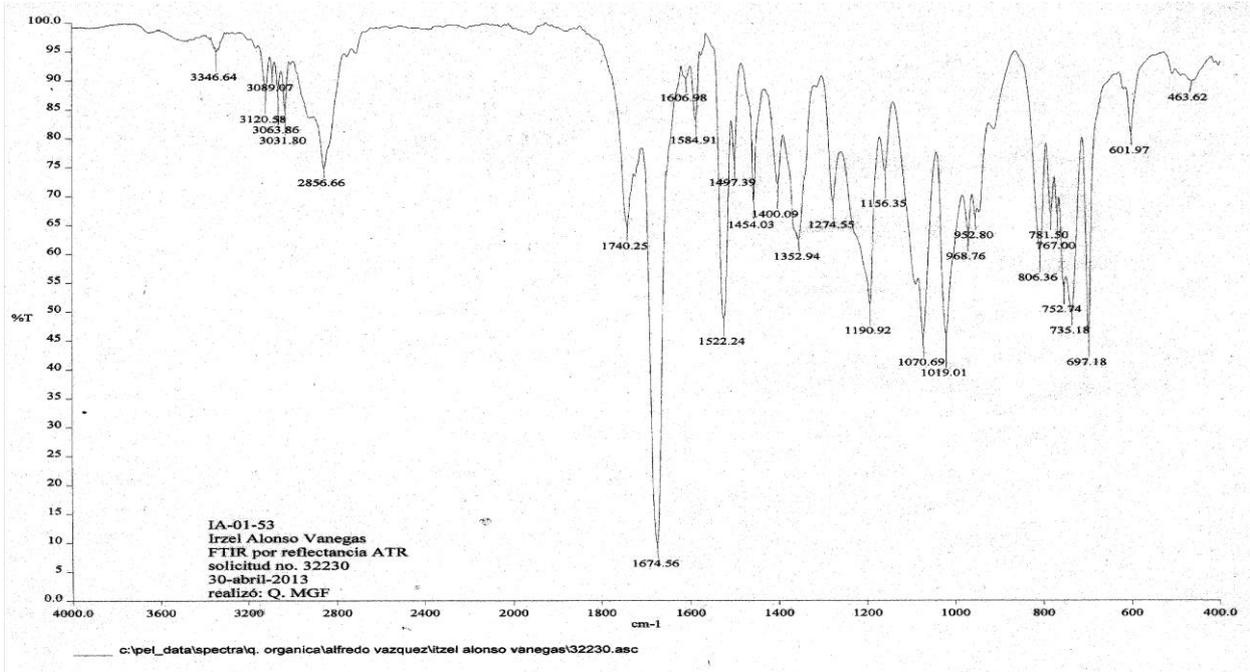


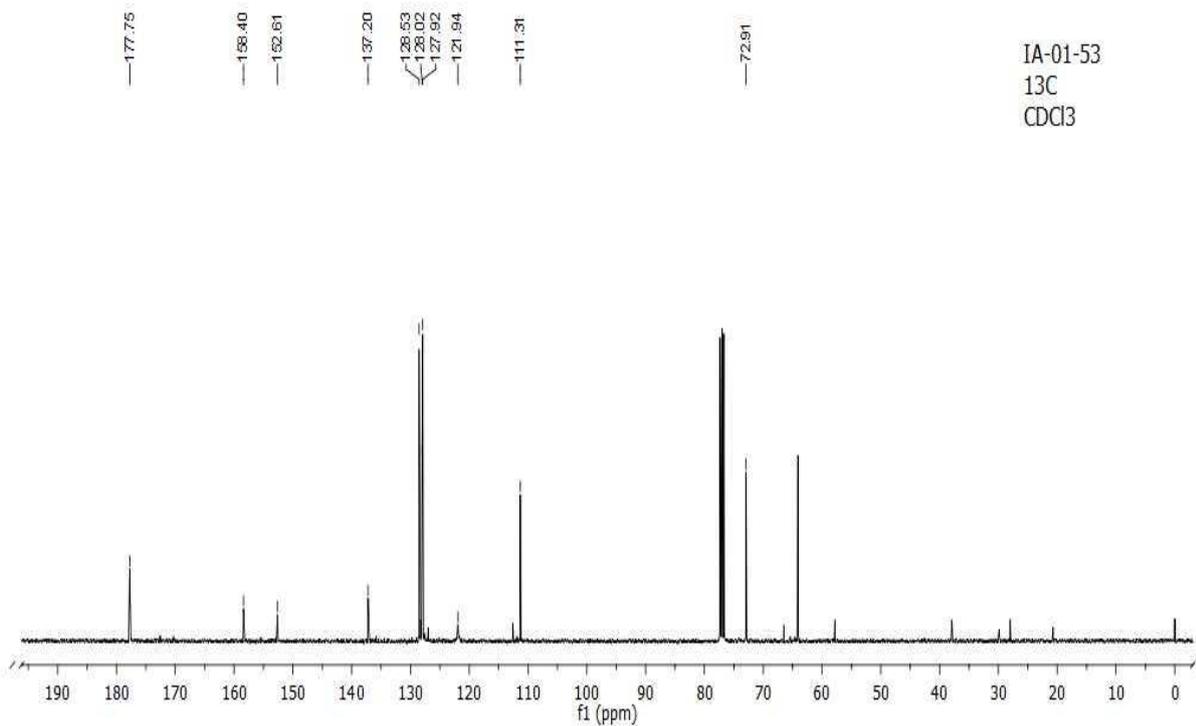
Peak True - sample "OT9738-IA-01-HMF:1", peak 1, at 368.9 s





109





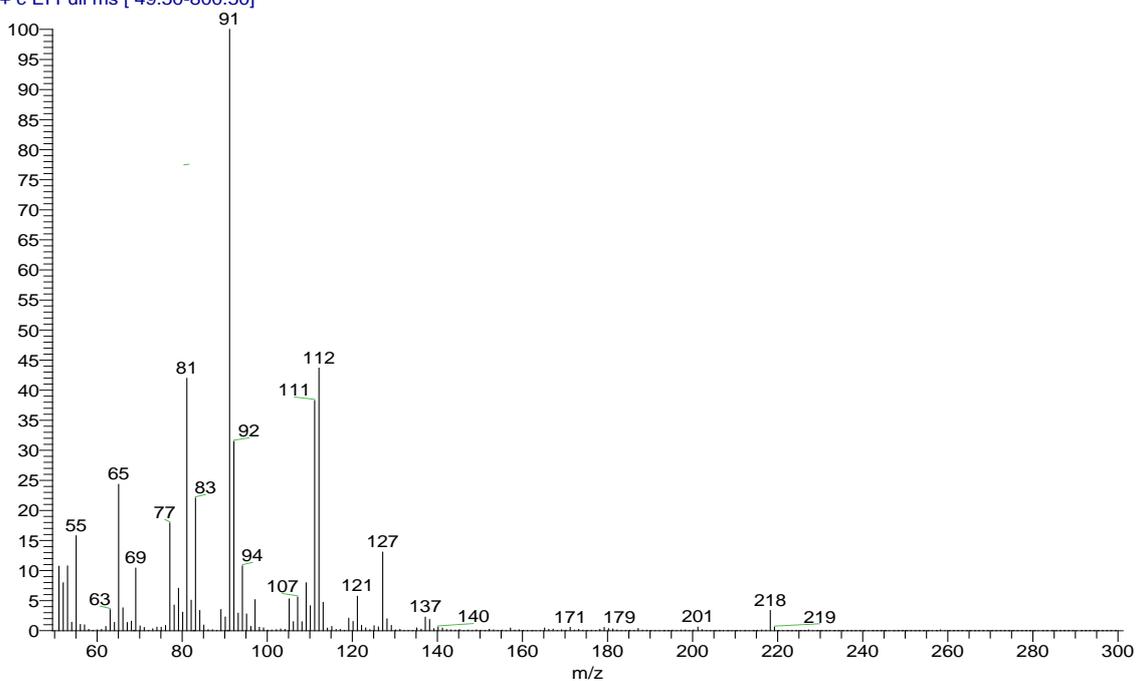
IA-01-53
13C
CDCl3

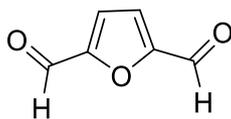
D:\Xcalibur\data\USA\ND\OT9740_1_1
szComment

1/31/2014 10:48:57 AM

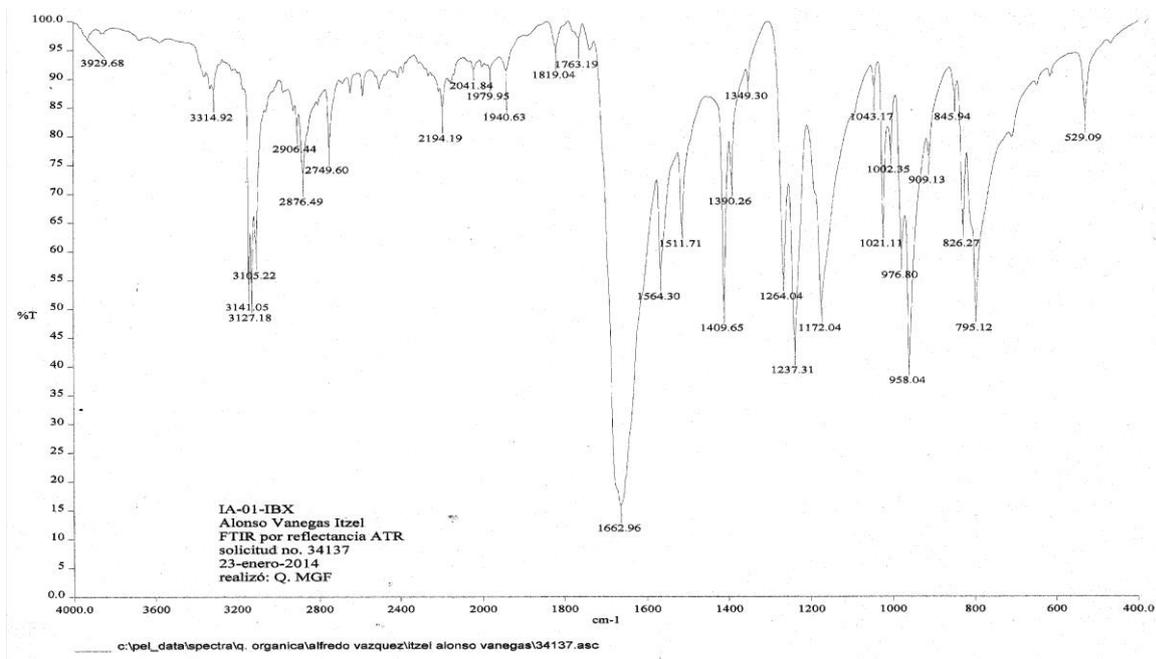
IA-01-96-3

OT9740_1_1 #6-8 RT: 0.53-0.73 AV: 3 NL: 1.39E7
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]

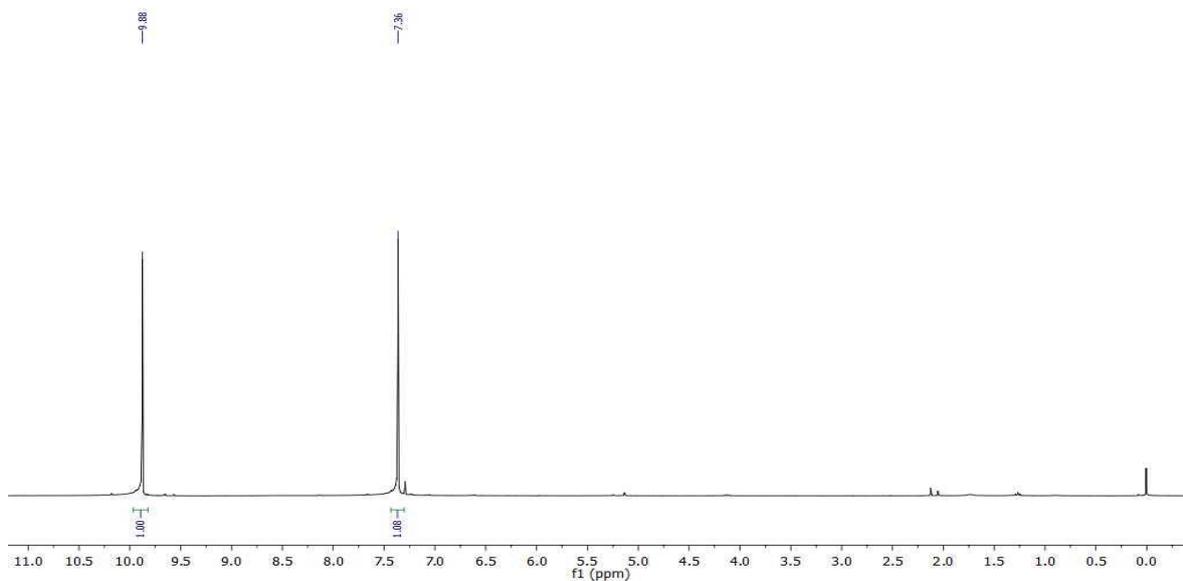


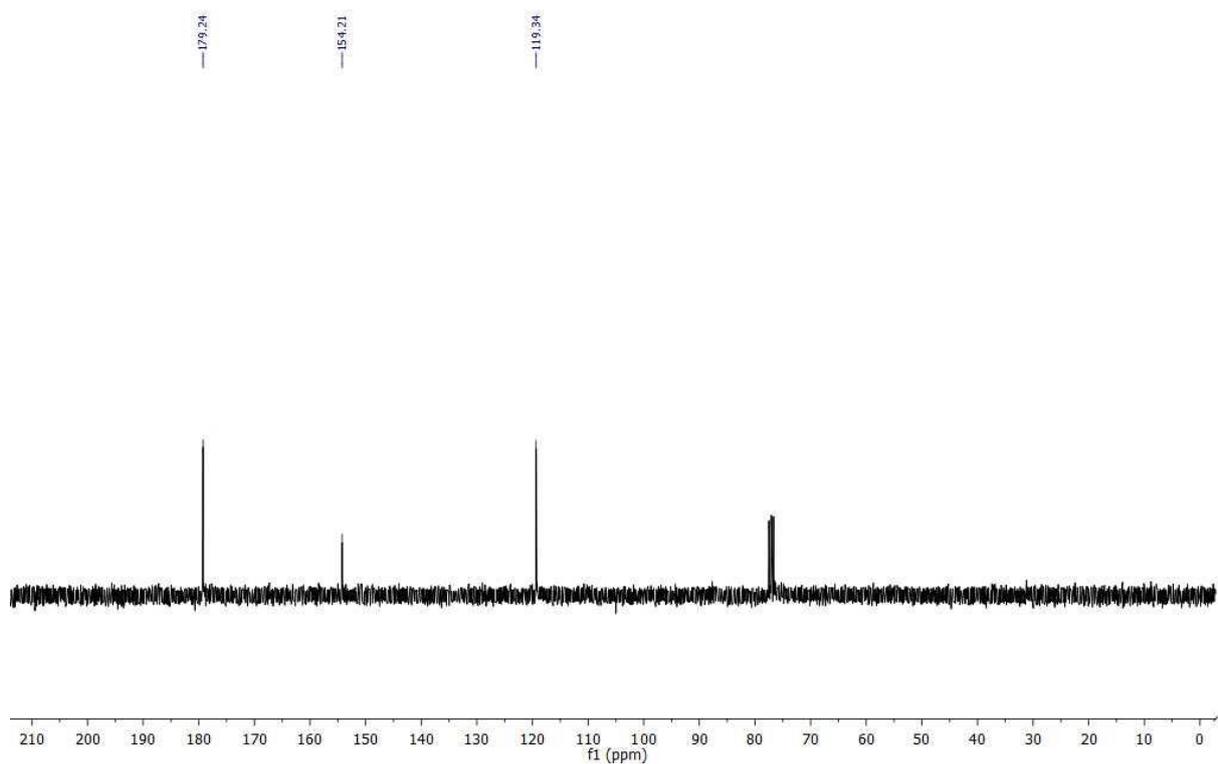


78

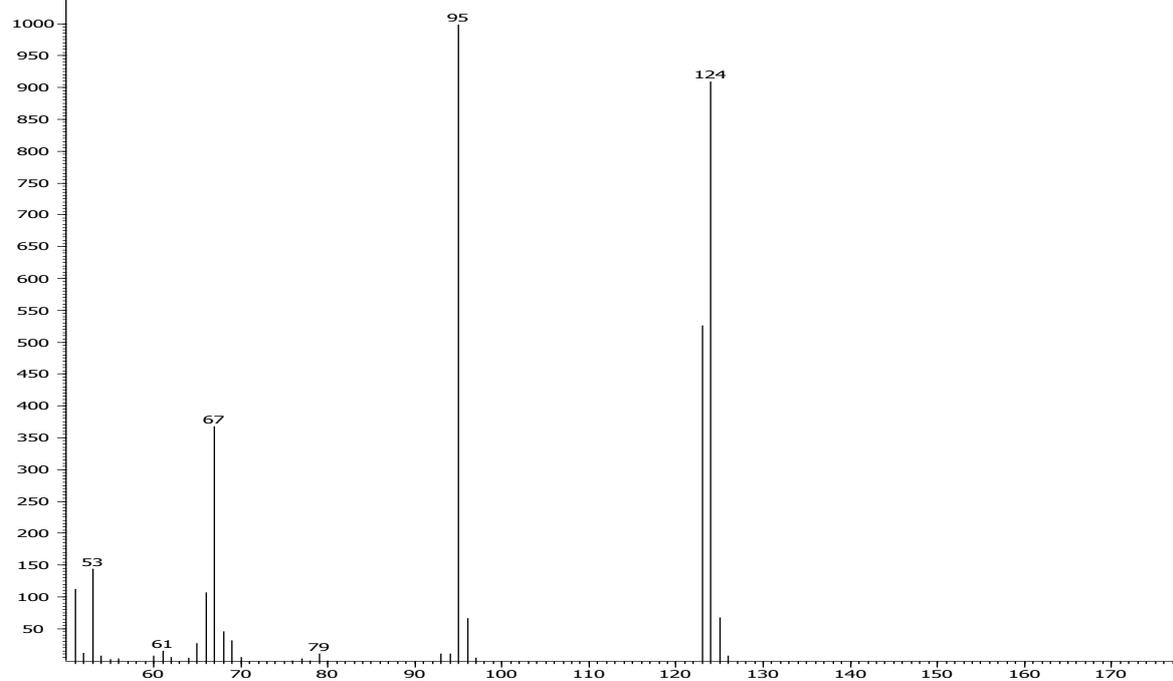


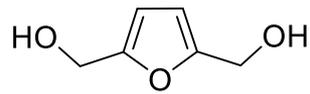
IA-01-C4, IBX
 CDCl₃
 1H
 Mayo/2013



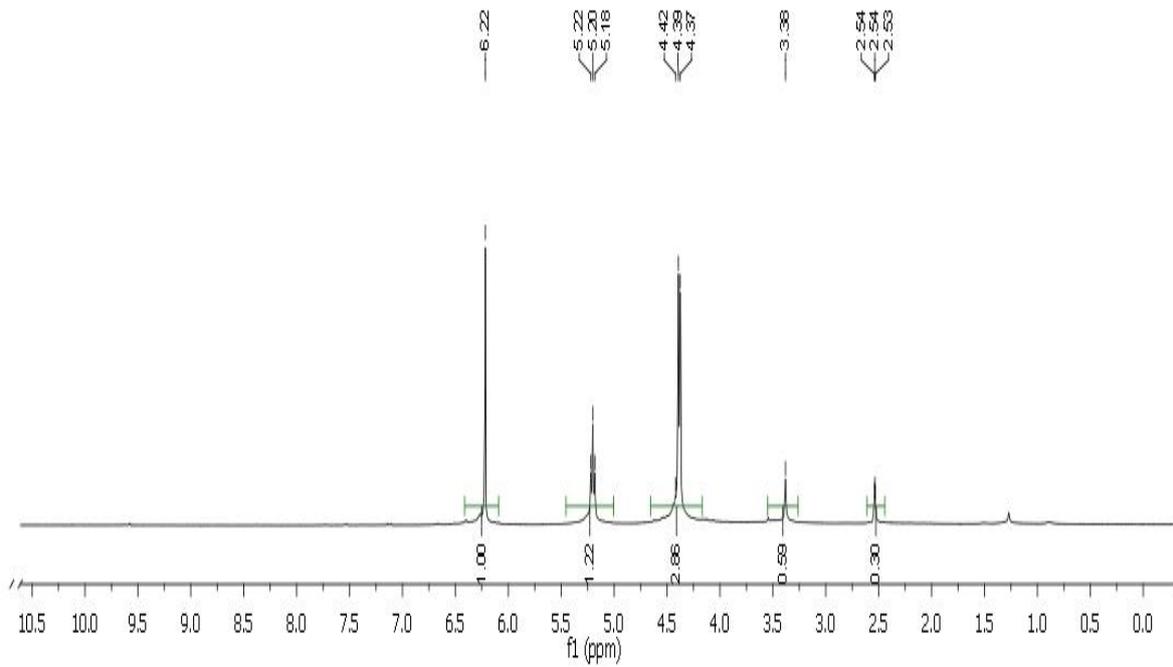
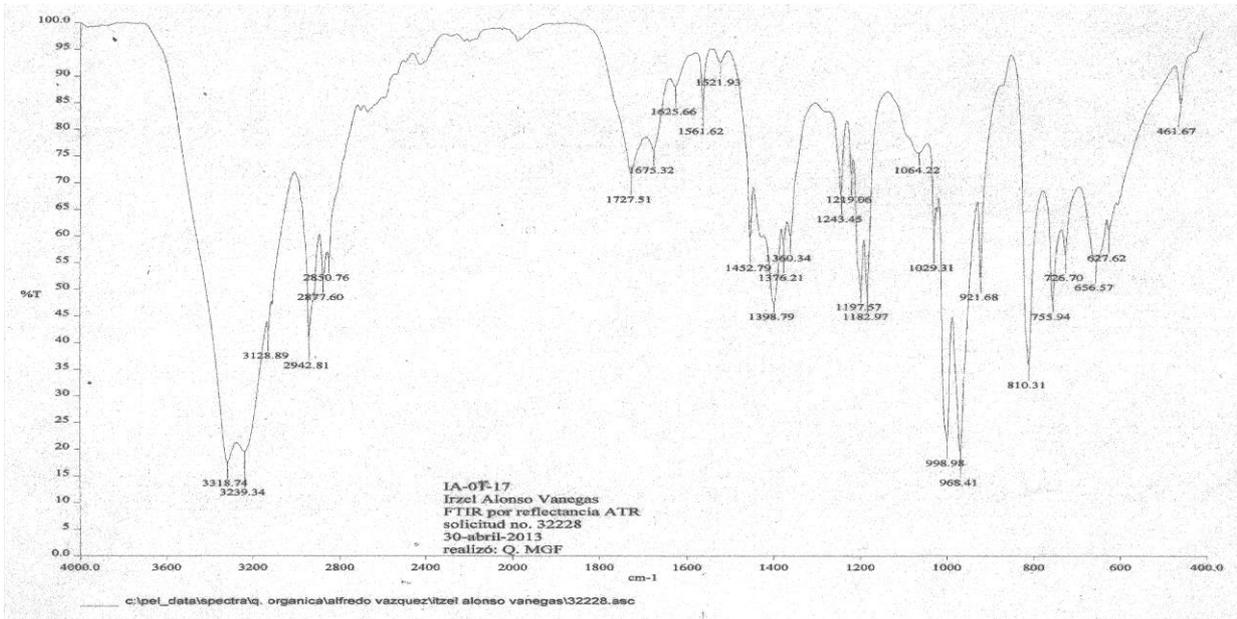


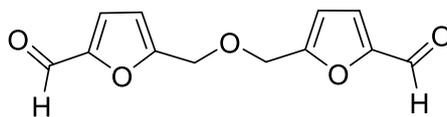
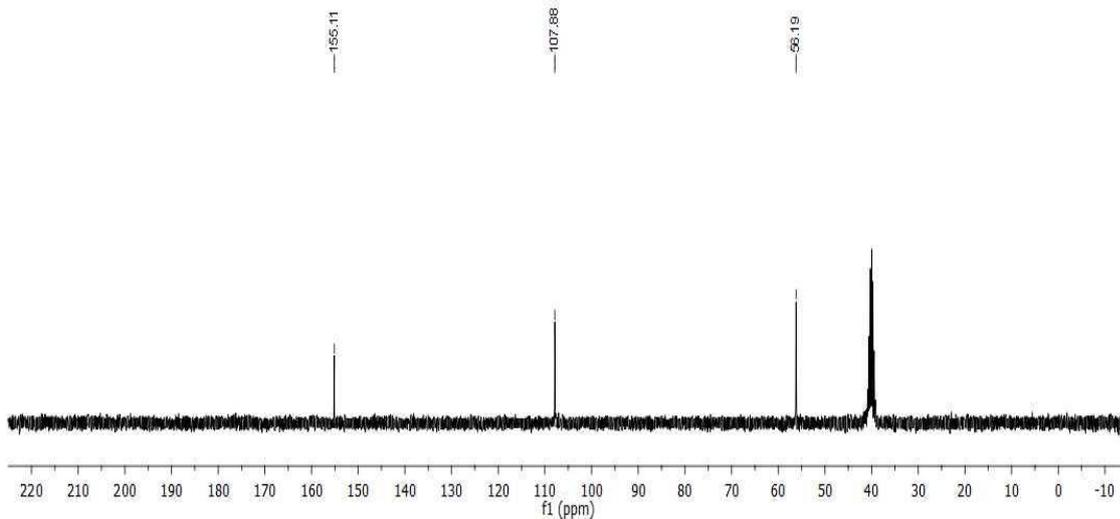
Peak True - sample "OT9736-IA-01-63:2", peak 1, at 280.144 s



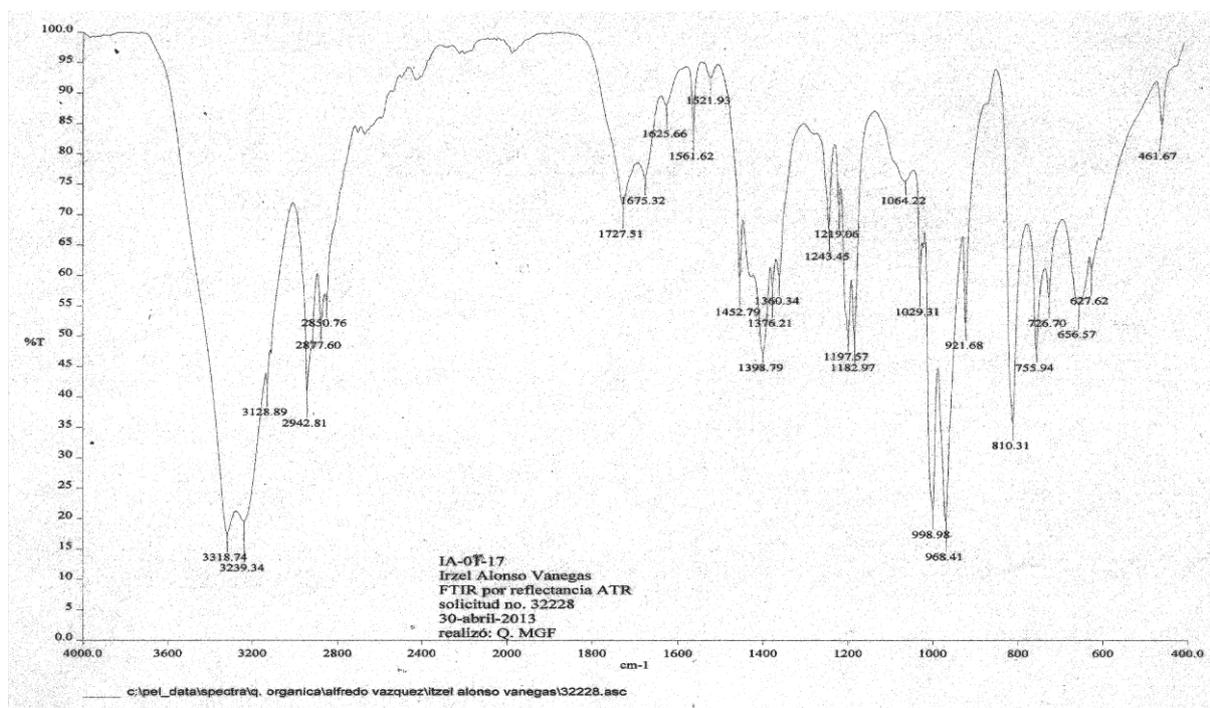


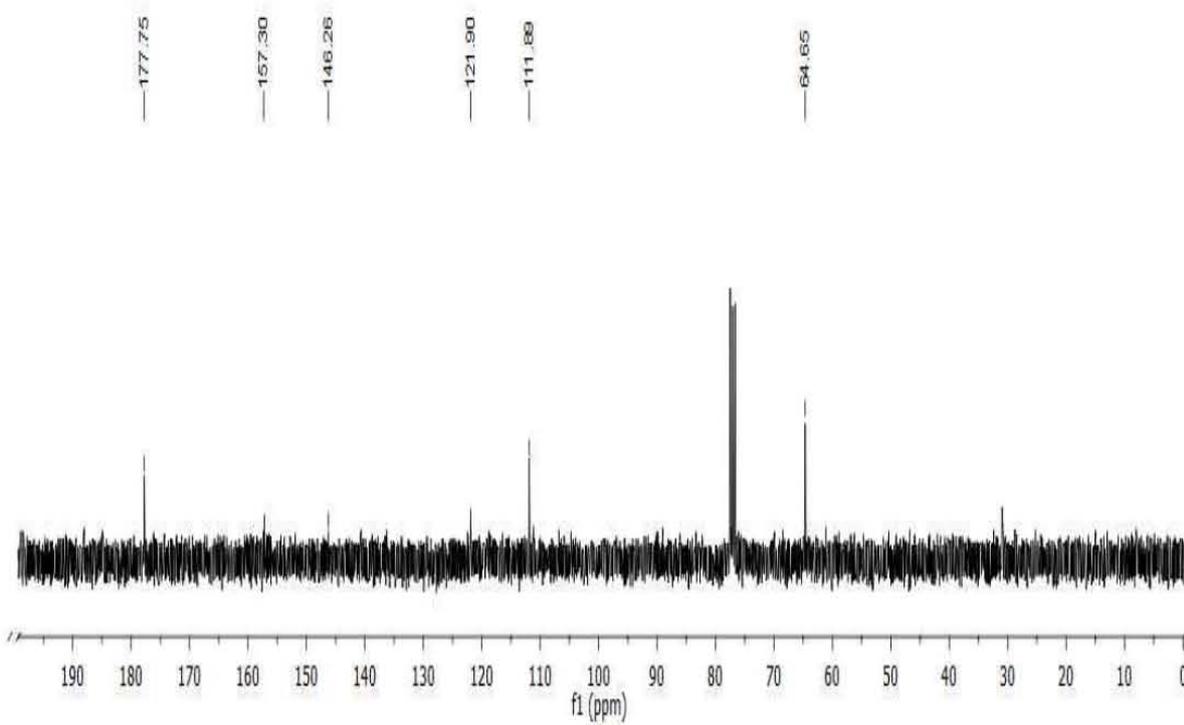
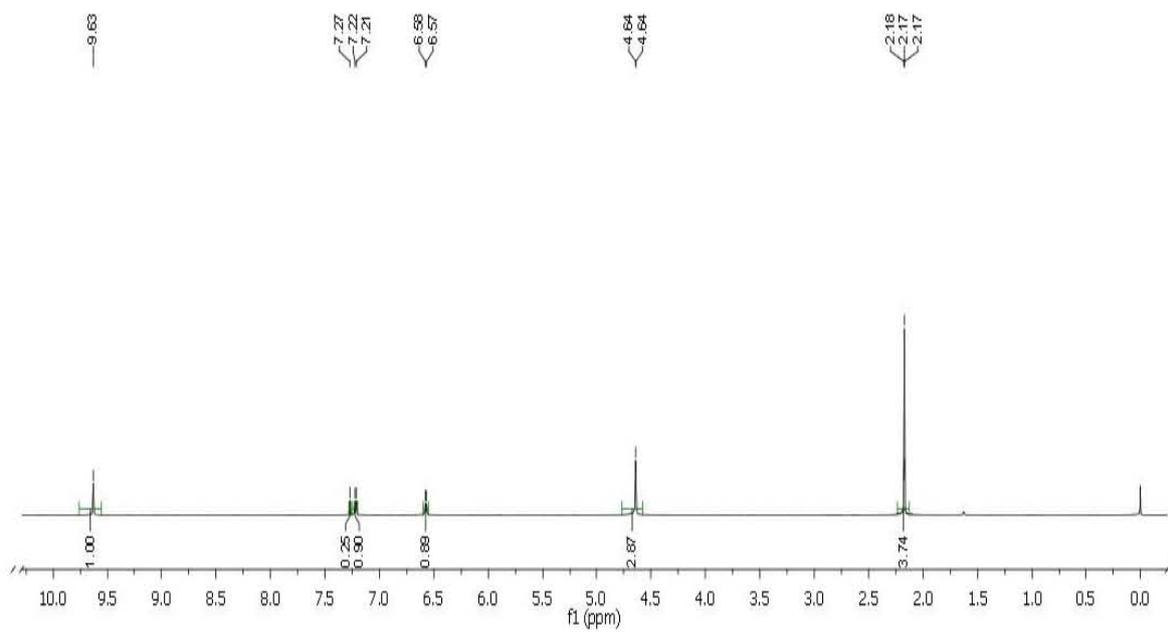
80

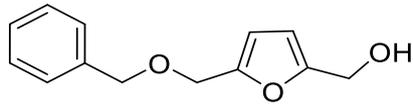




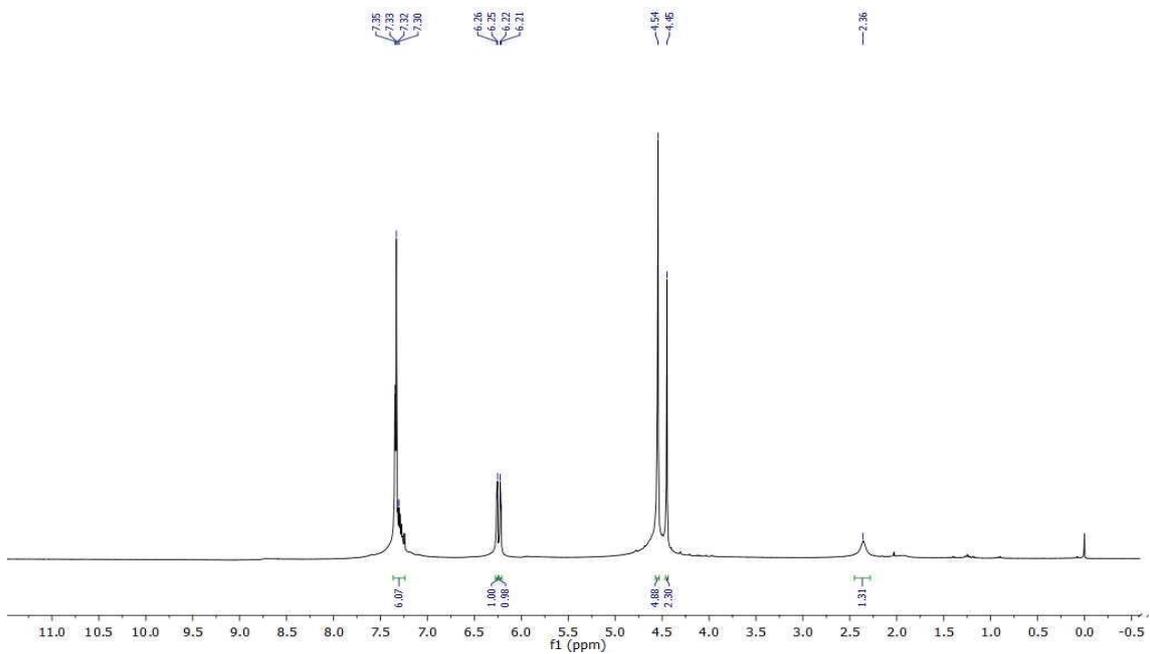
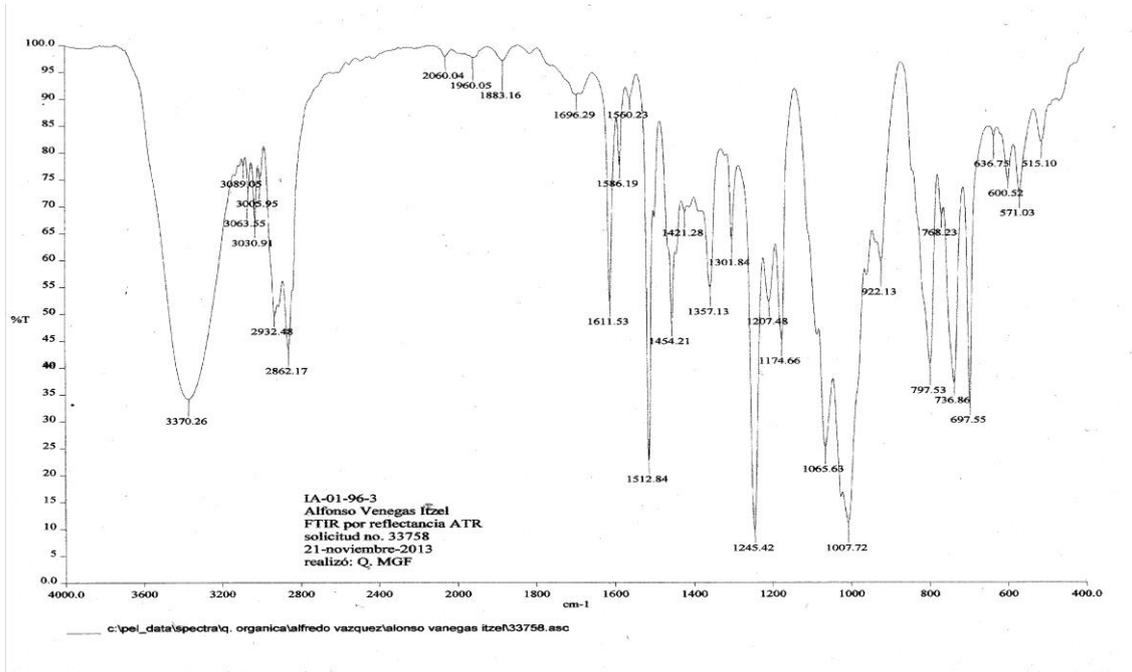
106

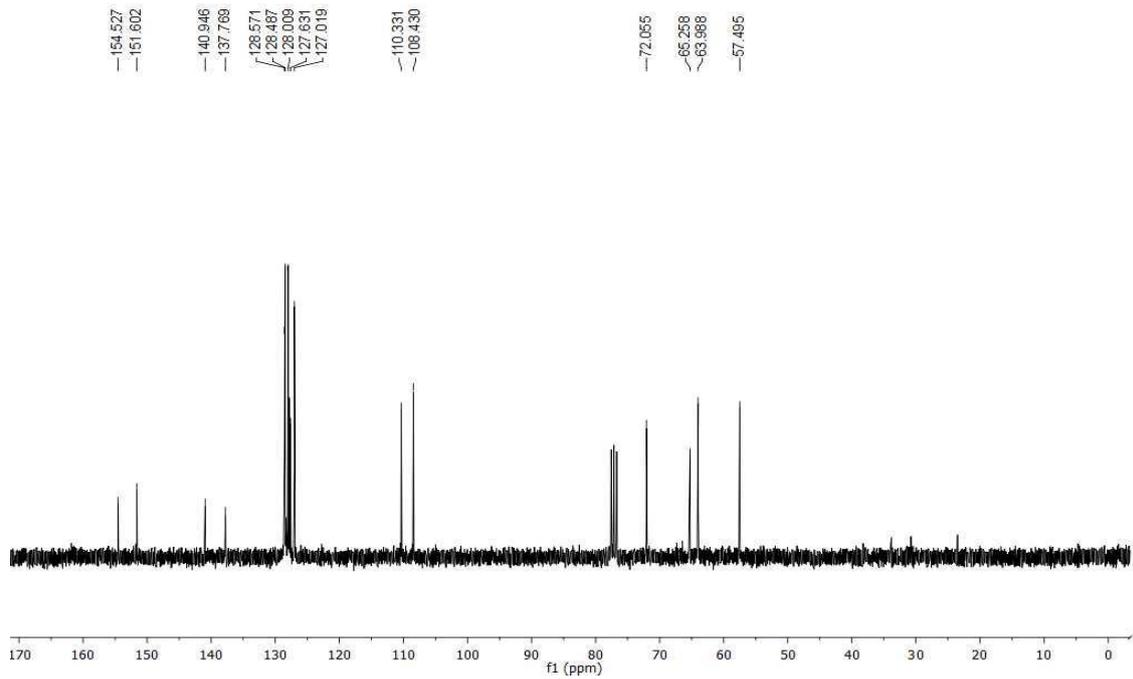






130





D:\Xcalibur\data\USAND\OT9739_1_1

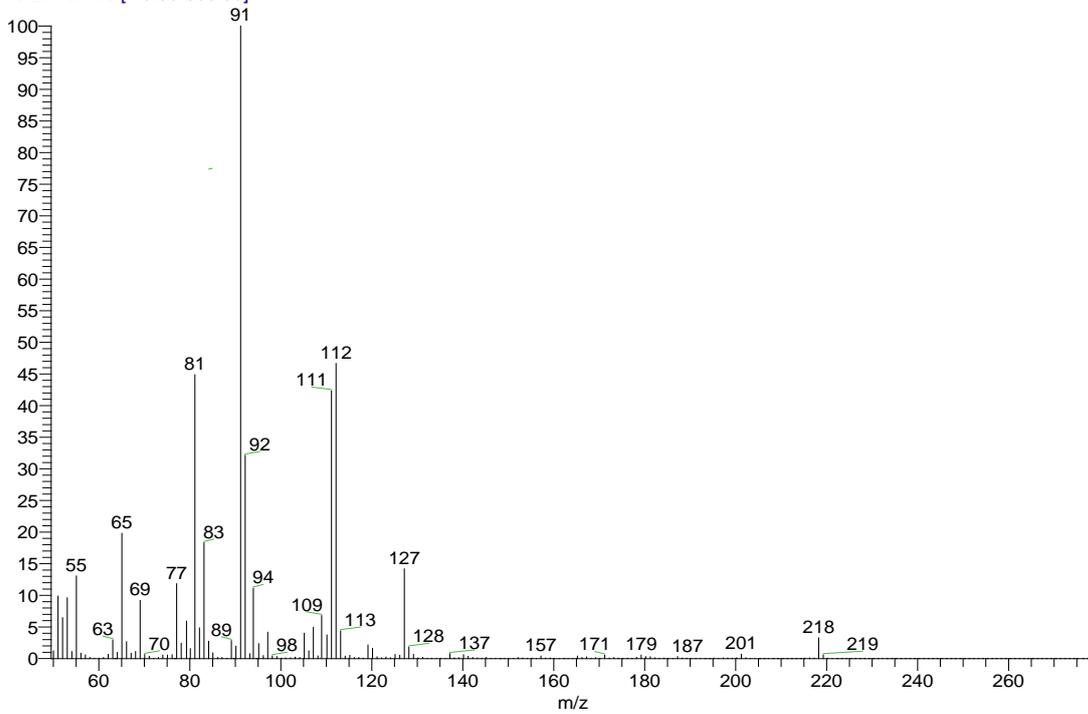
1/31/2014 10:33:29 AM

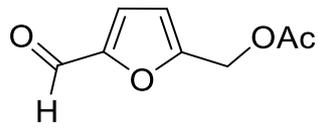
IA-01-91-3

szComment

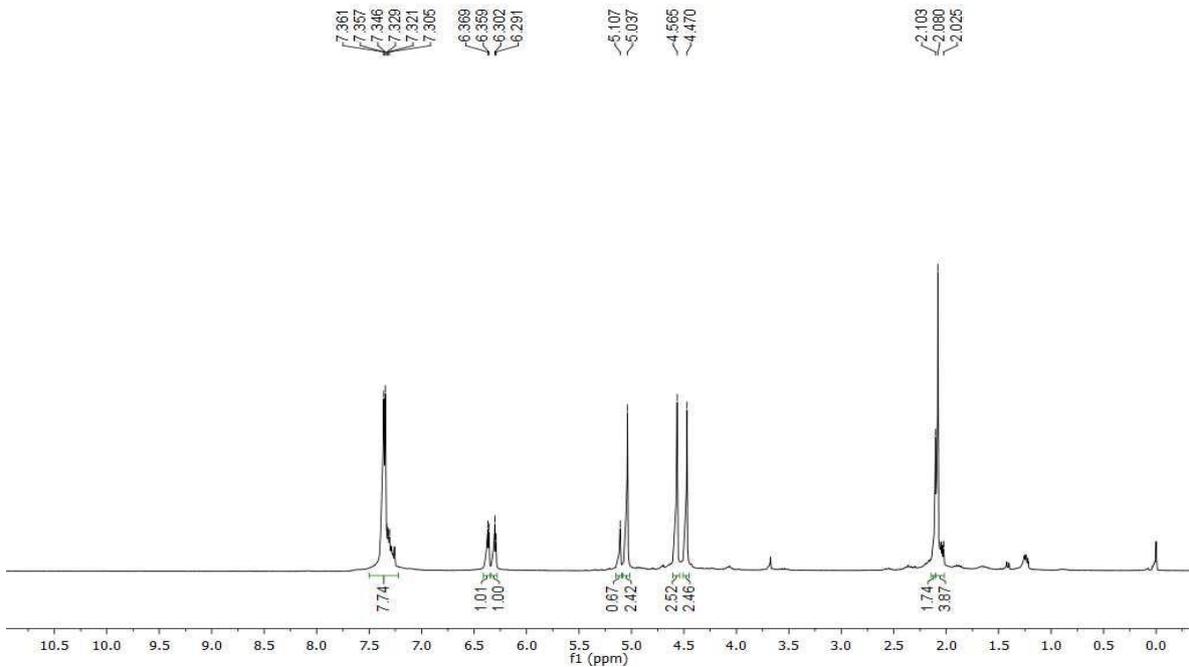
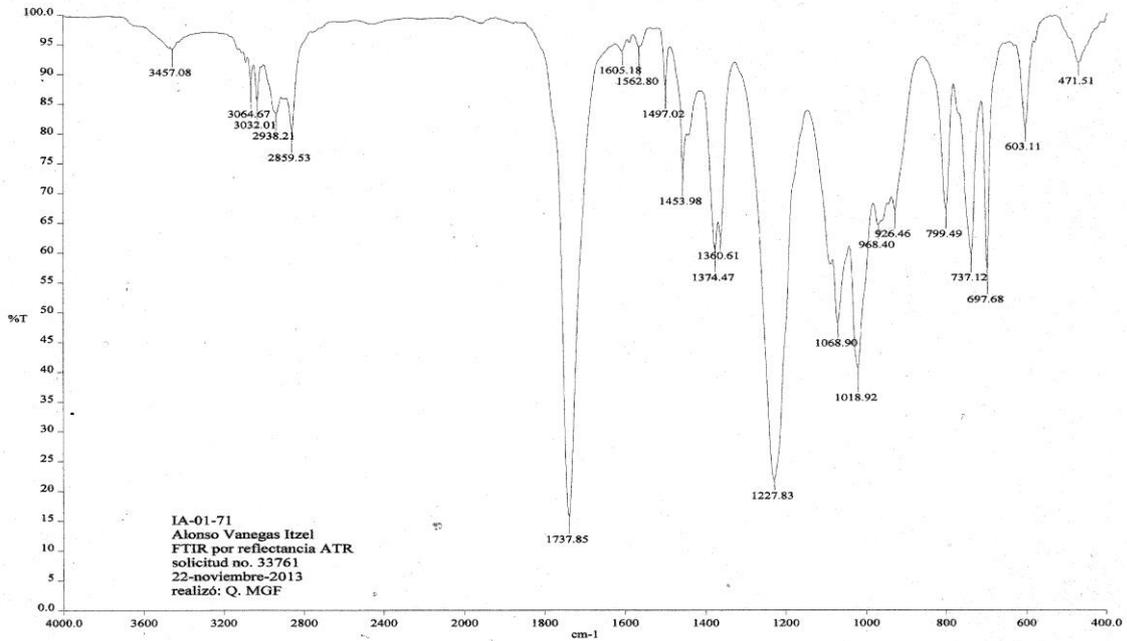
OT9739_1_1 #7-9 RT: 0.65-0.86 AV: 3 NL: 2.65E7

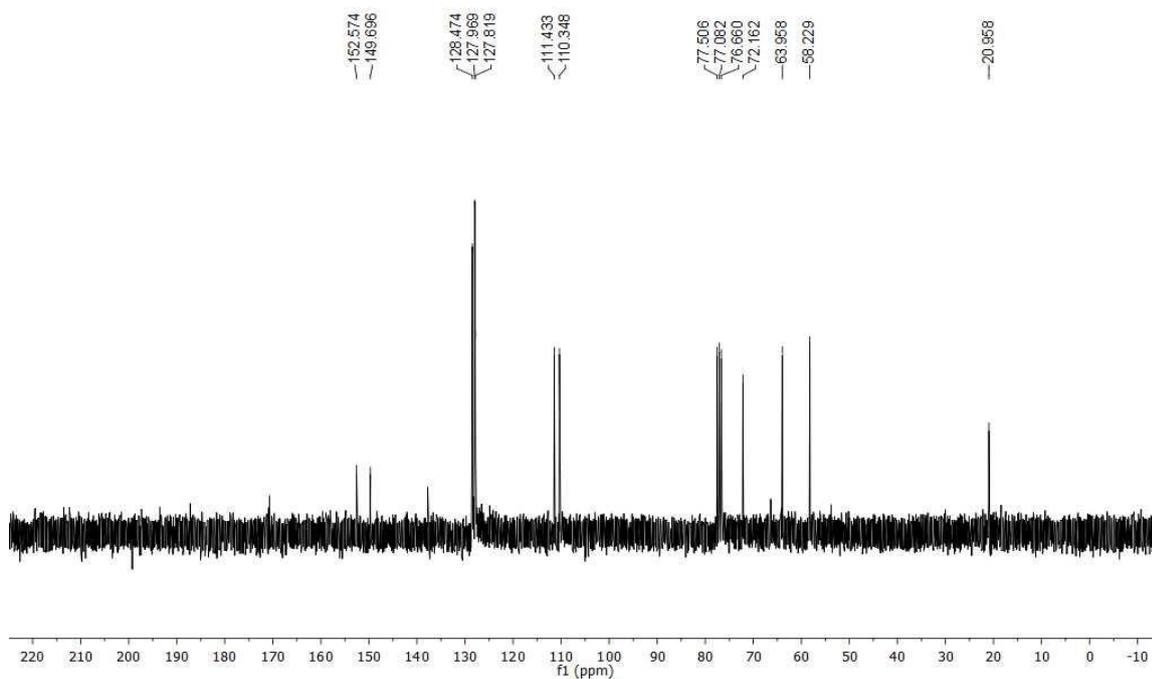
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]



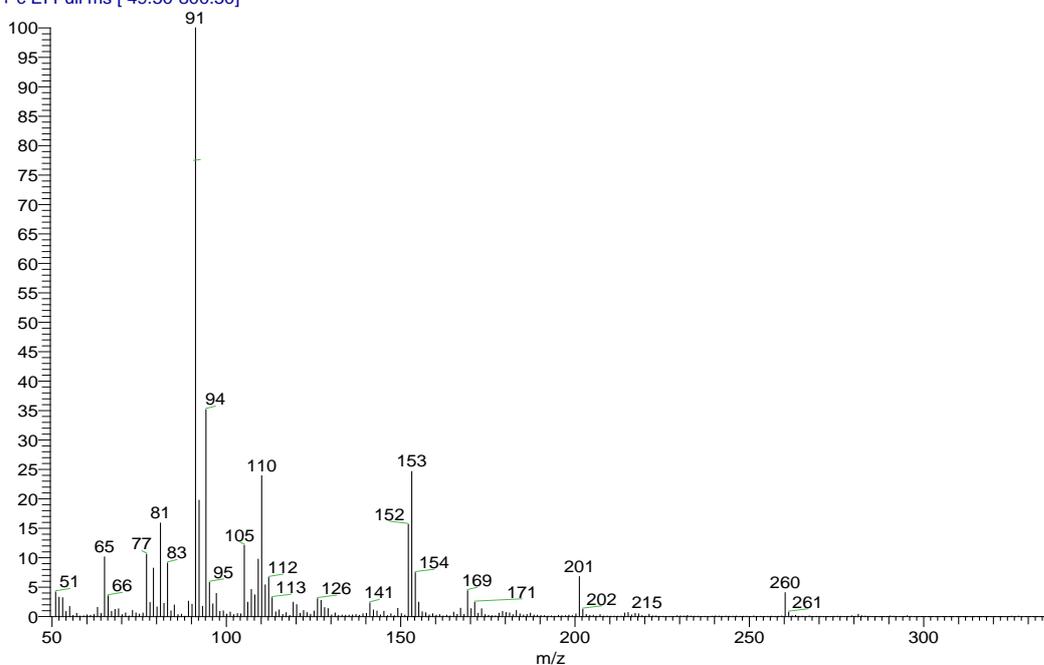


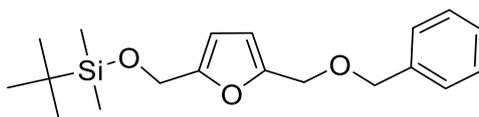
124



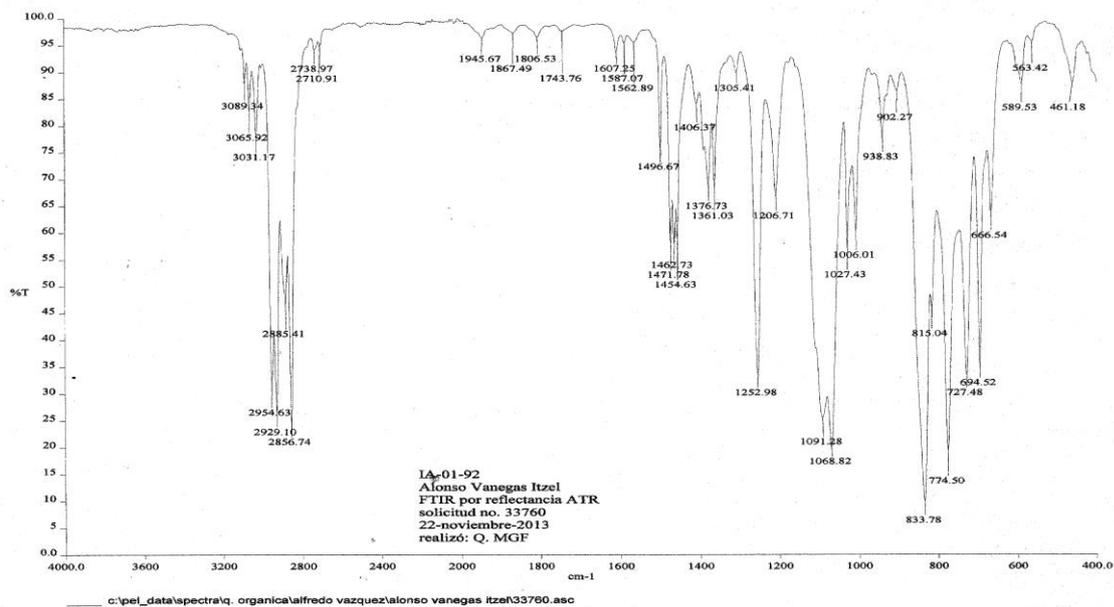


D:\Xcalibur\data\USAND\OT9742_1__1 1/31/2014 11:08:43 AM IA-01-71
 szComment
 OT9742_1__1 #6-7 RT: 0.53-0.63 AV: 2 NL: 6.76E6
 T: + c EI Full ms [49.50-800.50]

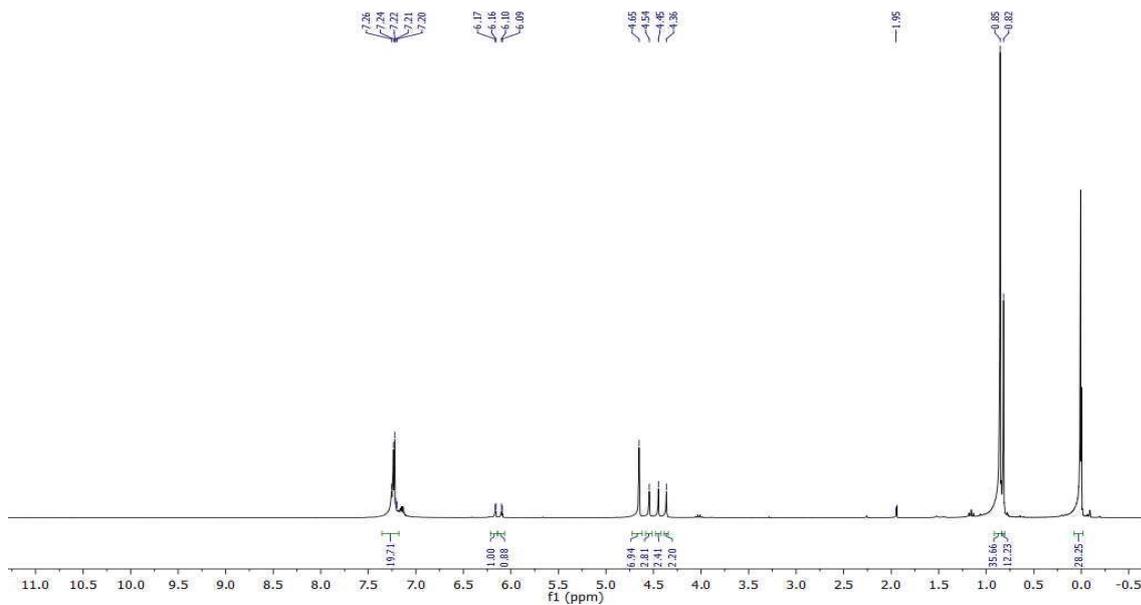


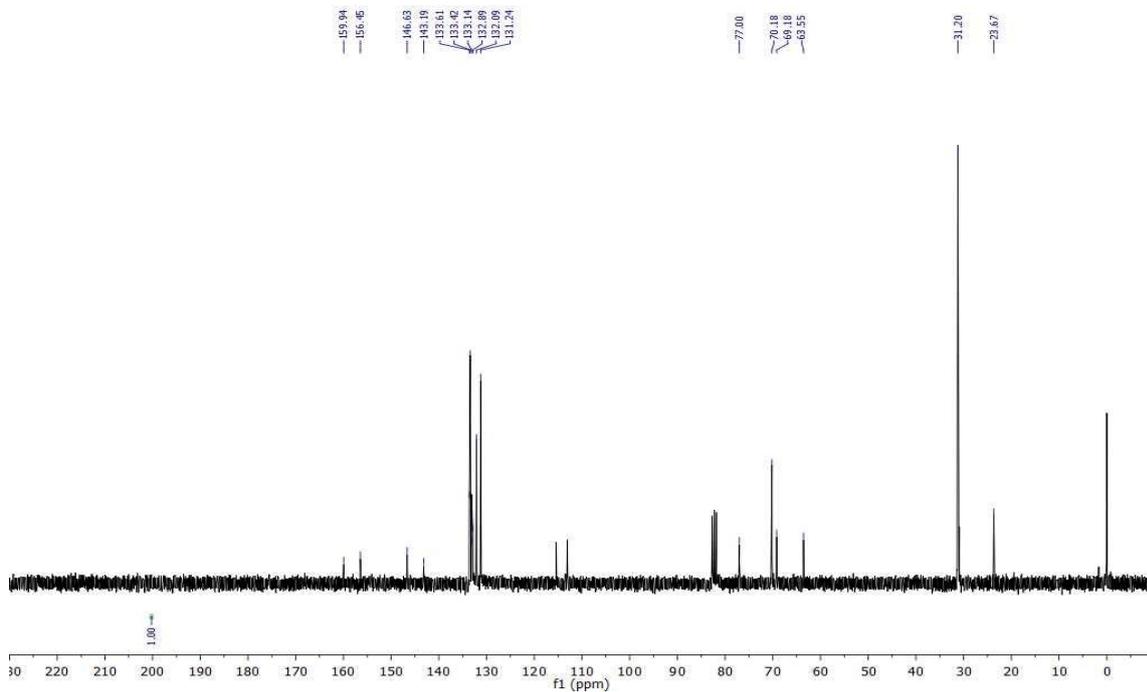


129



IA-01-92-01
CDCI3
1H





D:\Xcalibur\data\USAND\OT9741_1__1

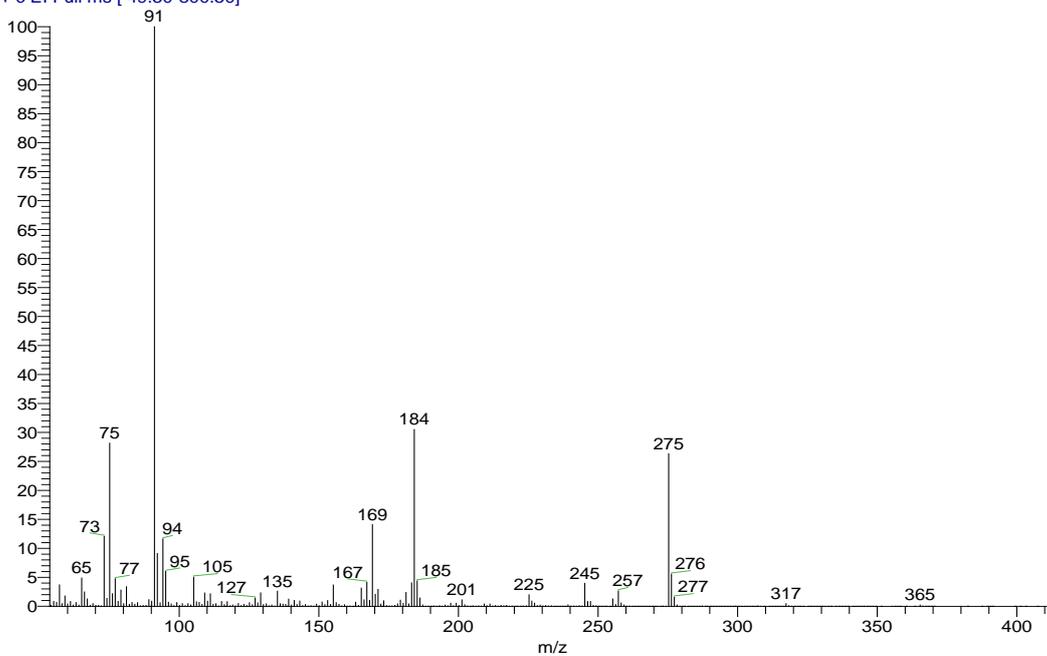
1/31/2014 10:59:39 AM

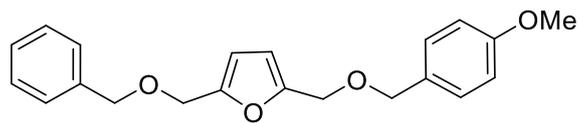
IA-01-92

szComment

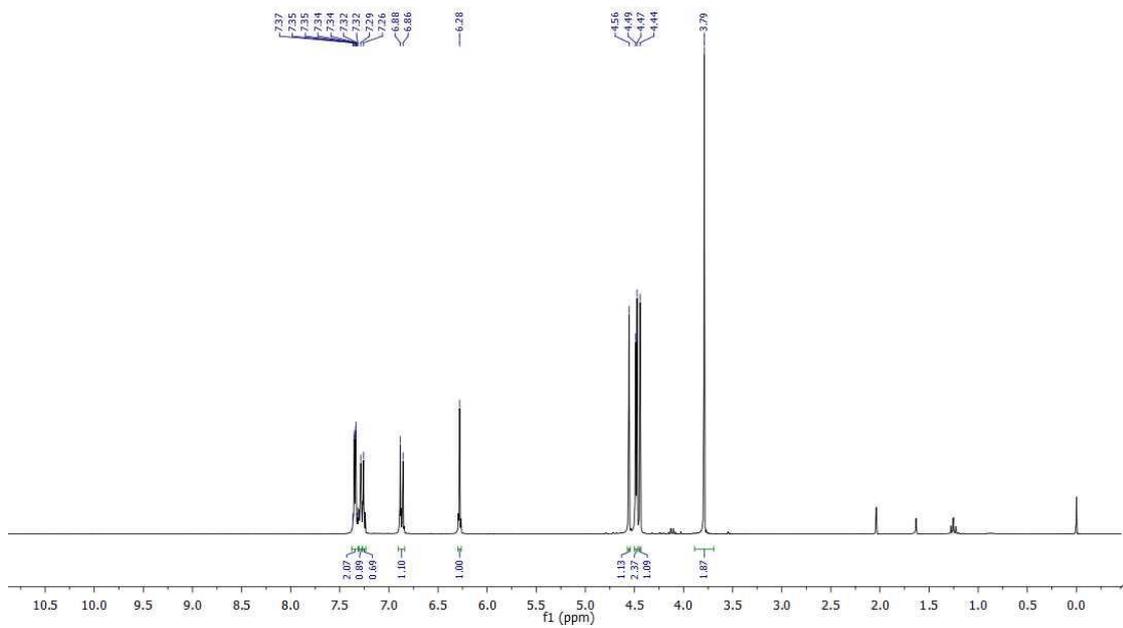
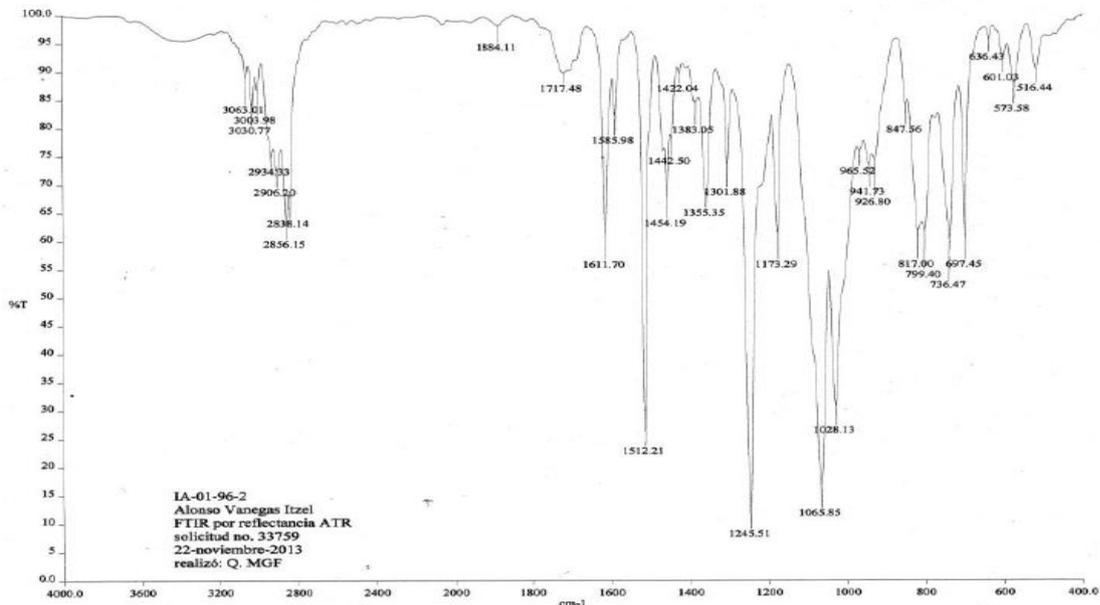
OT9741_1__1 #5-7 RT: 0.42-0.63 AV: 3 NL: 1.83E7

T: + c EI Full ms [49.50-800.50]

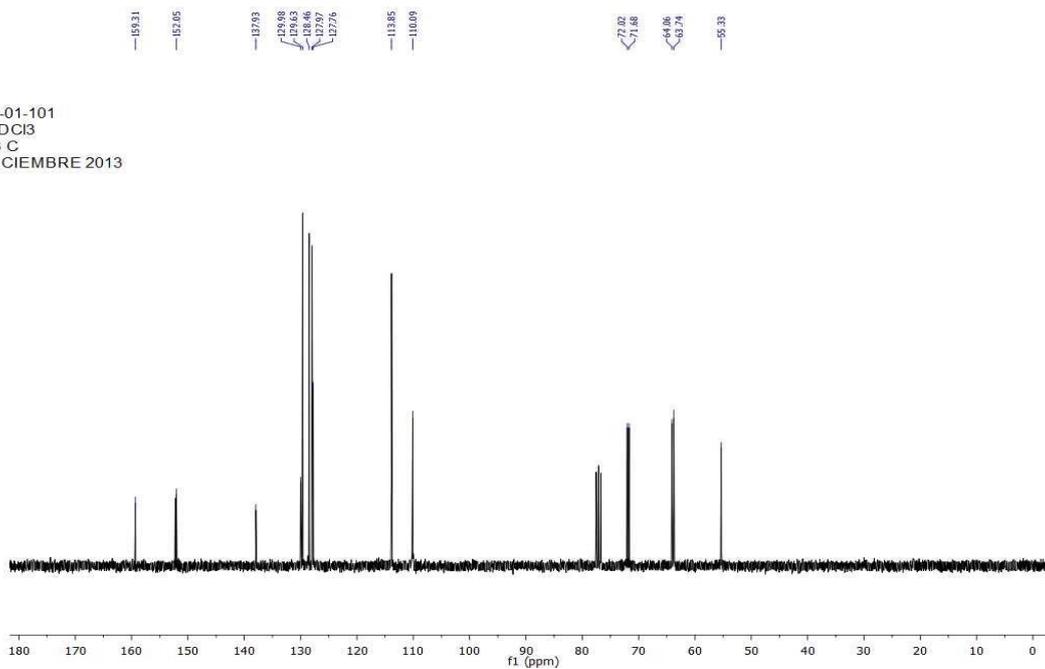




125



IA-01-101
CDCl3
13 C
DICIEMBRE 2013

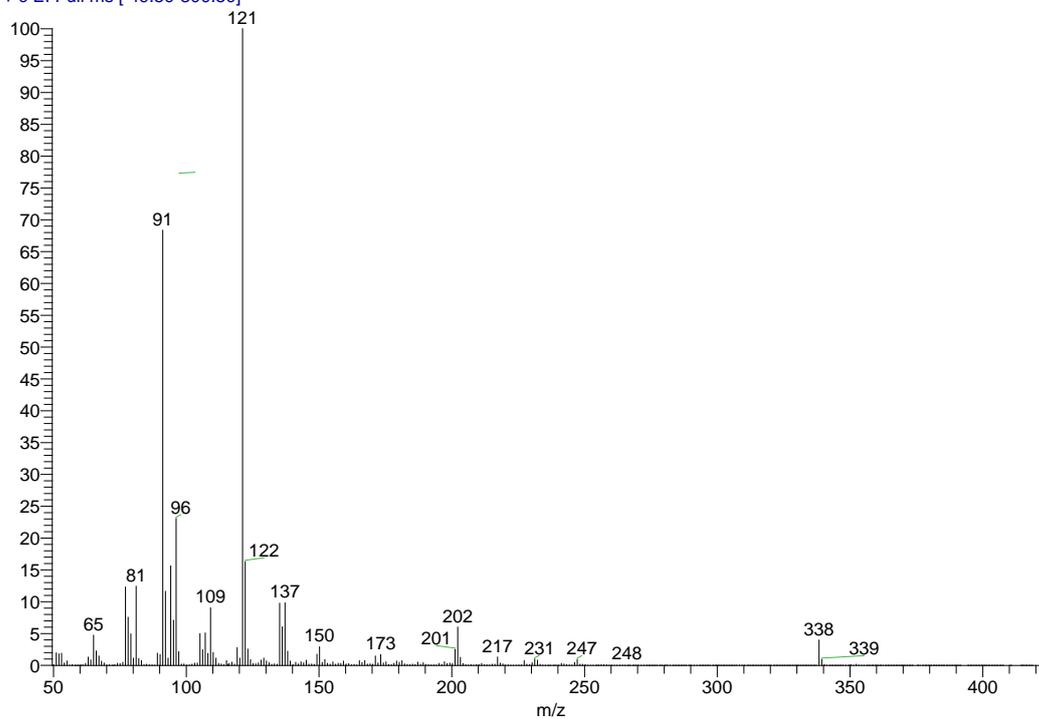


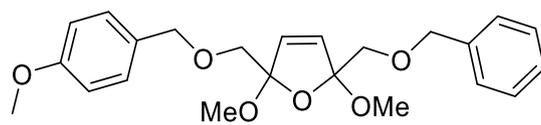
D:\Xcalibur\data\USAND\OT9743_1__1
szComment

1/31/2014 11:15:22 AM

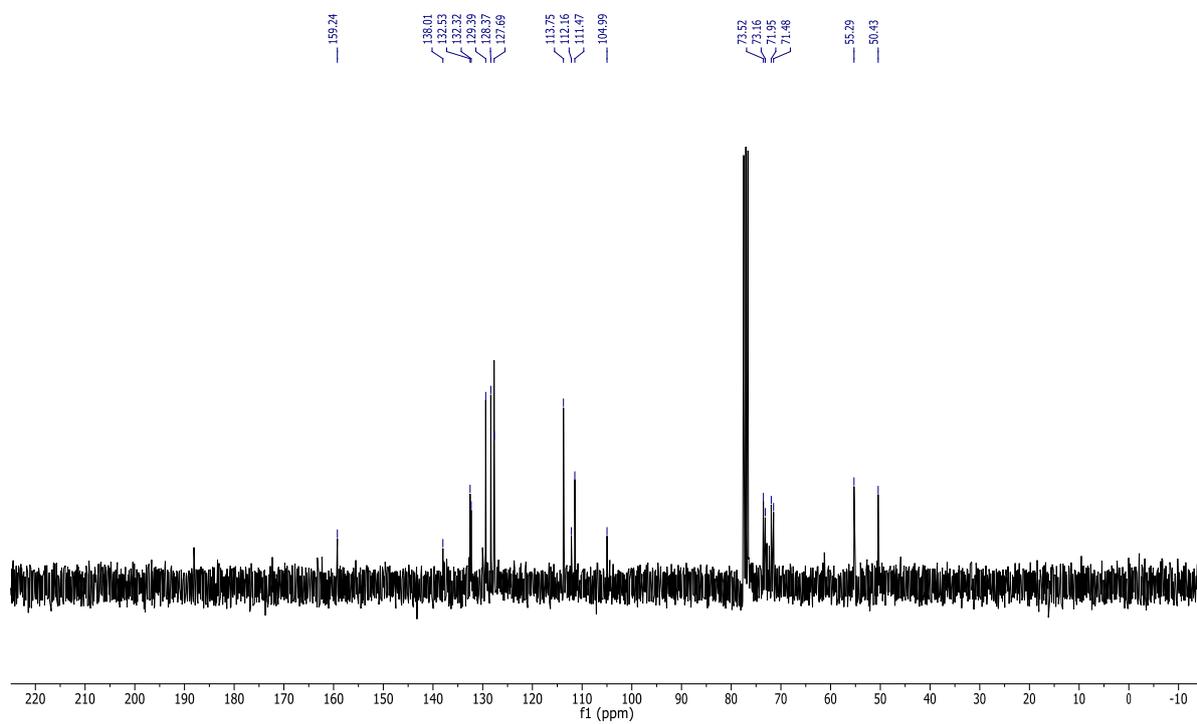
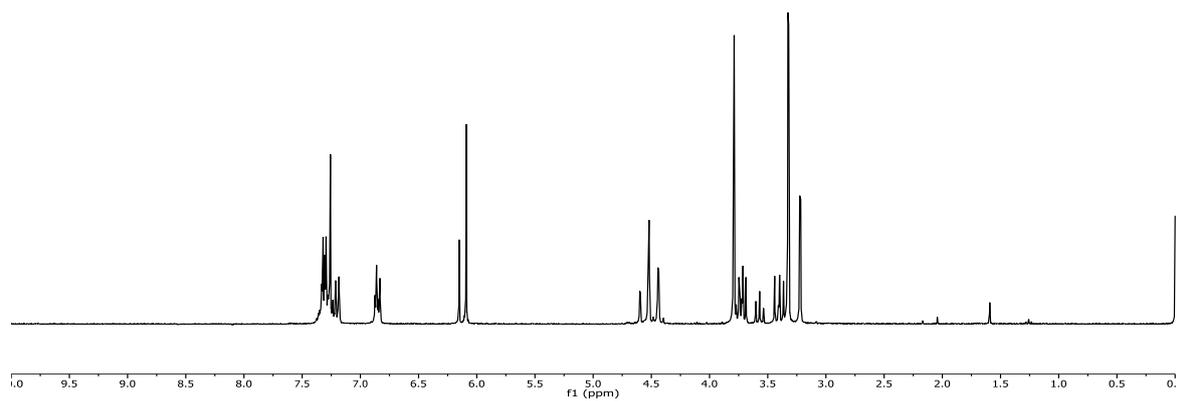
IA-01-96-2

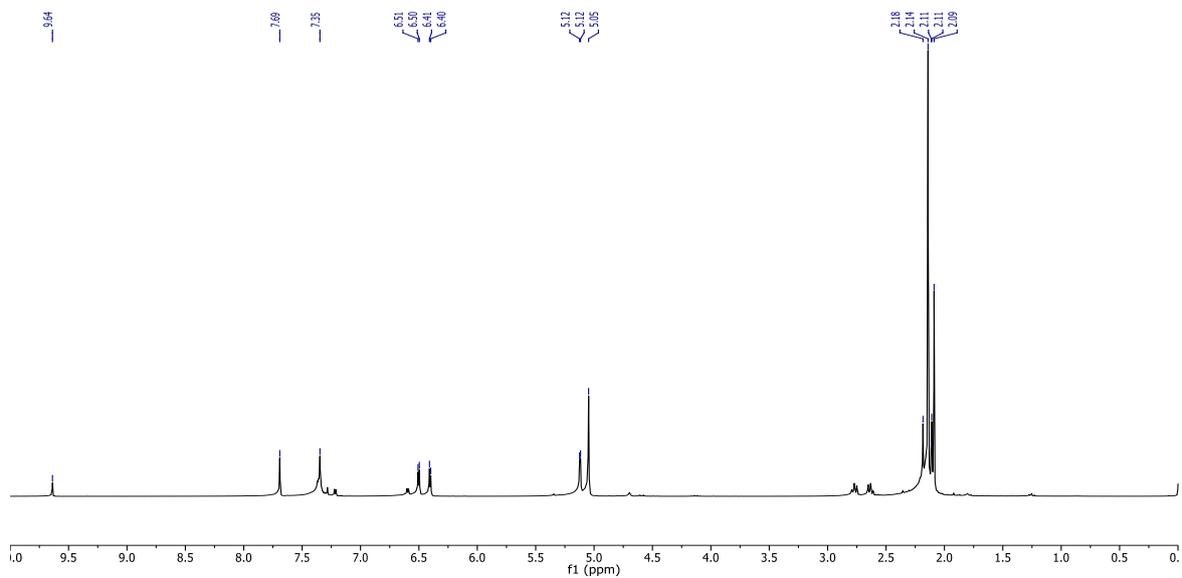
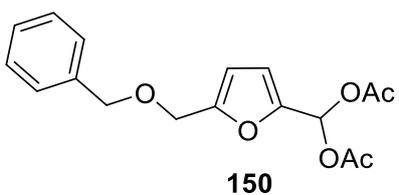
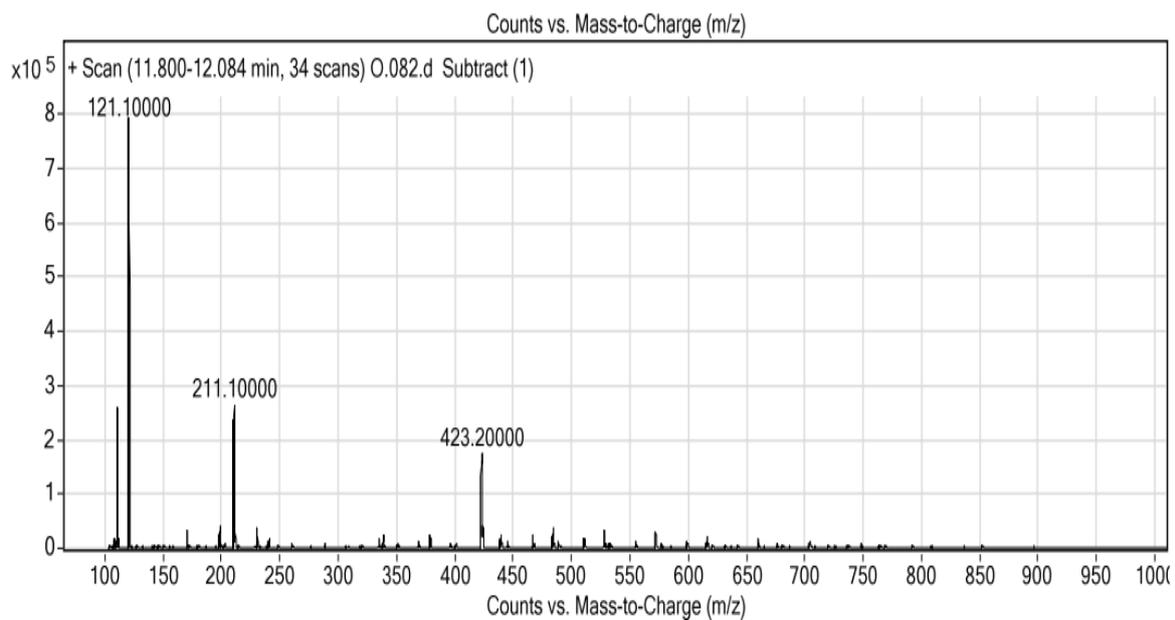
OT9743_1__1 #9-11 RT: 0.84-1.05 AV: 3 NL: 1.15E7
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]

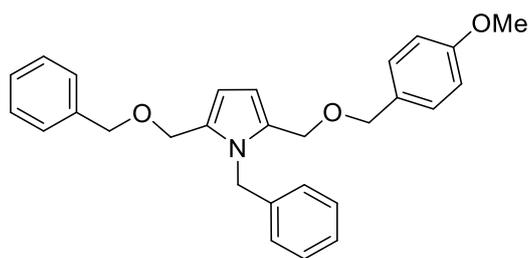
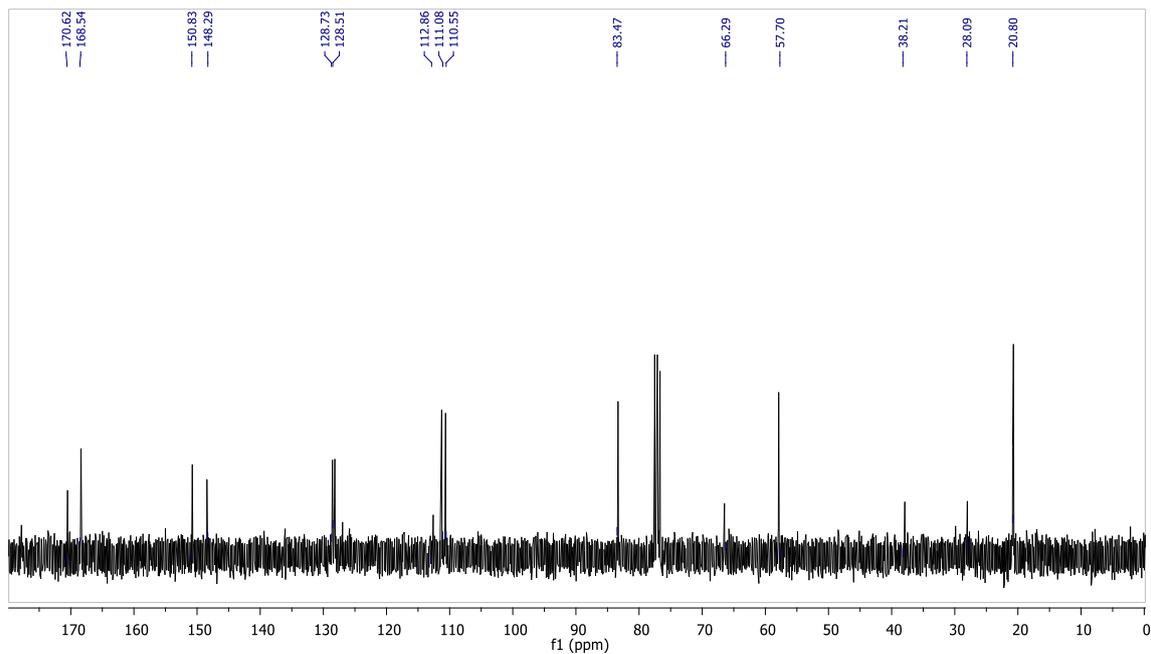




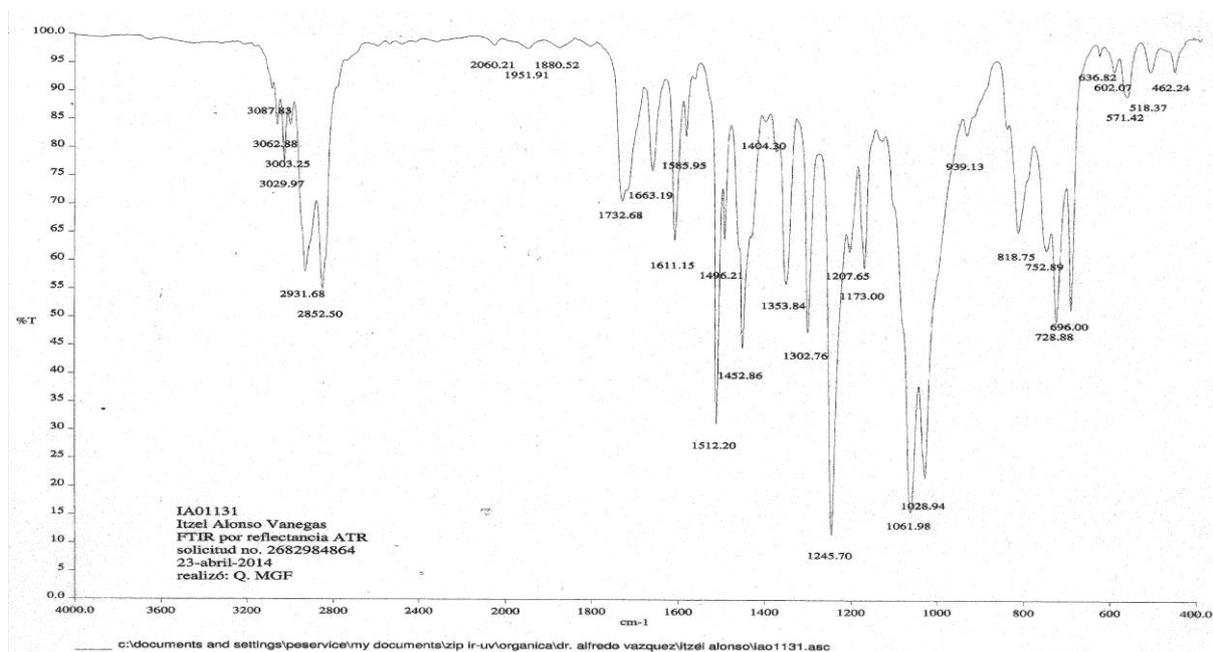
144

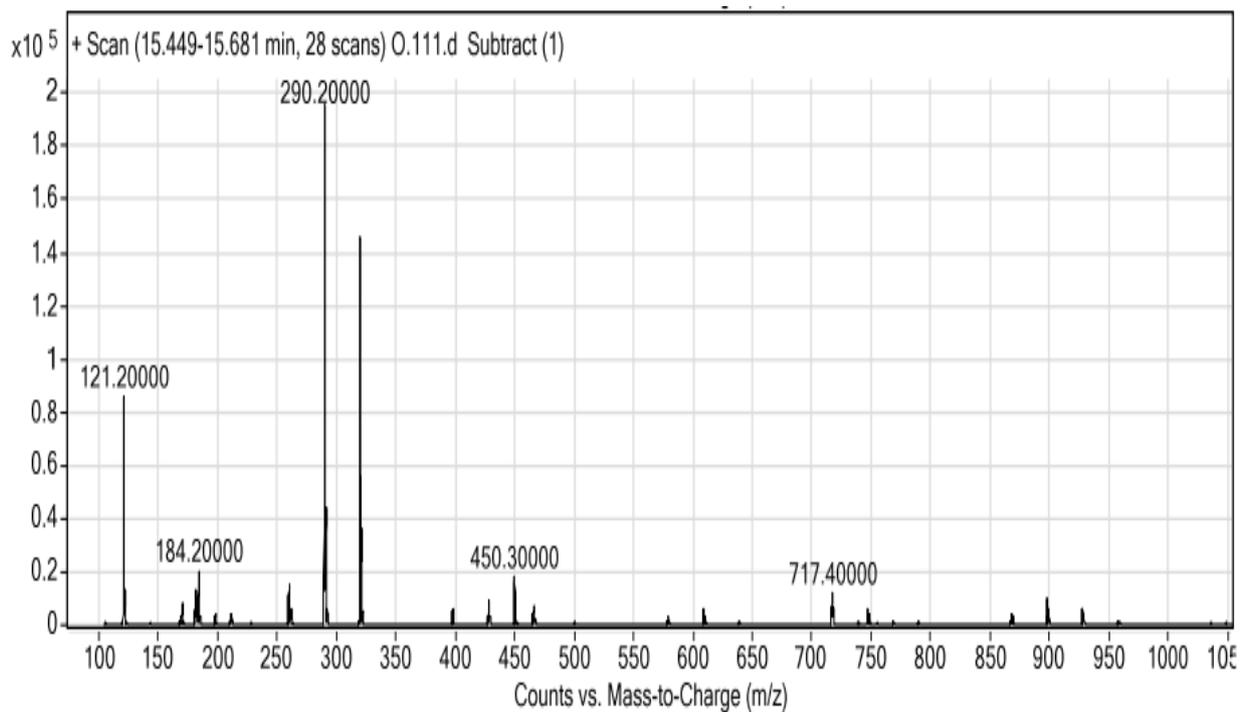
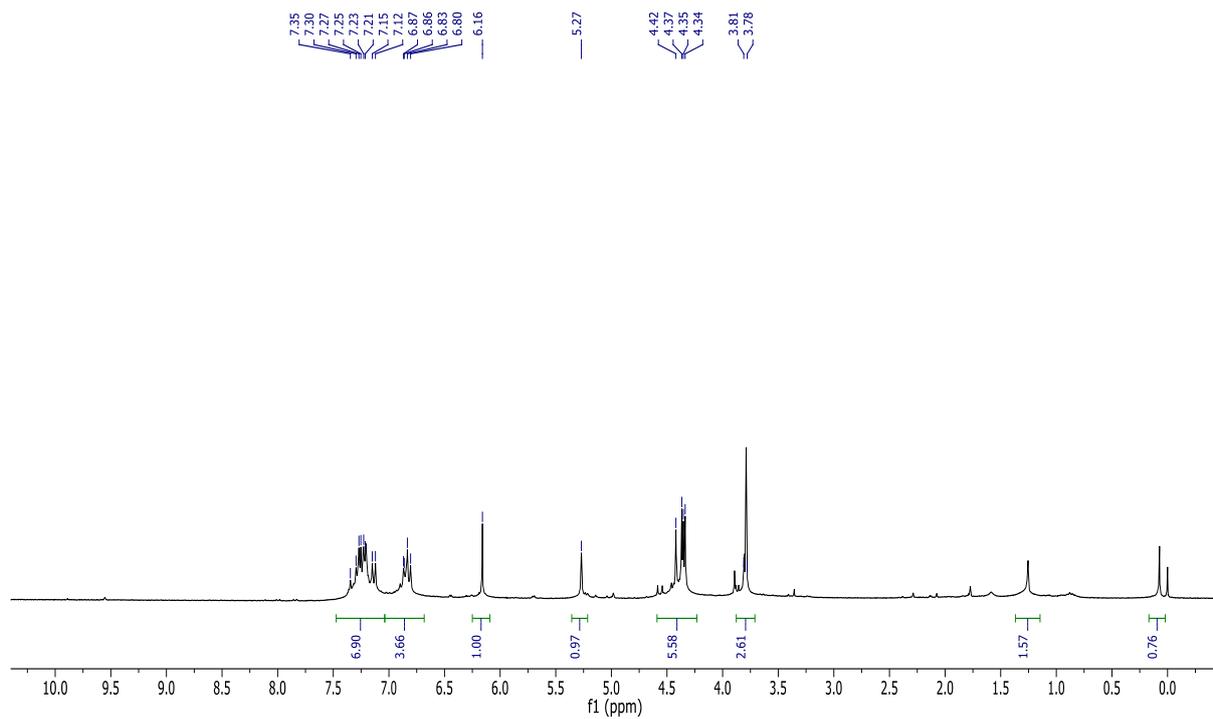


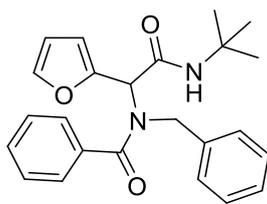




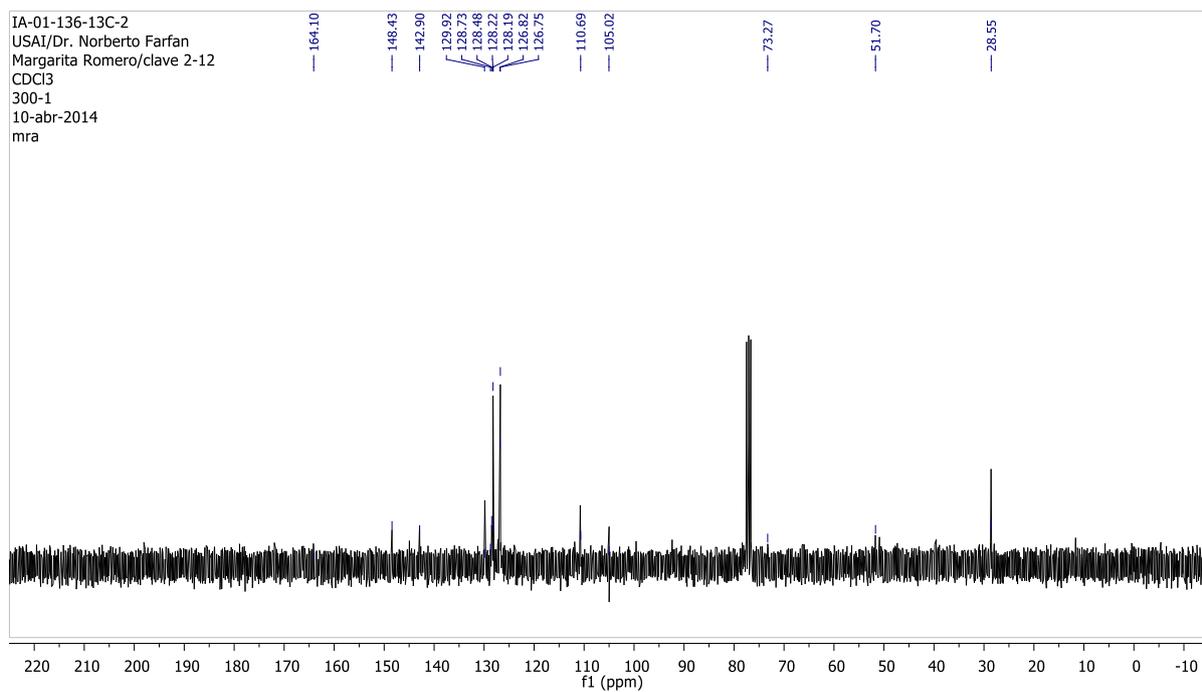
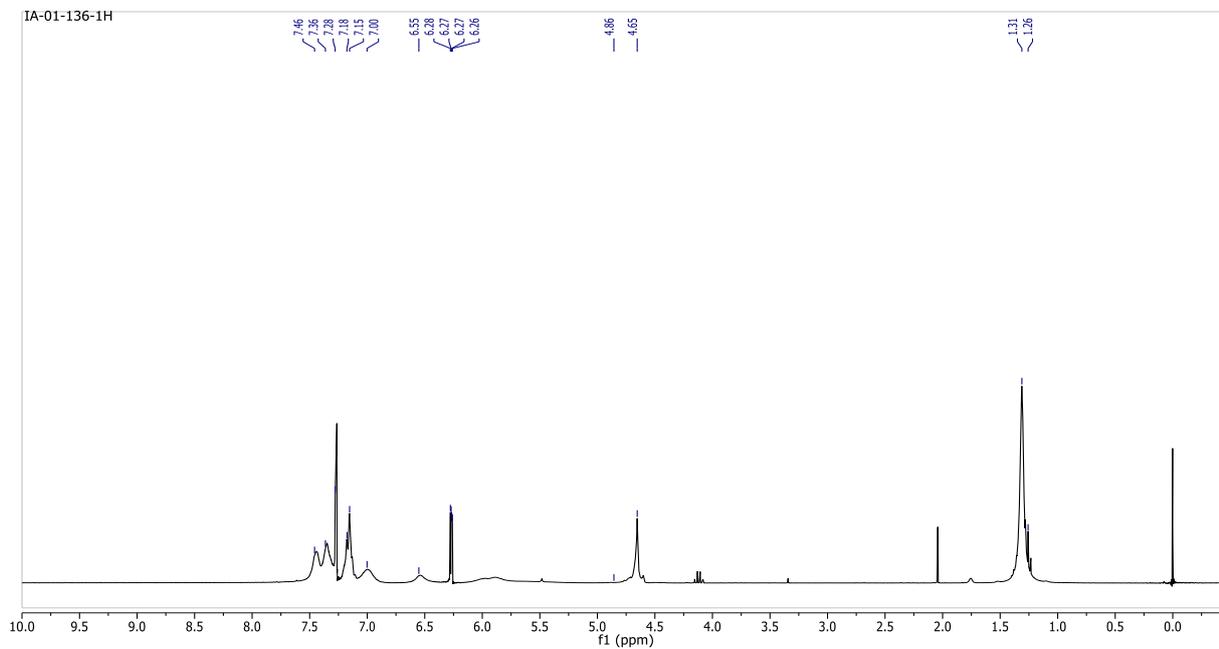
147

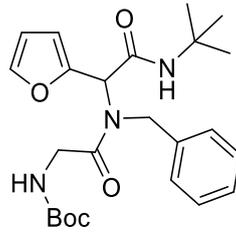




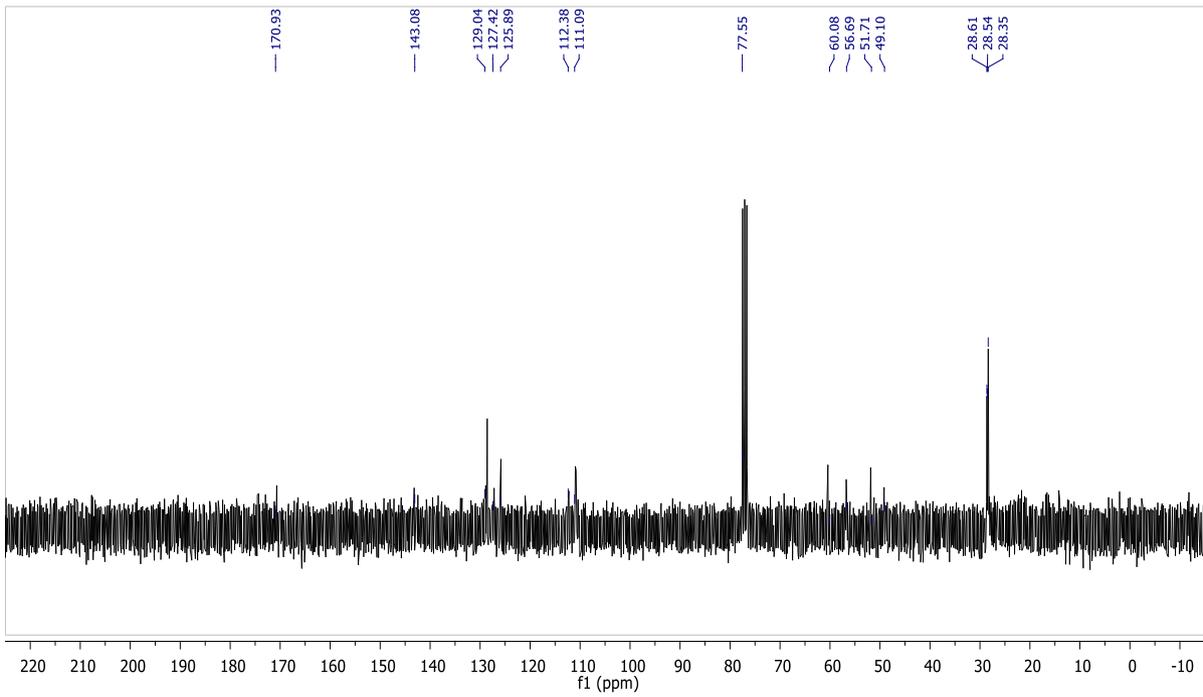
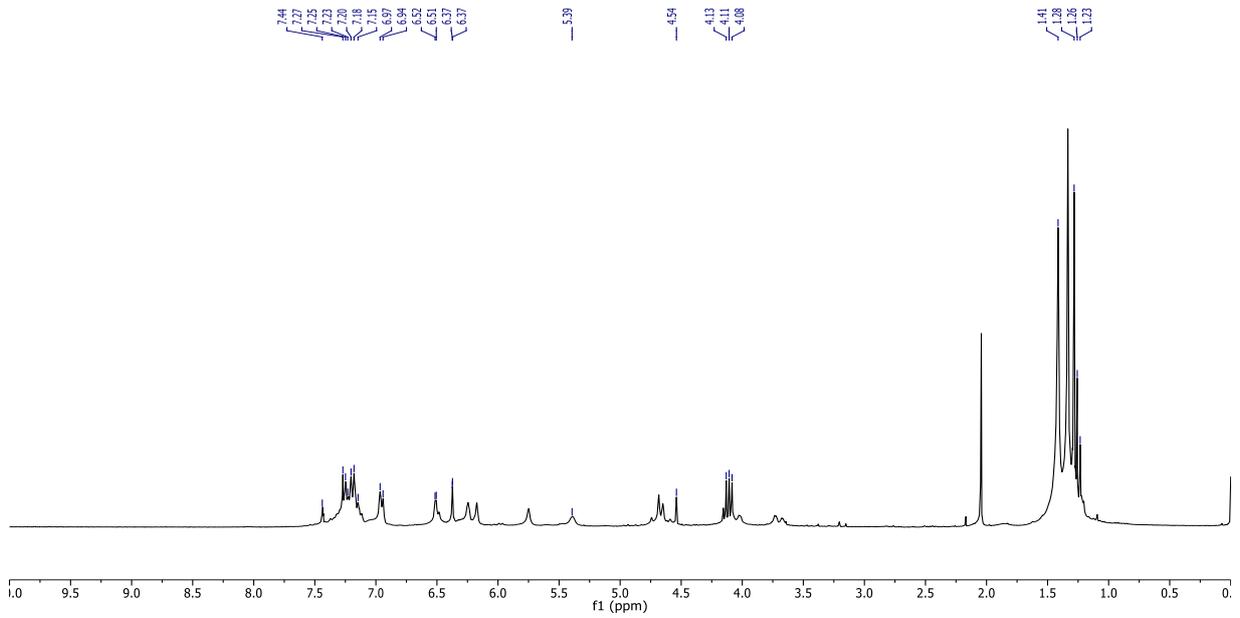


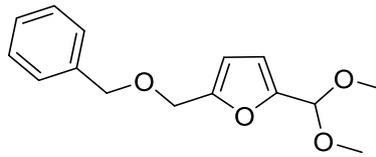
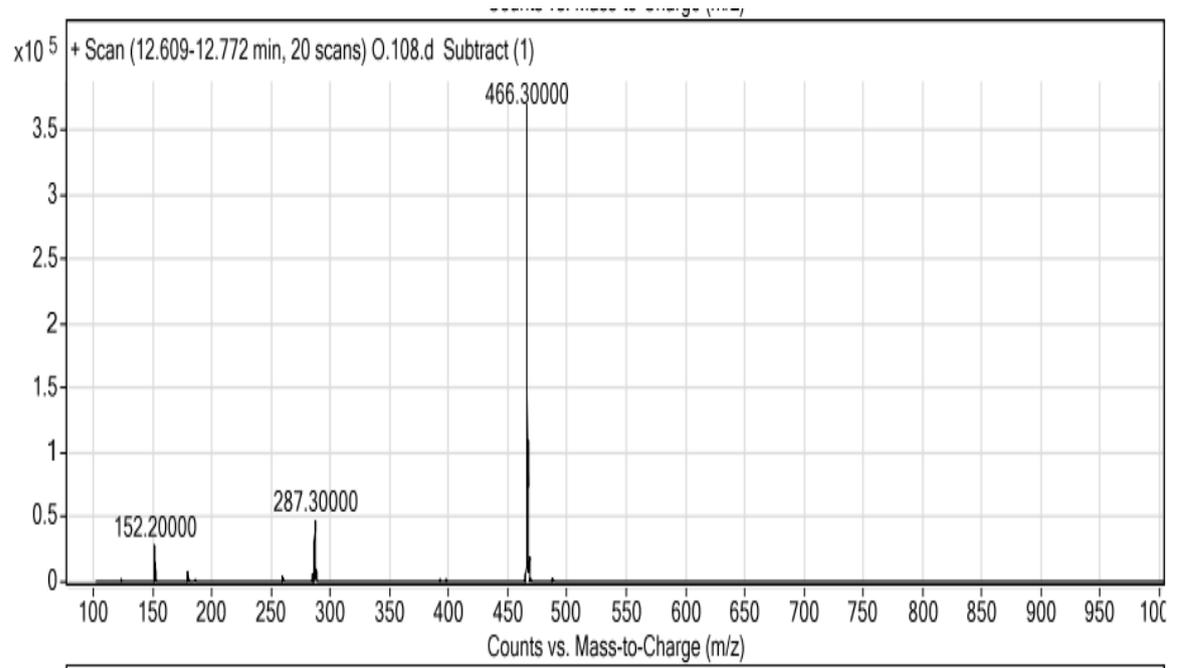
153



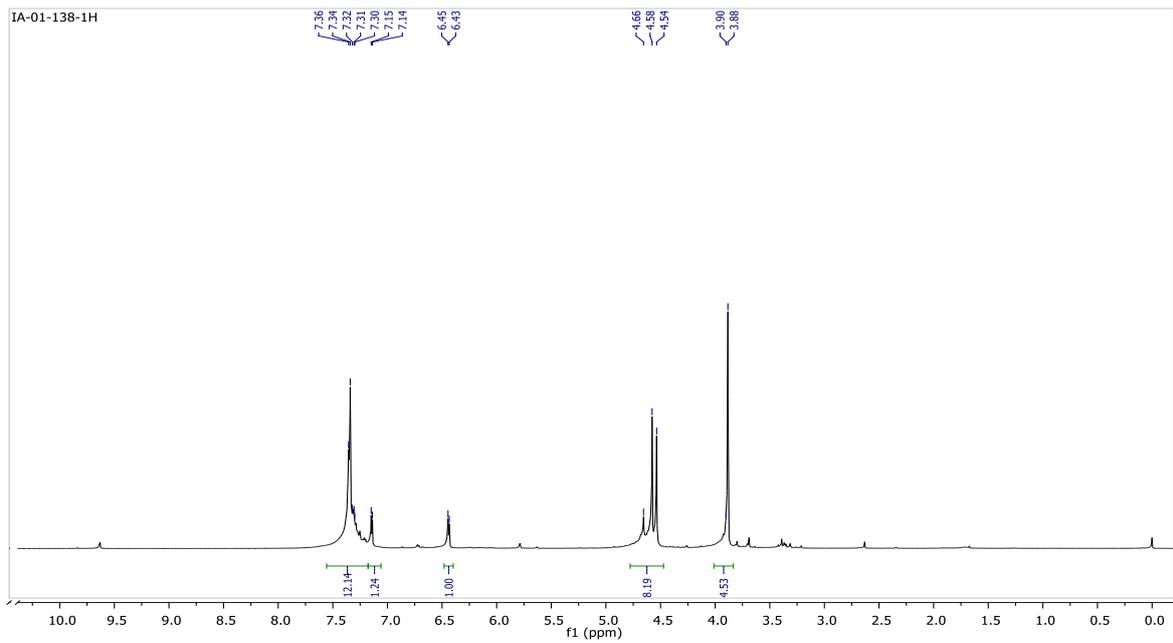


142

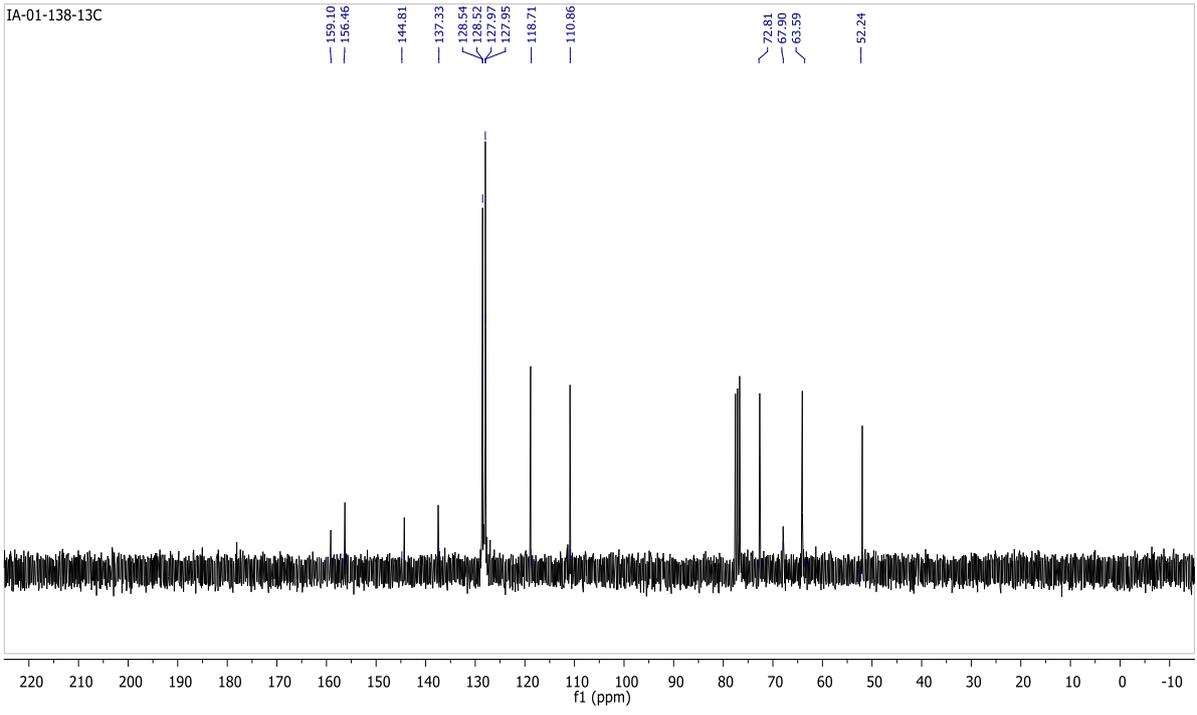




143



IA-01-138-13C





UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA
DEPTO. DE QUÍMICA ORGÁNICA

Srita. Itzel Alonso Vanegas.
Tesista de la Carrera de Química de Alimentos
Facultad de Química U N A M
PRESENTE

Por este conducto deseo agradecer a usted su valiosa colaboración en la asesoría del alumno **Rodrigo Frey Aguilar** durante el desarrollo del proyecto "Síntesis de 5-hidroximetilfurfural", trabajo realizado durante la Estancia Corta de Investigación que se llevó a cabo del 6 de enero al 24 de enero de 2014.

Reiterándole mi agradecimiento reciba un cordial saludo.

Atentamente

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Ciudad Universitaria a 20 de febrero de 2014

Prof. Q. Guillermina Salazar Vela

FACULTAD DE QUÍMICA



DEPARTAMENTO
DE
QUÍMICA ORGÁNICA

Jefe de los Laboratorios de Química Orgánica Heterocíclica

Anexo II

Propuesta de una práctica para el laboratorio de QOIII (1628)

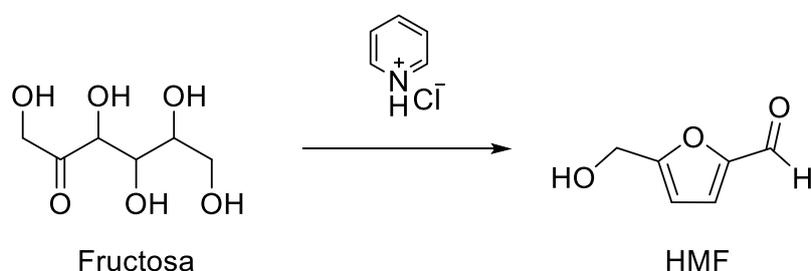
Basándonos en la metodología elaborada para la síntesis de HMF, se propuso una práctica para el laboratorio de la asignatura Química Orgánica III (1628) que se imparte en la Facultad de Química de la UNAM, haciendo énfasis en el uso de materias primas de bajo costo, así como materiales y procedimientos simples y didácticos, y con un enfoque de química verde, de tal manera que el estudiante pueda integrar diferentes conceptos y técnicas de laboratorio que le permitan obtener un producto que se encuentra con frecuencia en alimentos procesados. La metodología descrita anteriormente, se evaluó con un alumno de la Facultad de Química de una Estancia Corta de Investigación.

Síntesis de 5-hidroximetilfurfural.

Objetivos

- Obtención de 5-hidroximetilfurfural a partir de fructosa y clorhidrato de piridinio por medio de una reacción de deshidratación.
- Realizar la prueba cualitativa de obtención de HMF con resorcinol
- Formación de una semicarbazona a partir de HMF
- Investigar los mecanismos de reacción para la formación del HMF

Reacción



Información

El hidroximetilfurfural (HMF) es un derivado del furano, cuya presencia se ha reportado en diversas matrices alimentarias.

El HMF se puede obtener mediante la deshidratación de monosacáridos, que requieren la pérdida de tres moléculas de agua. En el caso de disacáridos y polisacáridos tales como la sacarosa, celobiosa, inulina o celulosa, así como la utilización de otros materiales en este proceso, es necesario el uso de algún catalizador ácido. Debido a la facilidad con que se puede formar, el HMF se puede encontrar en la mayor parte de compuestos o productos que contengan carbohidratos y que se hayan sometido a un calentamiento, es decir, condiciones que favorecen procesos de deshidratación, por lo que el HMF se puede encontrar en una gran variedad de alimentos.

Descripción

La síntesis se llevó a cabo con fructosa pulverizada y clorhidrato de piridinio sin la necesidad de utilizar disolvente. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 20min, obteniéndose de ésta manera una mezcla con una coloración café-ámbar, la cual se deja enfriar. Posteriormente, se llevan a cabo de dos a tres extracciones de la mezcla de reacción con AcOEt y, posteriormente, las fracciones obtenidas se juntaron y destilaron por medio de una destilación simple, para eliminar el AcOEt, obteniéndose así el crudo del HMF.

Dentro de éste método, se proponen 3 diferentes formas de identificación: monitoreo y comparación con un estándar mediante CCF, la formación de derivados, (Esquema 1) y por medio de colorimetría.

Metodología Aplicada en la Estancia Corta de Investigación

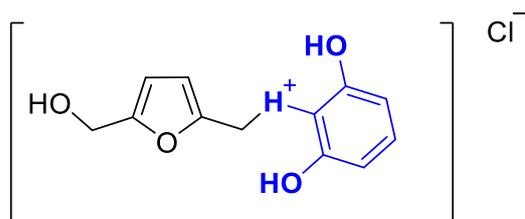
En un matraz bola de 50 mL de fondo plano de dos bocas, se colocaron 0.5 g (2.77 mmol) de fructosa y 0.321 g (2.77 mmol) de clorhidrato de piridino. La mezcla se calentó por 15 minutos a una temperatura entre 100-120 °C con agitación constante, se dejó alcanzar a la temperatura y realizaron dos extracciones con 7 mL de acetato de etilo cada una. Se juntaron los extractos y se adaptó un equipo de destilación simple para eliminar el acetato de etilo y obtener el crudo del HMF (297 mg, 85%).

Prueba colorimétrica con Resorcinol.

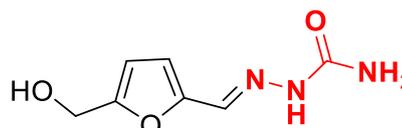
Se toma una pequeña muestra de HMF (punta de una espátula) y se transfiere a un vial. Se adiciona 1 mL de una solución al 1% de resorcinol (H₂O destilada) y 1 mL de HCl al 50%. Se agita y se calienta suavemente la mezcla en baño maría. Una respuesta positiva es indicada por la aparición de una coloración naranja que sigue a un color fúscido.

Formación de la semicarbazona

Se disuelve HMF, en 3 mL de EtOH, se adiciona lentamente una gota de agua destilada seguido de 1 g de clorhidrato de semicarbazida y 1.5 g de AcONa y se diluye con 2 mL de H₂O. Se agita vigorosamente y se calienta en baño maría y se dejar enfriar a temperatura ambiente. Posteriormente, se enfría en baño de hielo hasta la formación de los cristales de la semicarbazona, filtrar y recrystalizar en EtOH y determinar Pf.



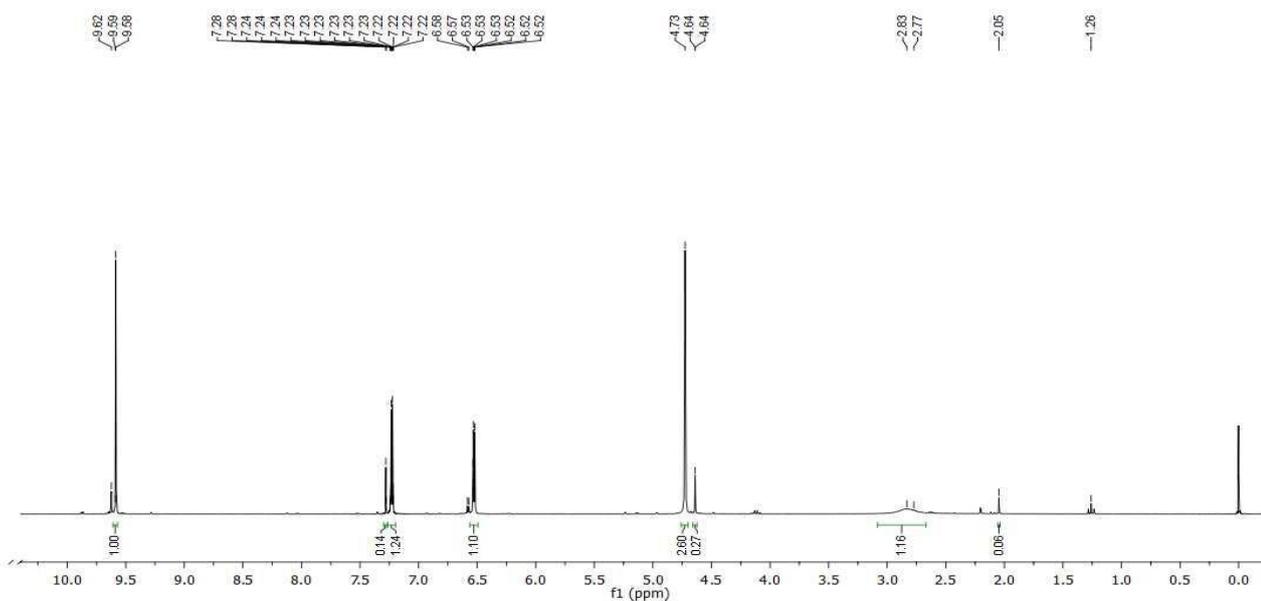
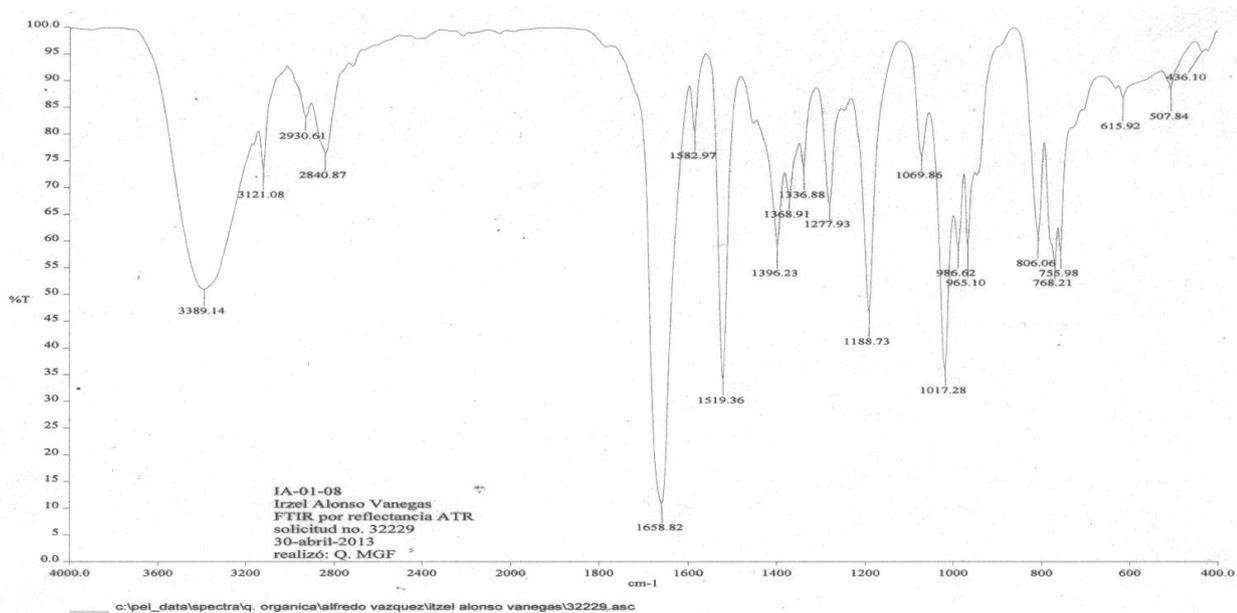
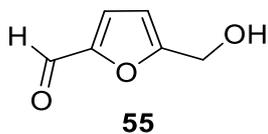
Compuesto colorido
formado con Resorcinol

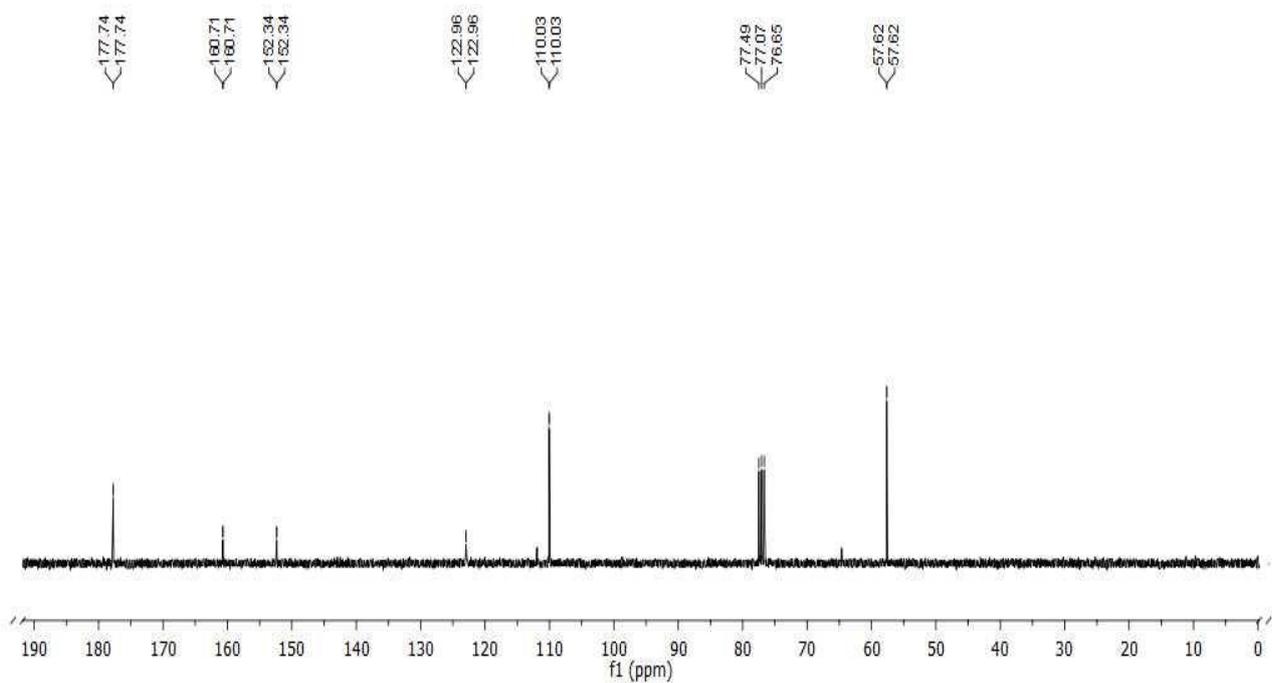


Semicarbazona

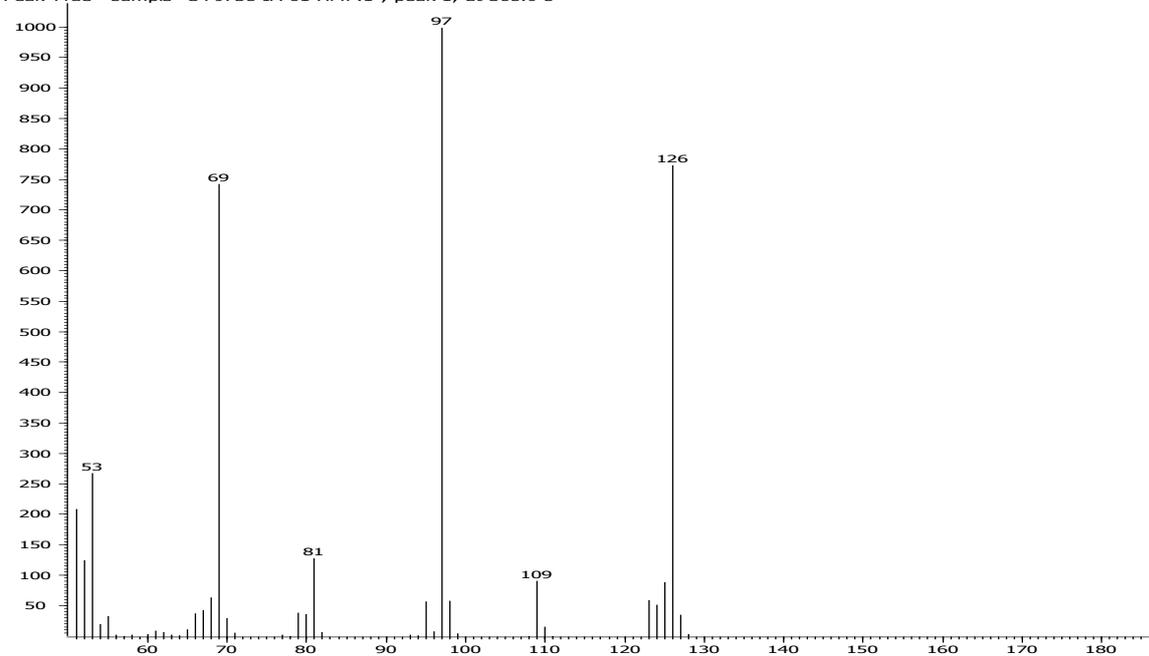
Anexo I

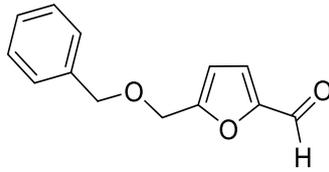
Espectroscopía



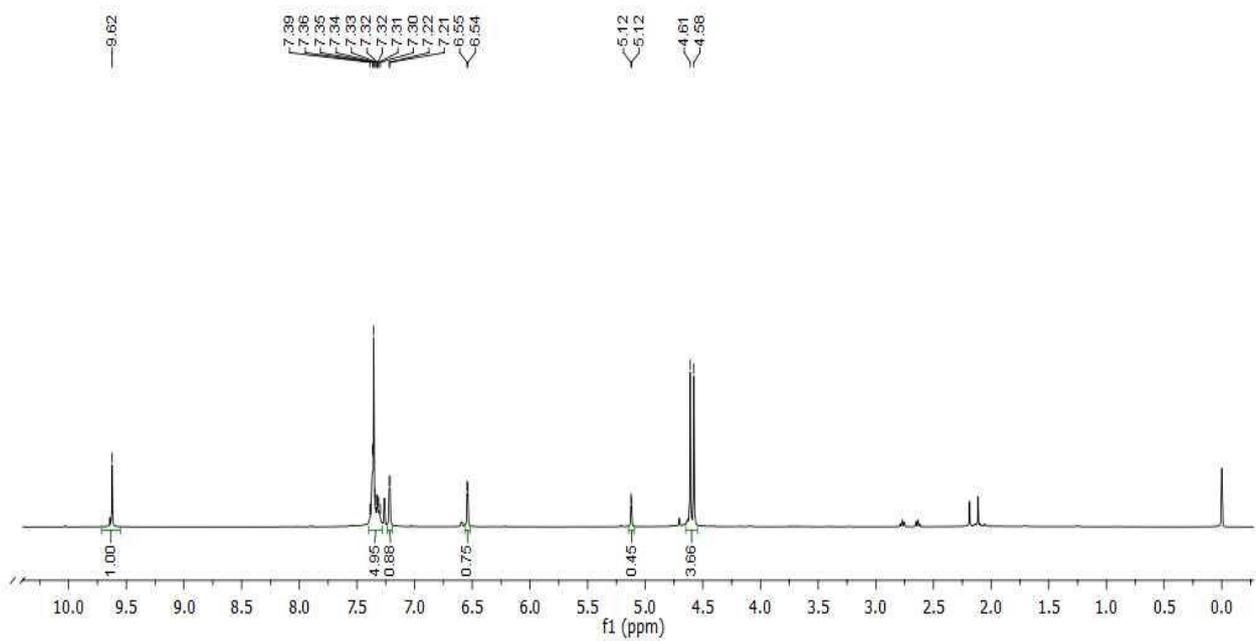
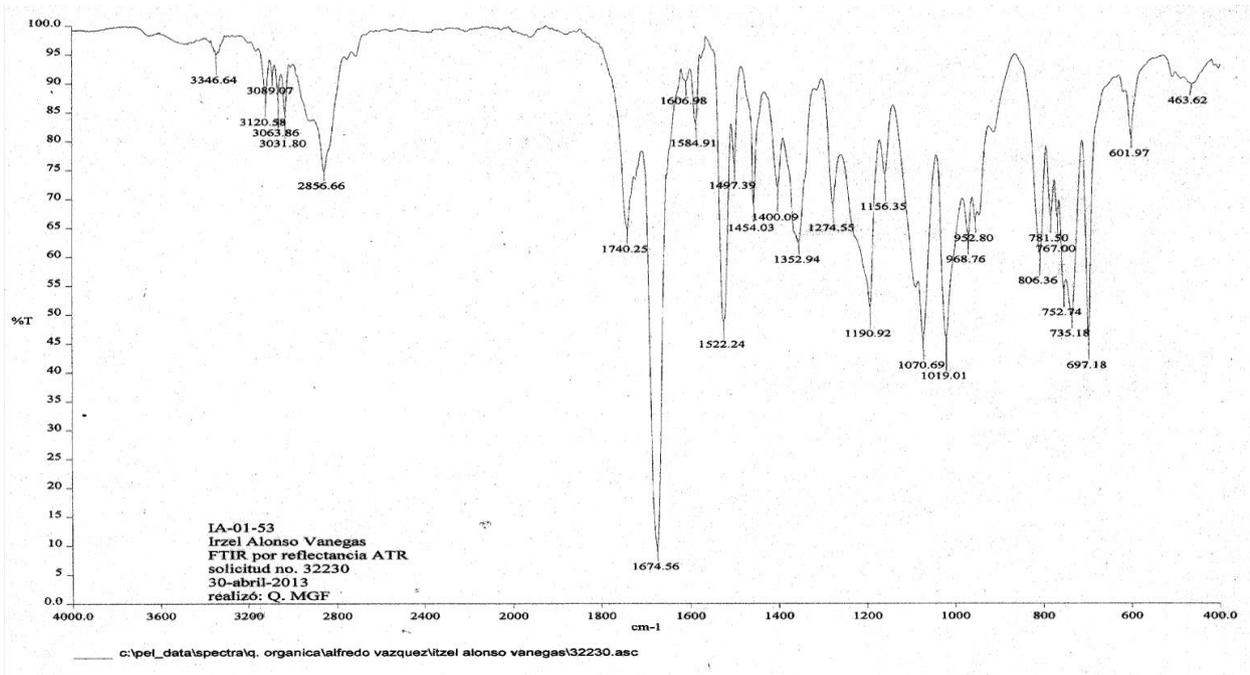


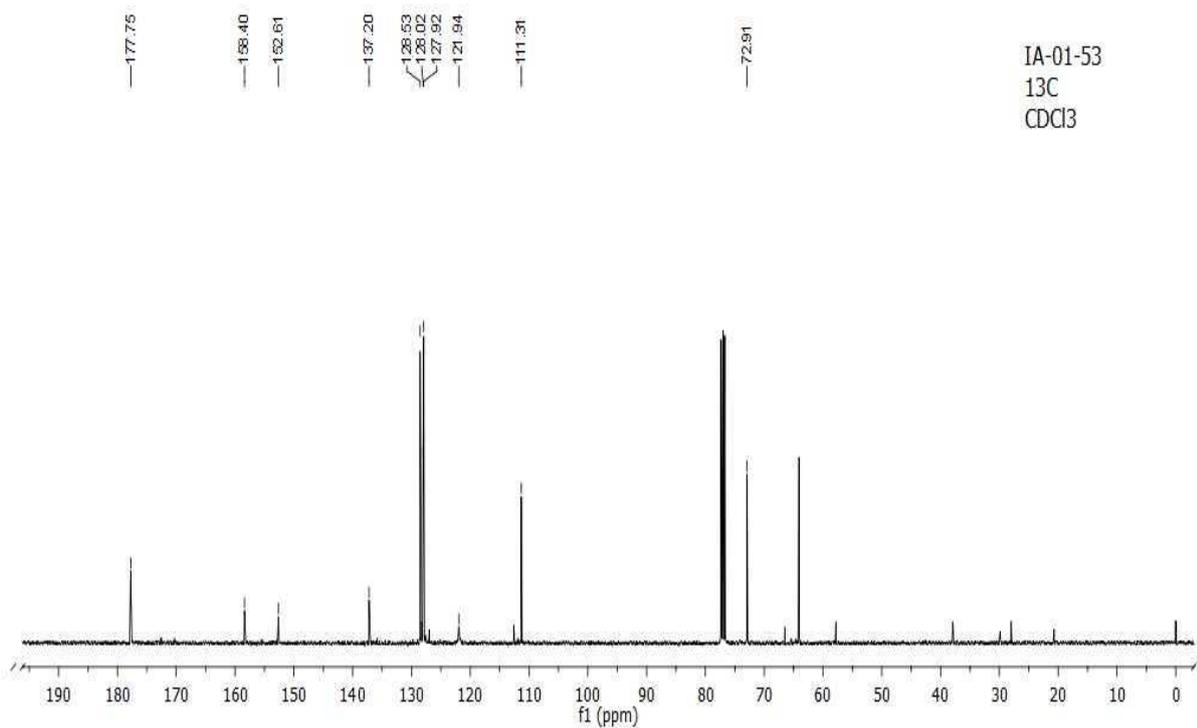
Peak True - sample "OT9738-IA-01-HMF:1", peak 1, at 368.9 s





109





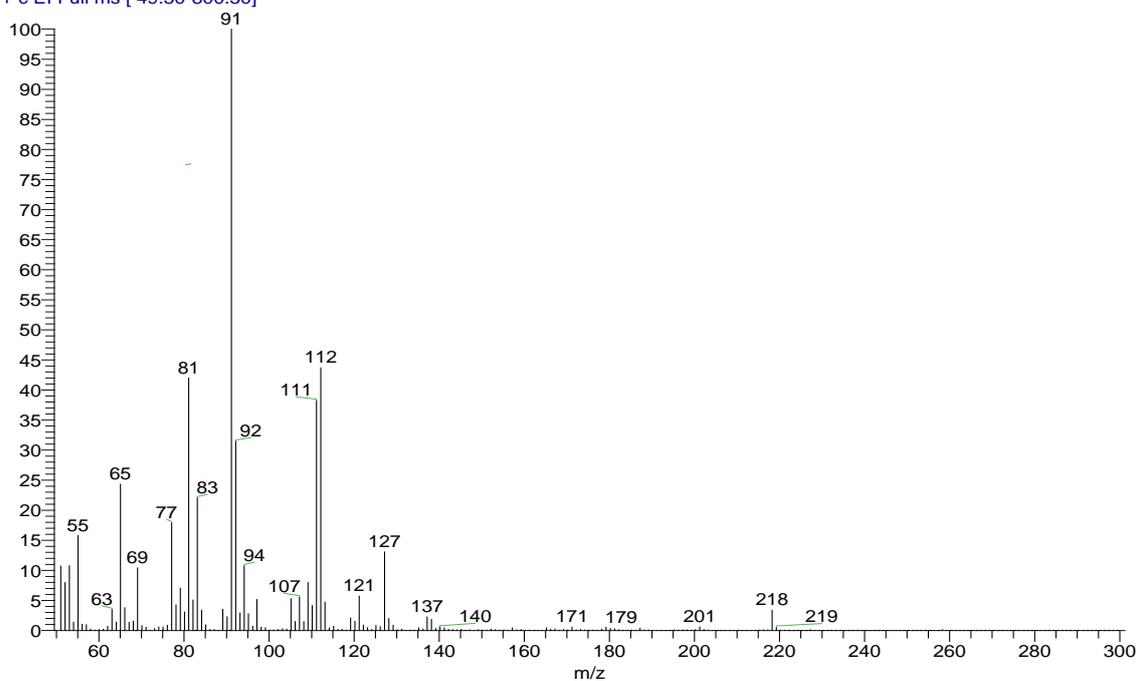
IA-01-53
13C
CDCl3

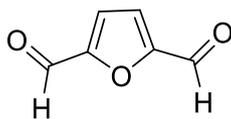
D:\Xcalibur\data\USA\ND\OT9740_1_1
szComment

1/31/2014 10:48:57 AM

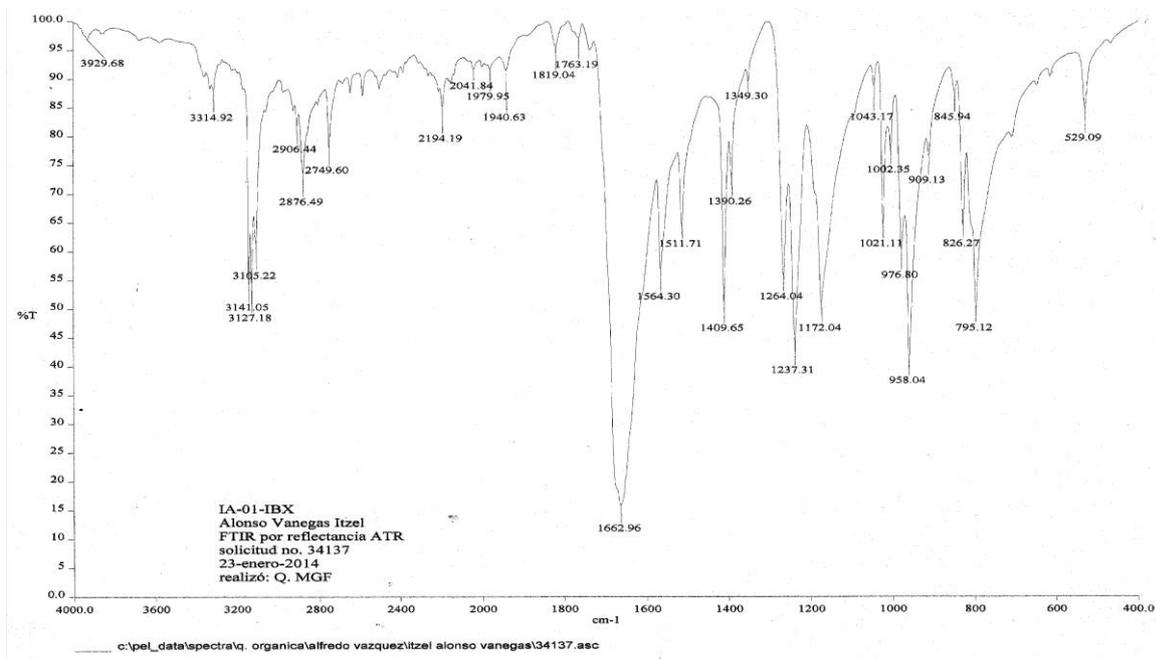
IA-01-96-3

OT9740_1_1 #6-8 RT: 0.53-0.73 AV: 3 NL: 1.39E7
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]

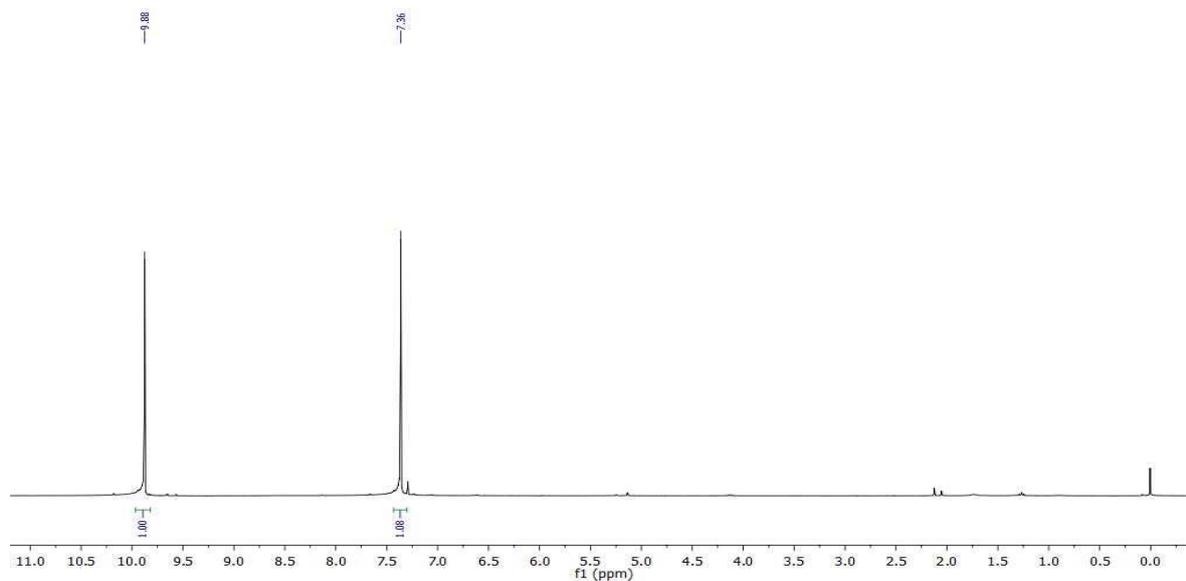


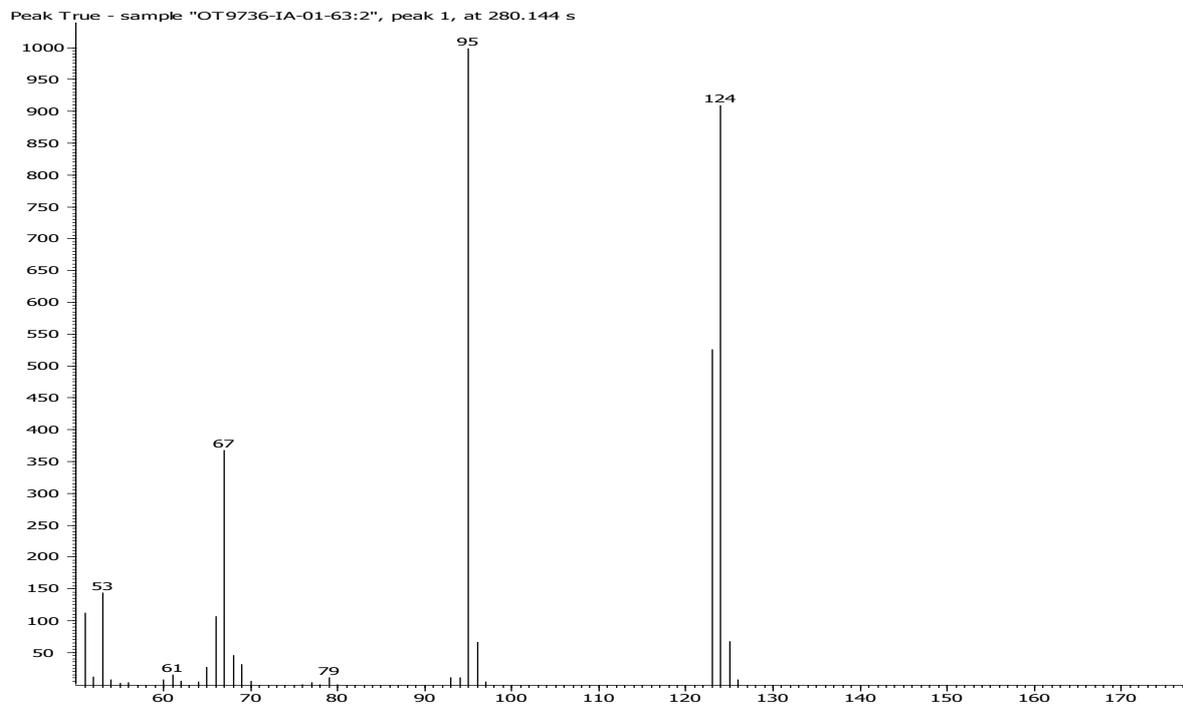
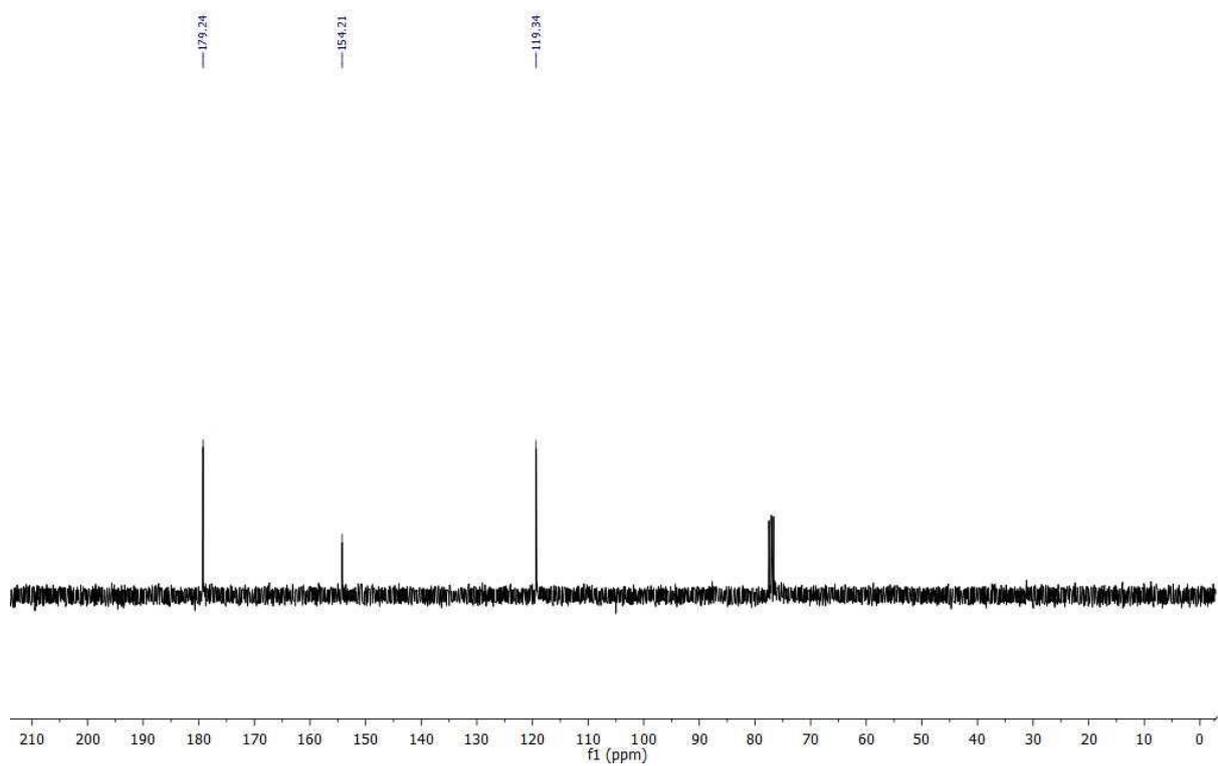


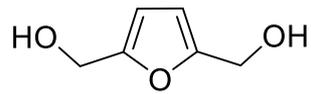
78



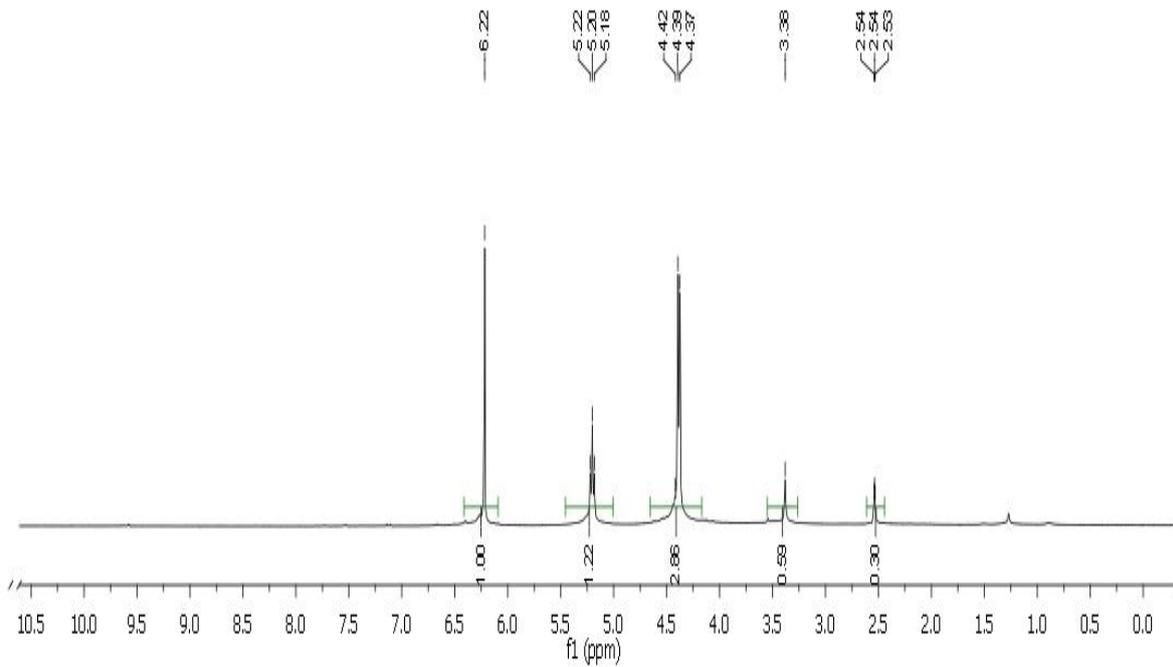
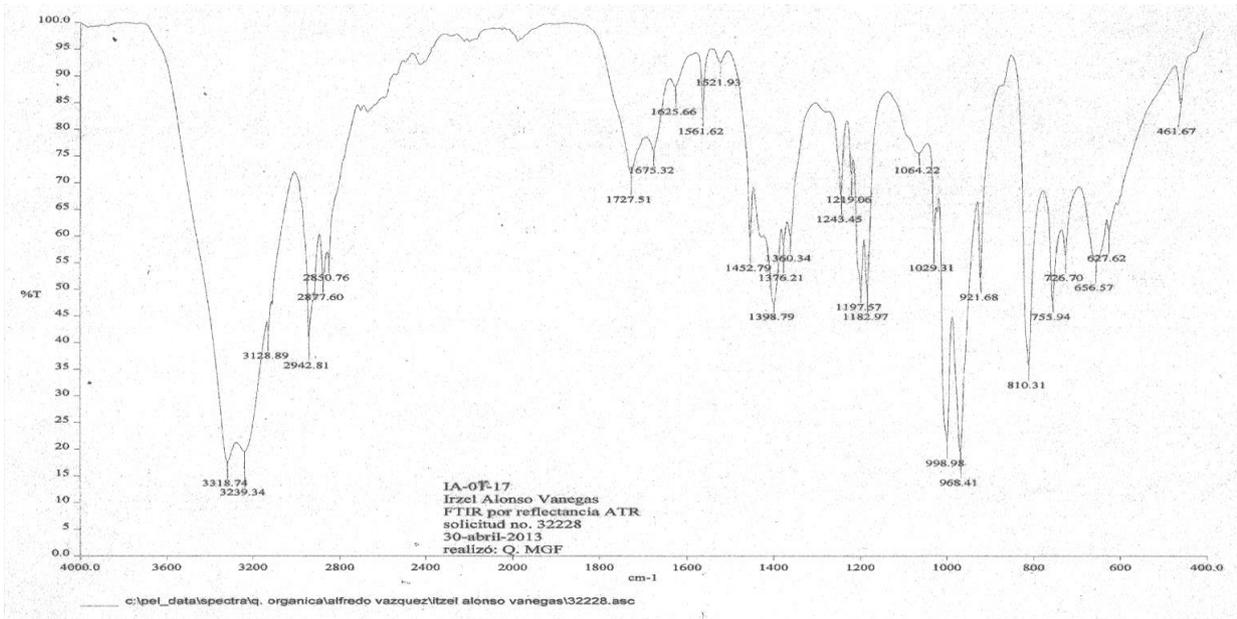
IA-01-C4, IBX
 CDCl₃
 1H
 Mayo/2013

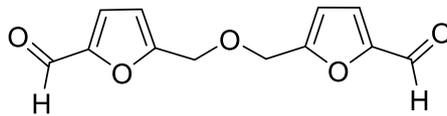
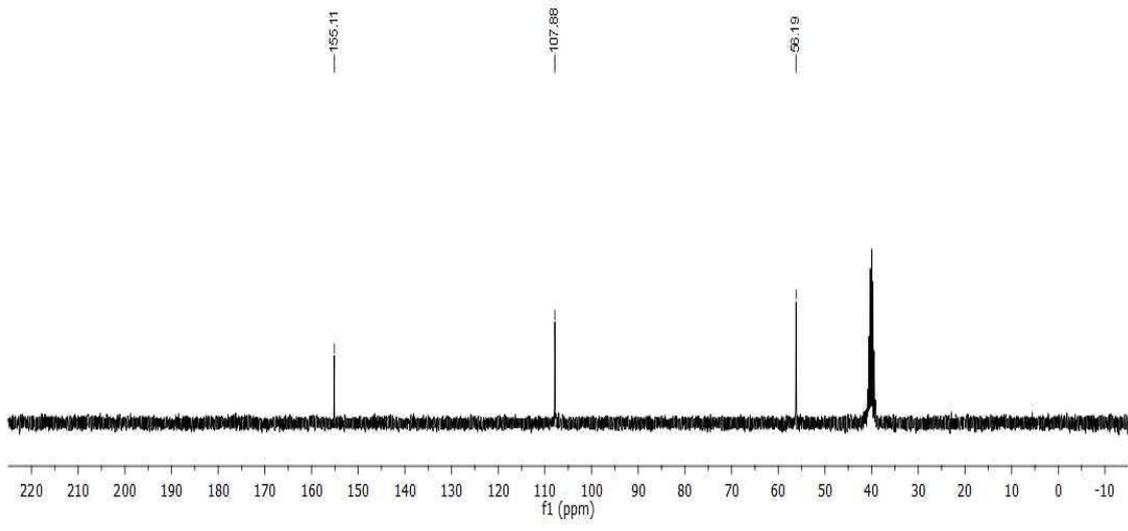




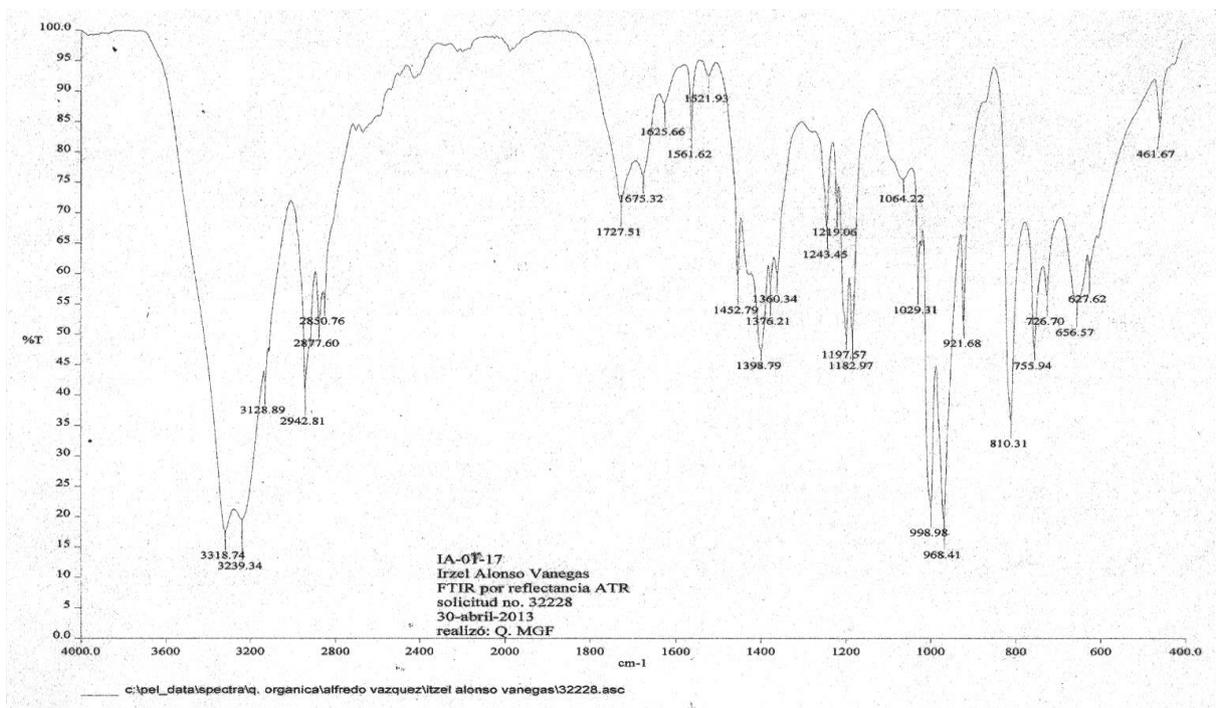


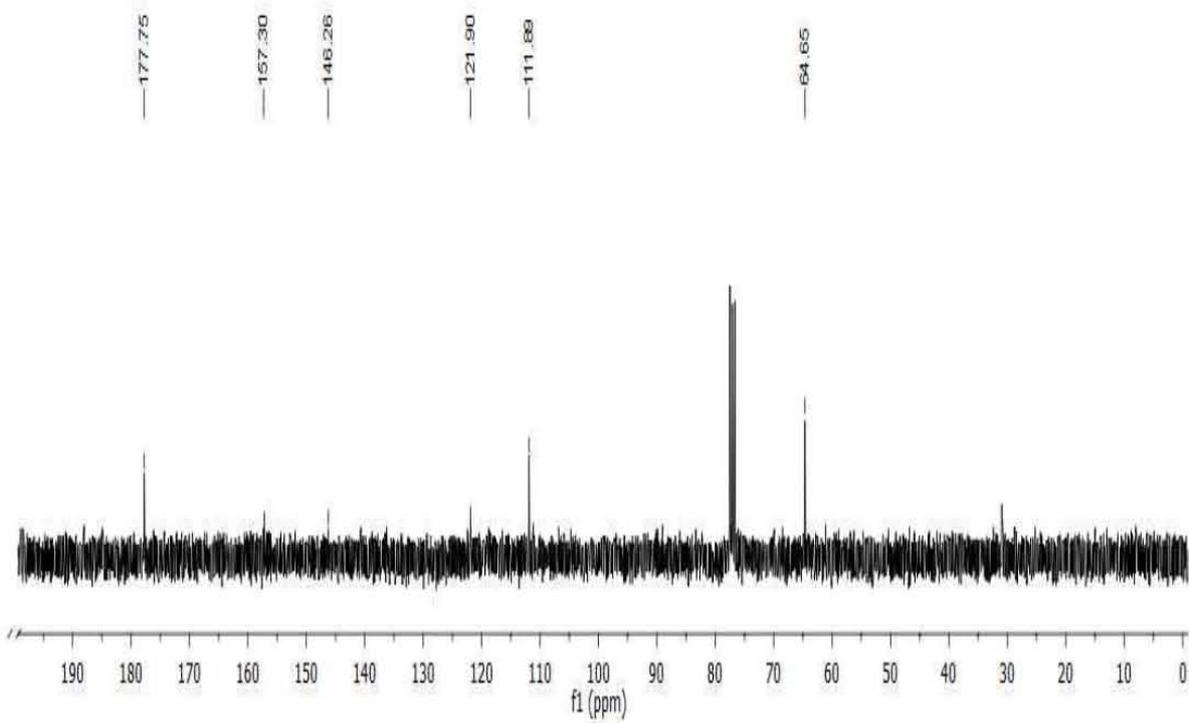
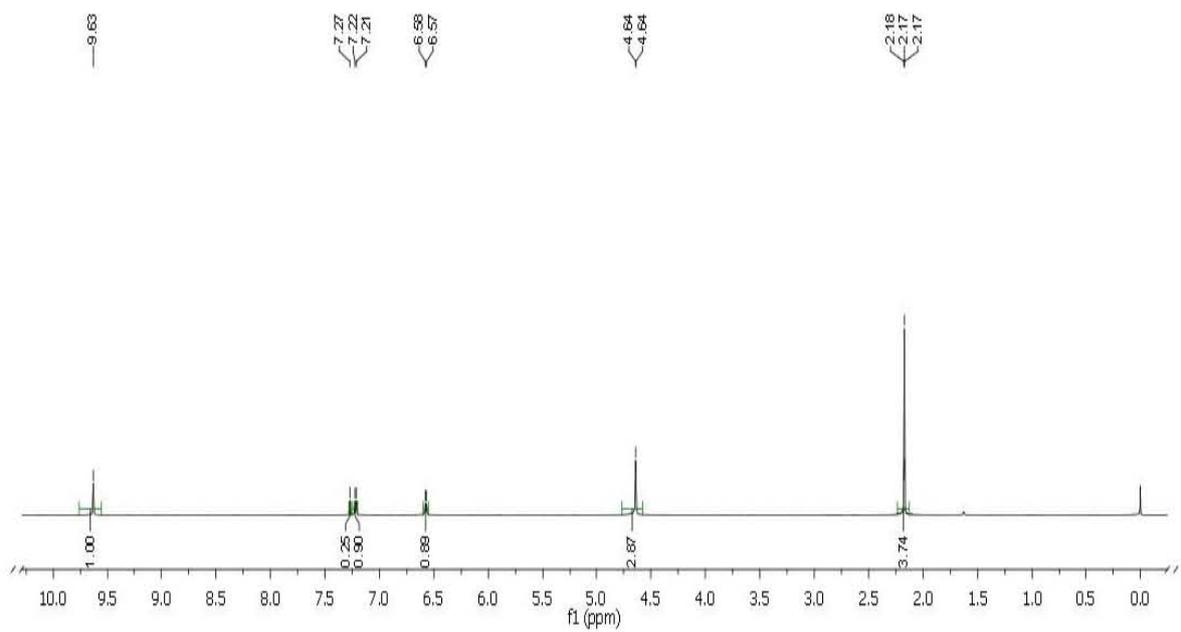
80

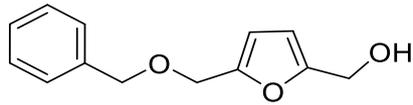




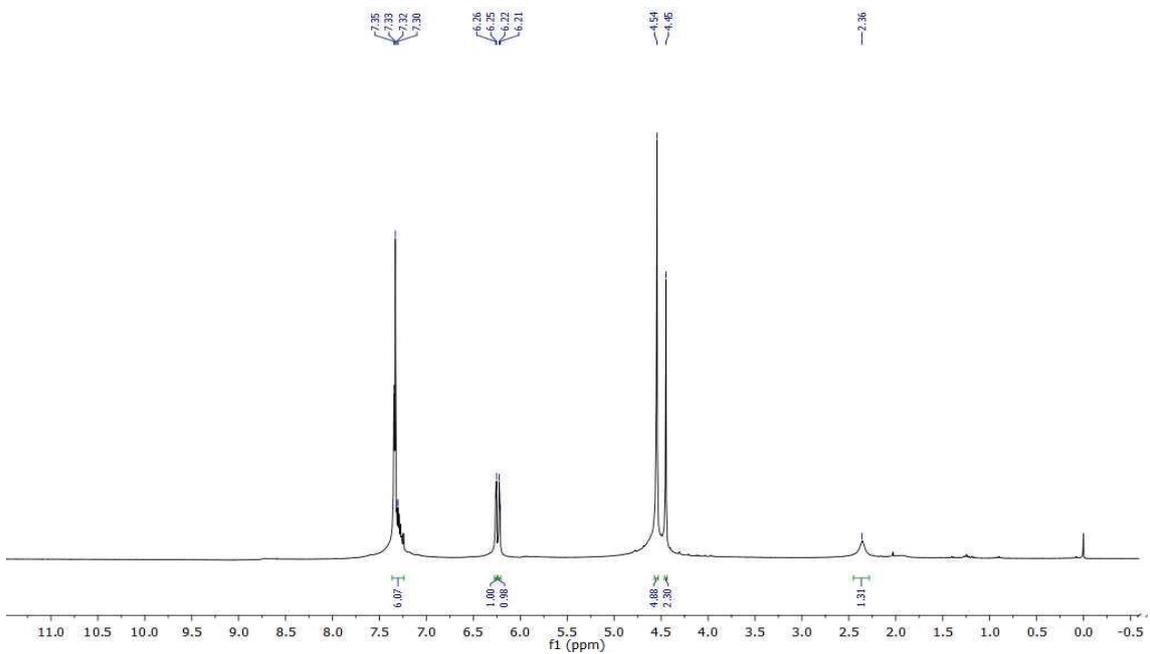
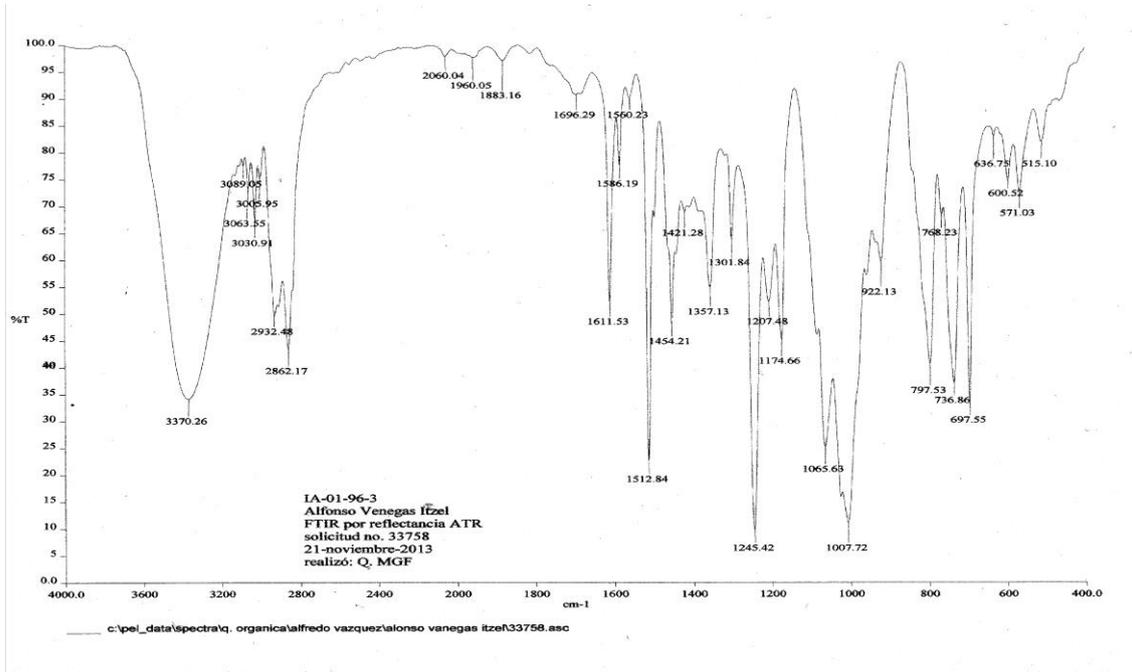
106

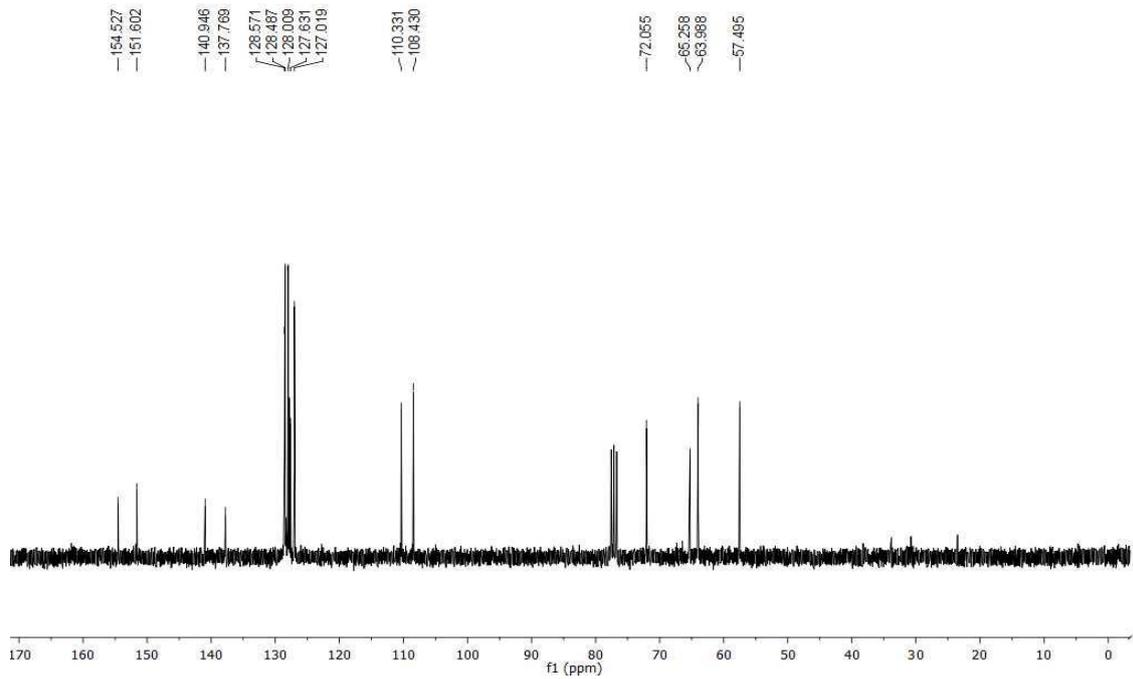






130





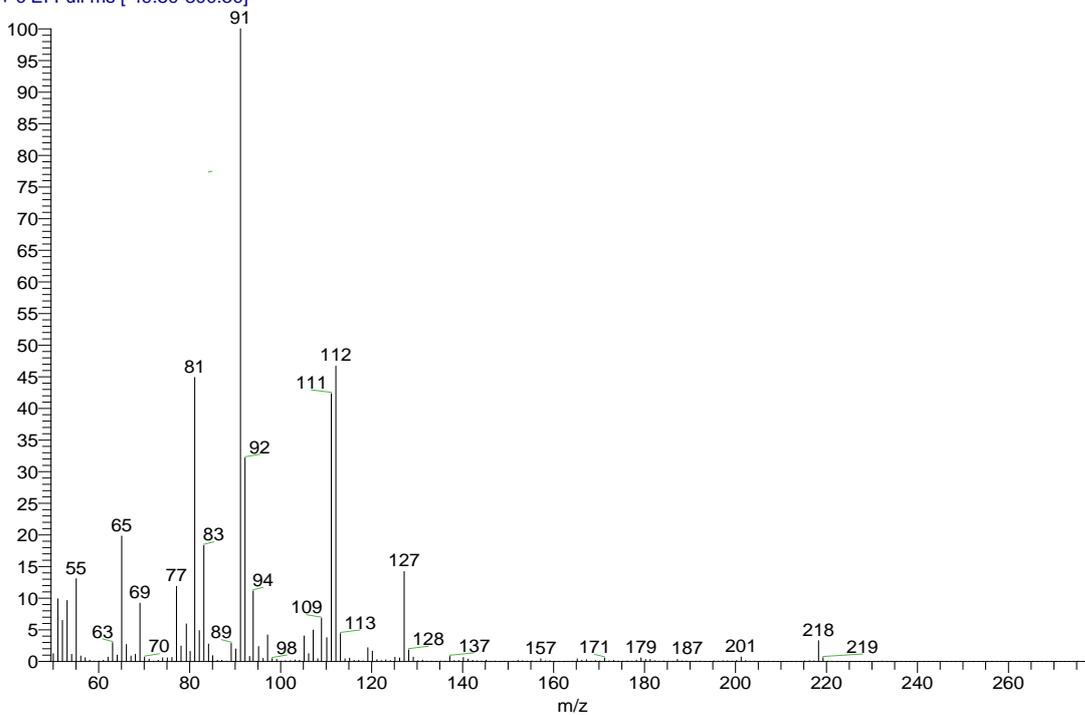
D:\Xcalibur\data\USAND\OT9739_1_1

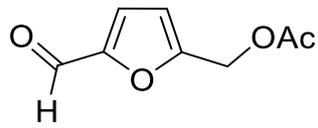
1/31/2014 10:33:29 AM

IA-01-91-3

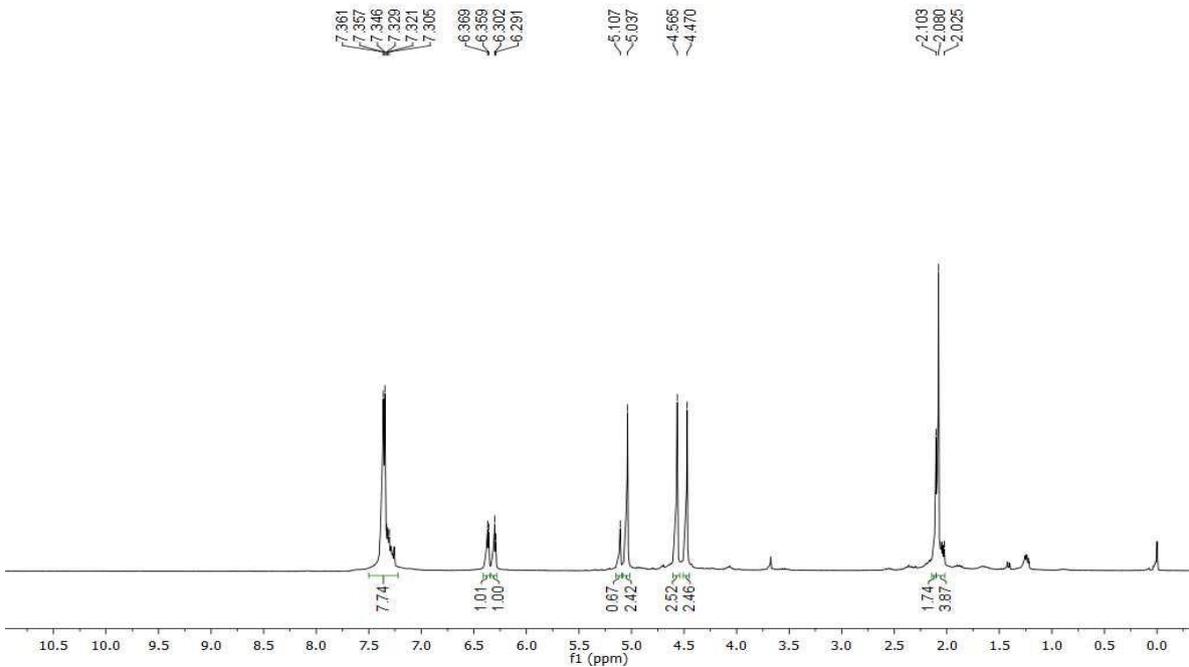
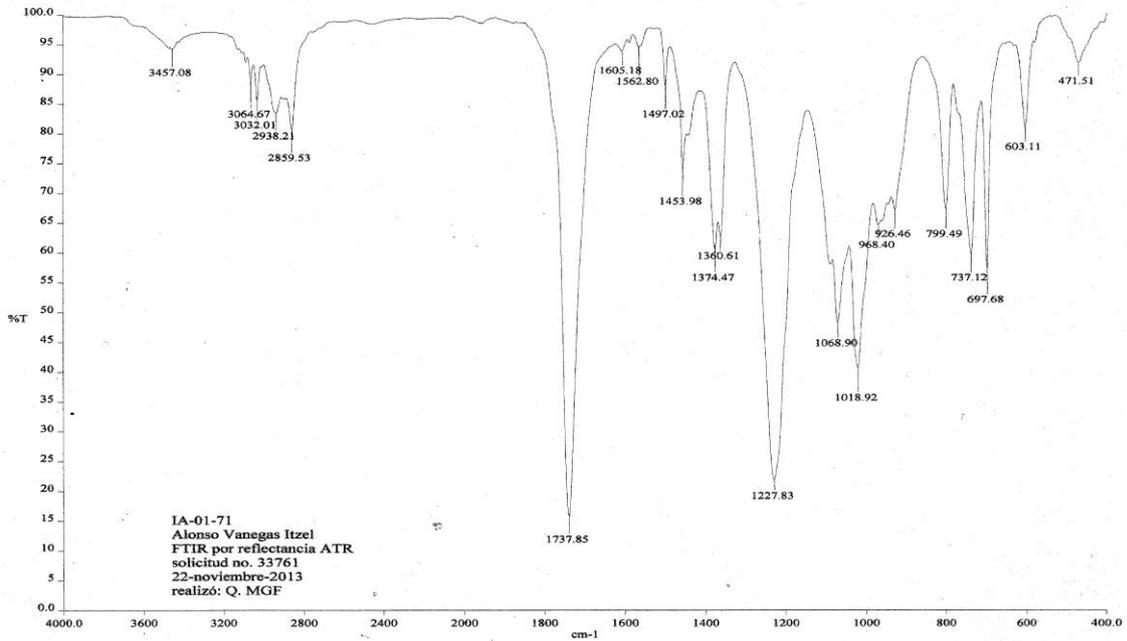
szComment

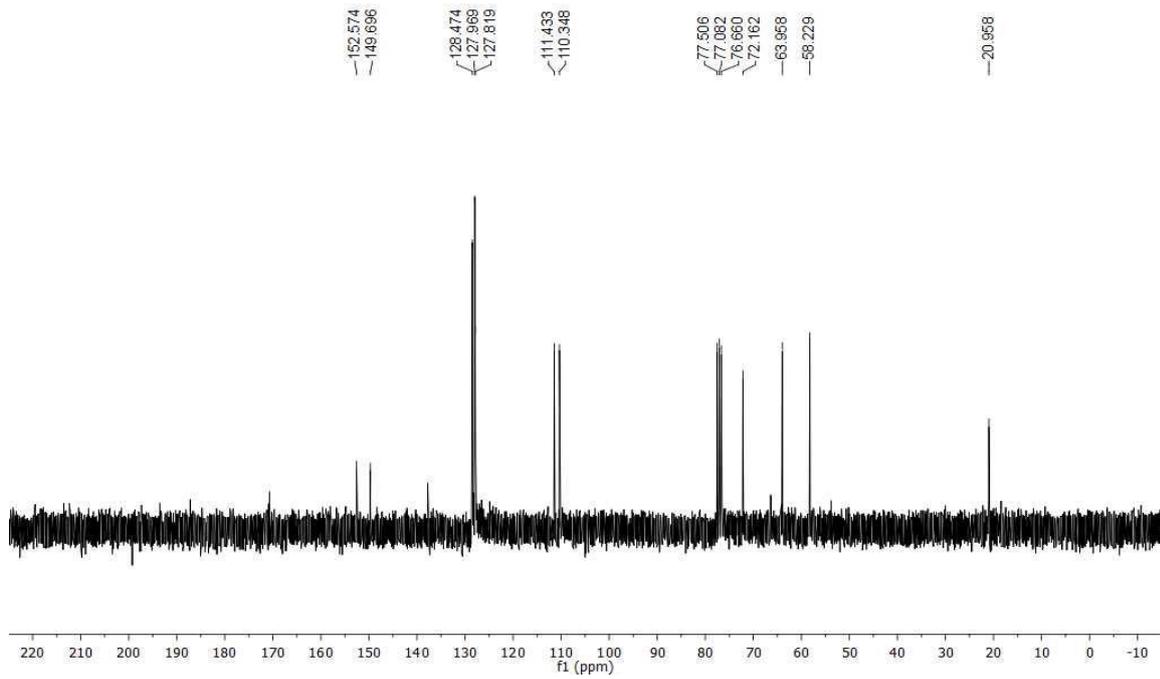
OT9739_1_1 #7-9 RT: 0.65-0.86 AV: 3 NL: 2.65E7
 T: + c EI Full ms [49.50-800.50]





124



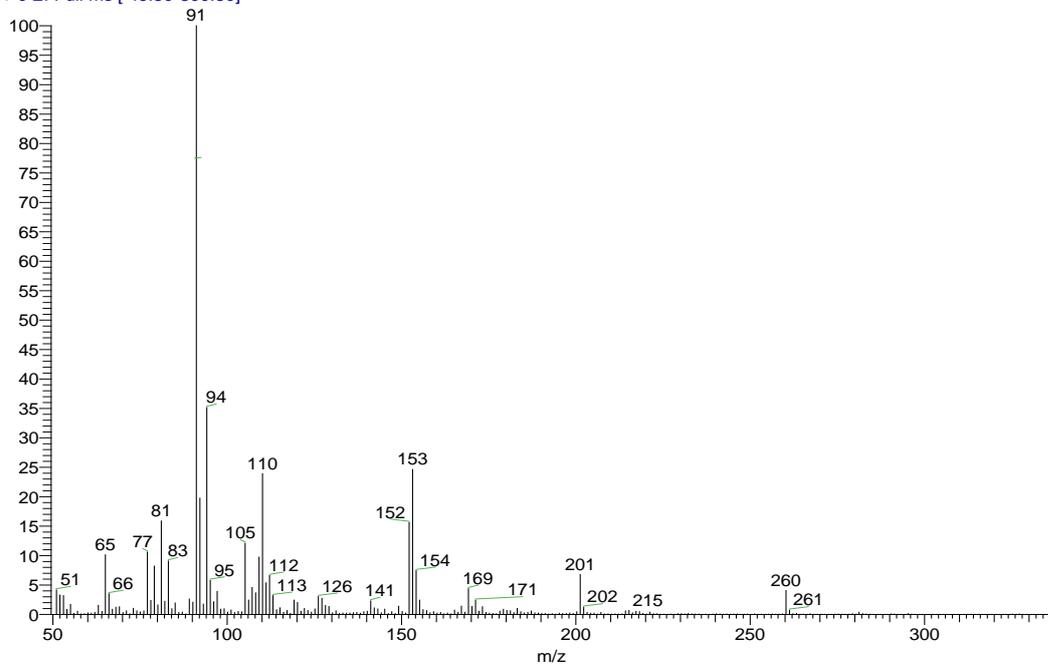


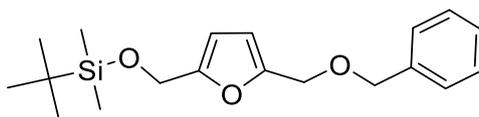
D:\Xcalibur\data\USAND\OT9742_1__1
szComment

1/31/2014 11:08:43 AM

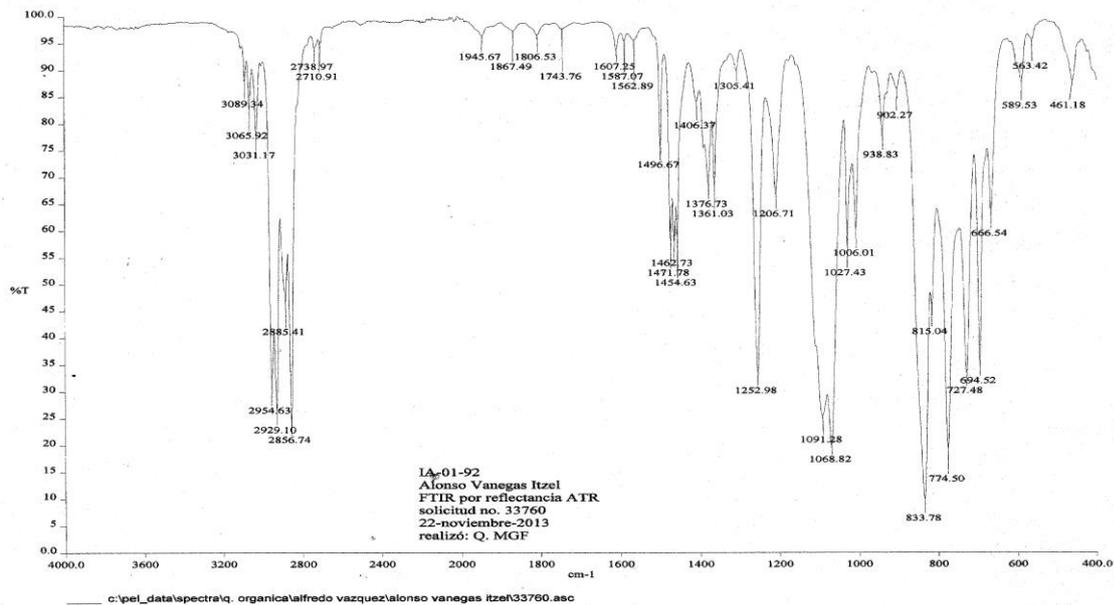
IA-01-71

OT9742_1__1 #6-7 RT: 0.53-0.63 AV: 2 NL: 6.76E6
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]

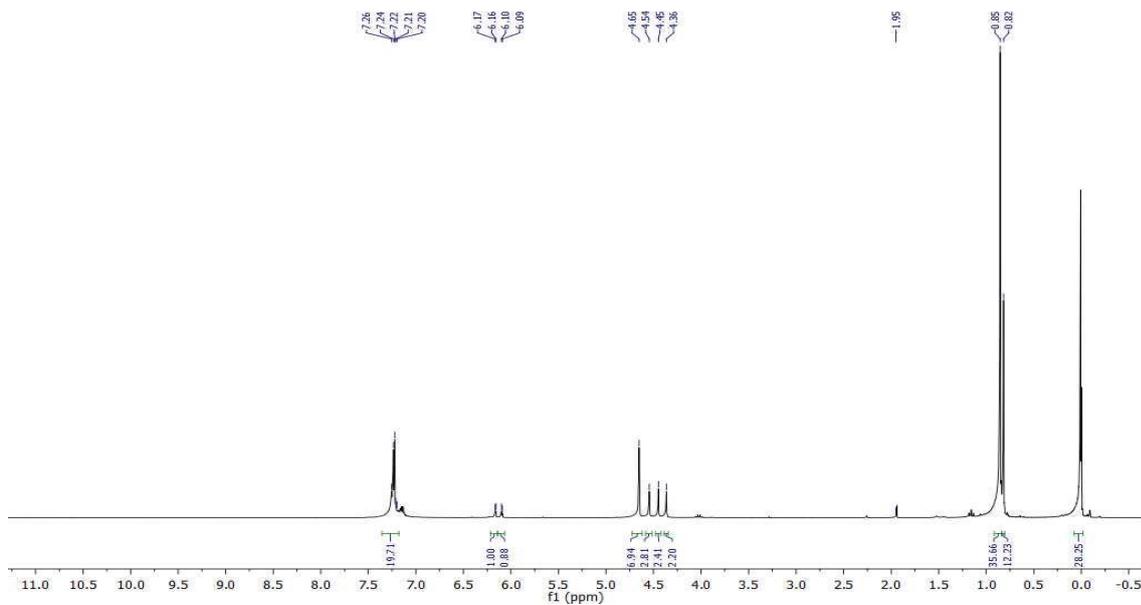


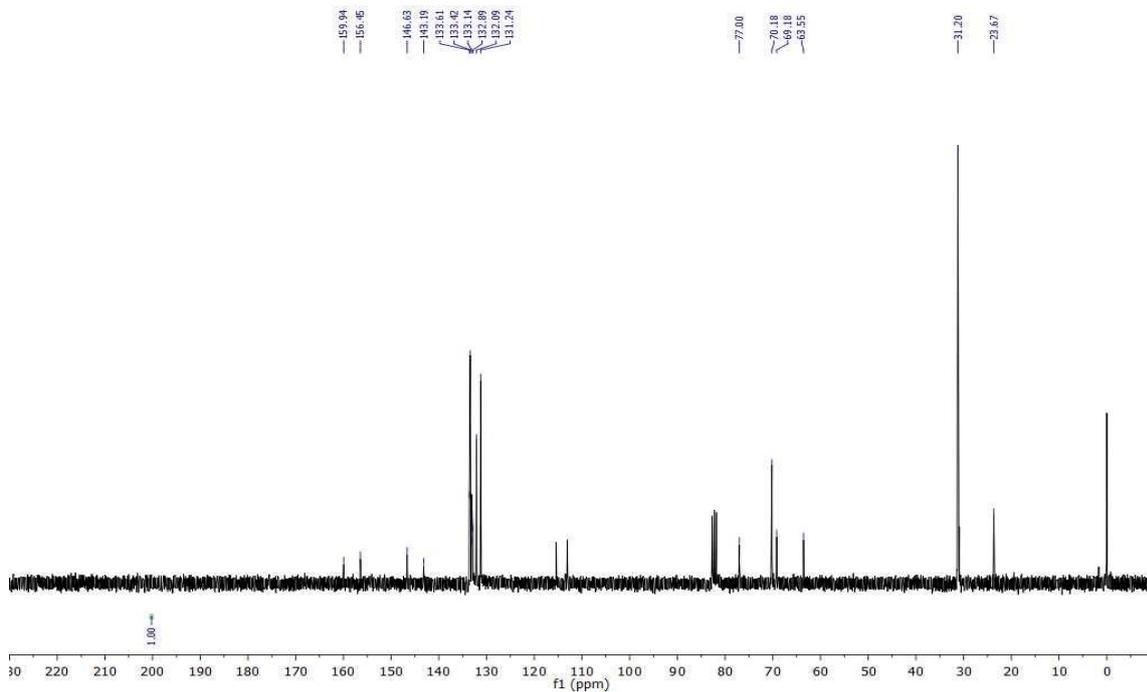


129



IA-01-92-01
CDCl₃
1H



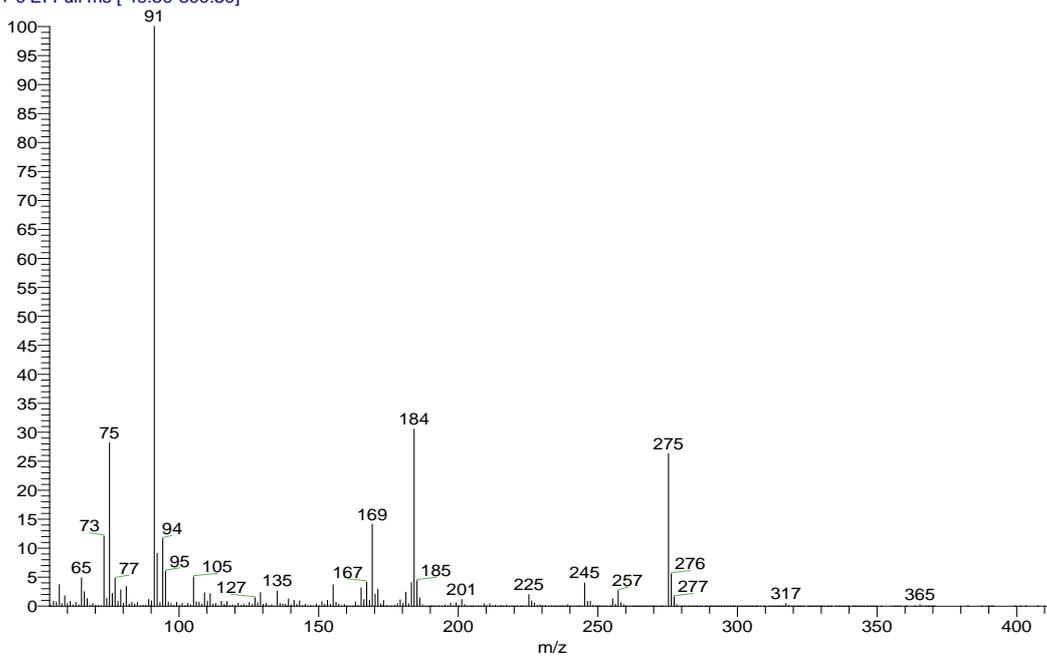


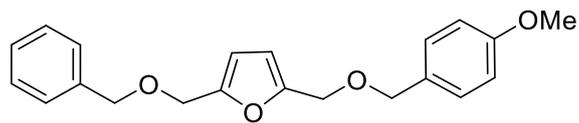
D:\Xcalibur\data\USAND\OT9741_1__1
szComment

1/31/2014 10:59:39 AM

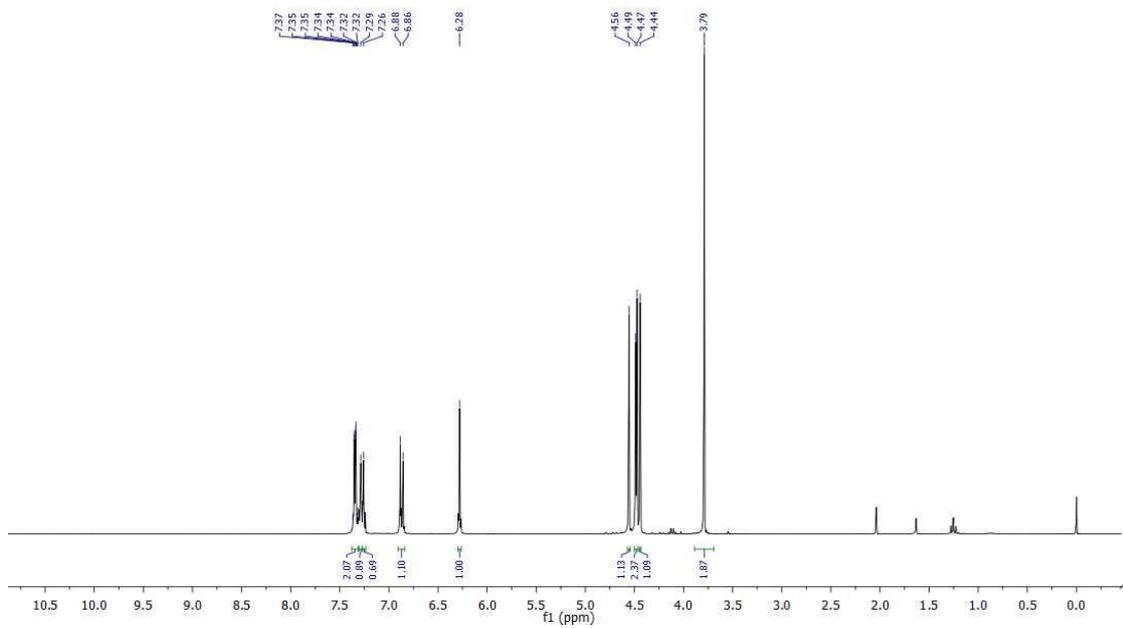
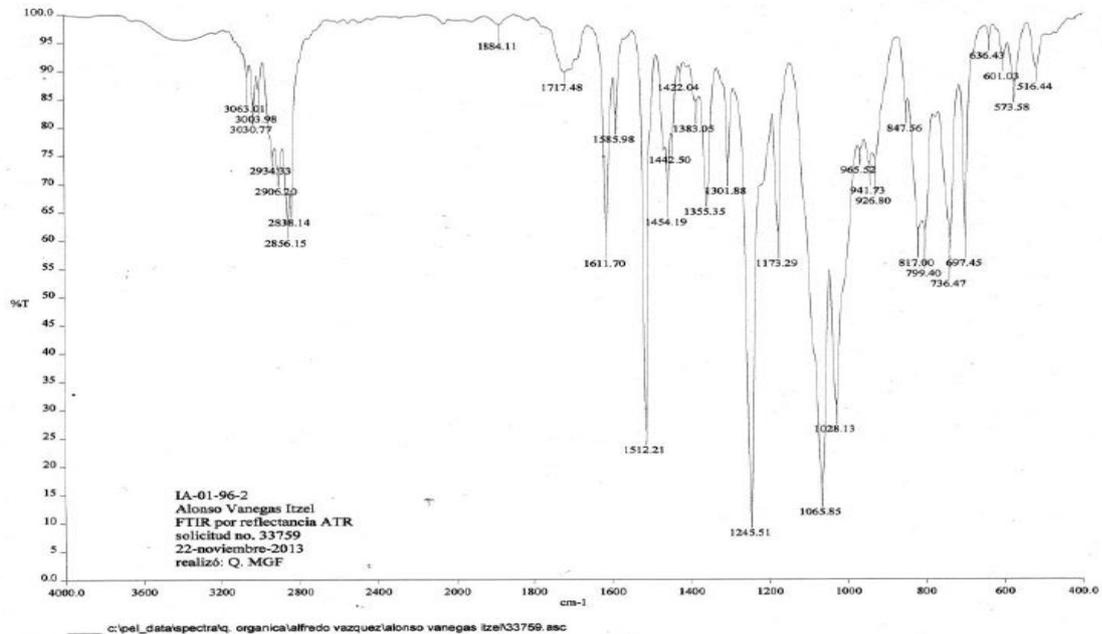
IA-01-92

OT9741_1__1 #5-7 RT: 0.42-0.63 AV: 3 NL: 1.83E7
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]

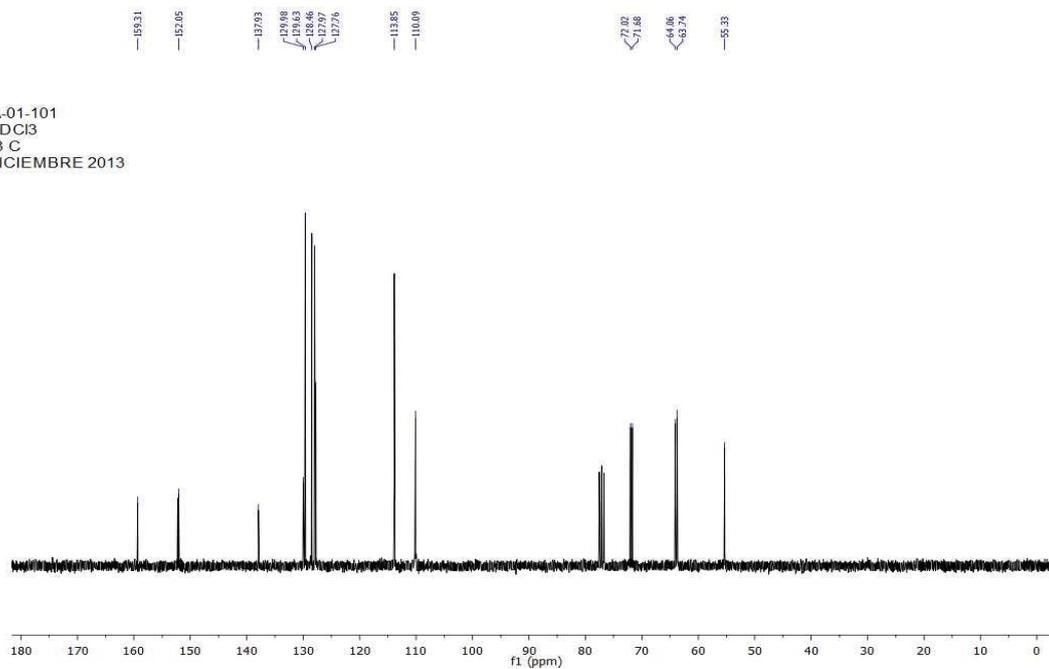




125



IA-01-101
CDC13
13 C
DICIEMBRE 2013

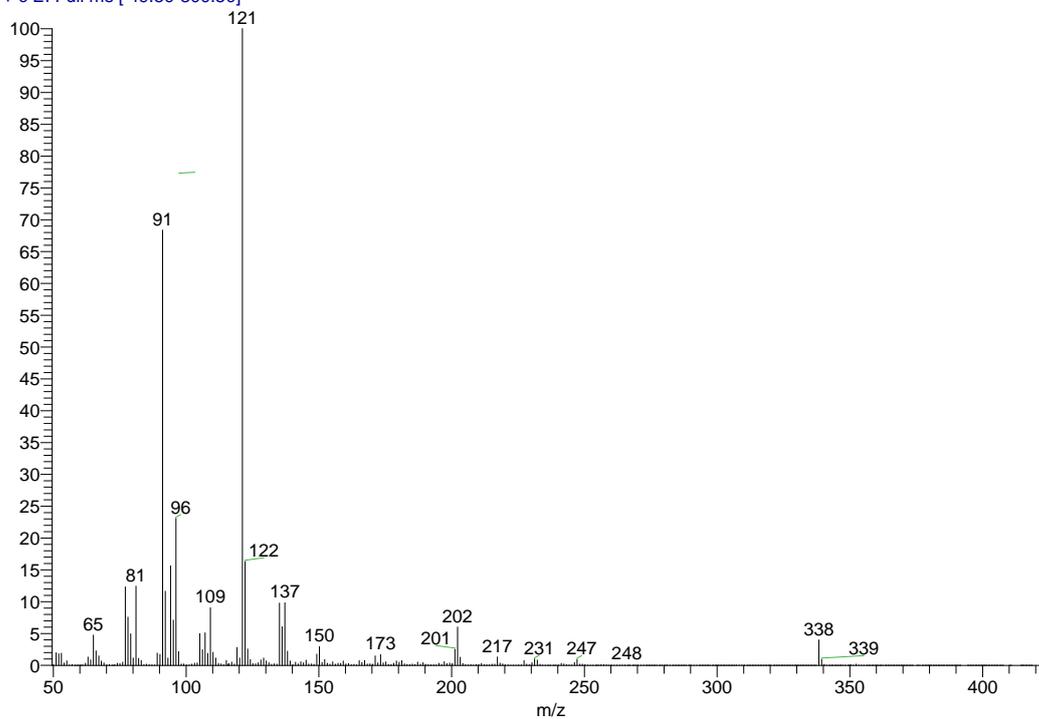


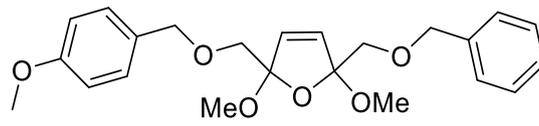
D:\Xcalibur\data\USA\ND\OT9743_1__1
szComment

1/31/2014 11:15:22 AM

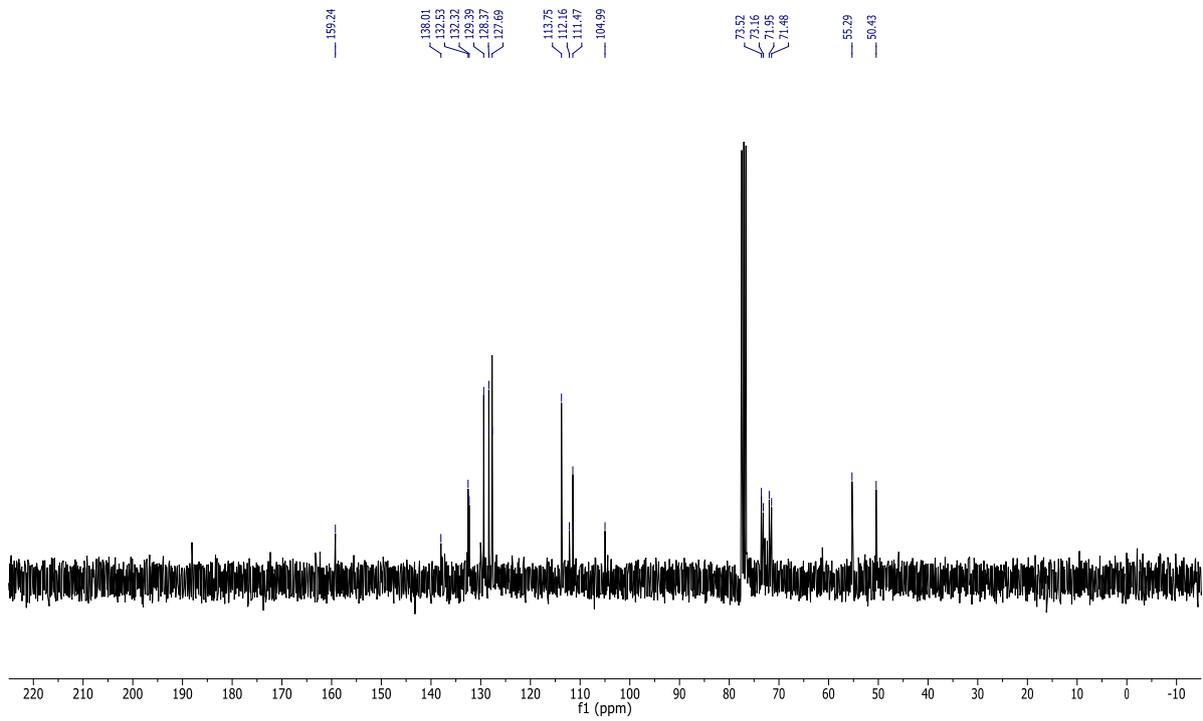
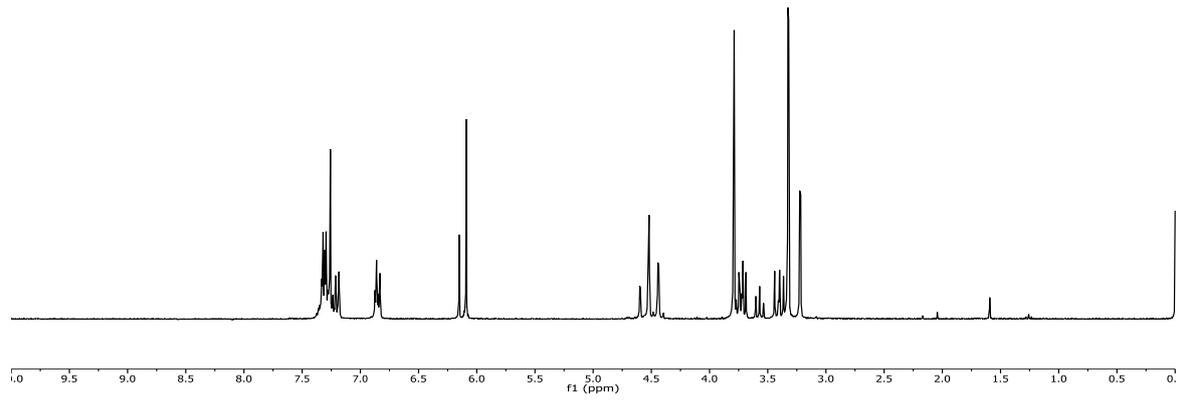
IA-01-96-2

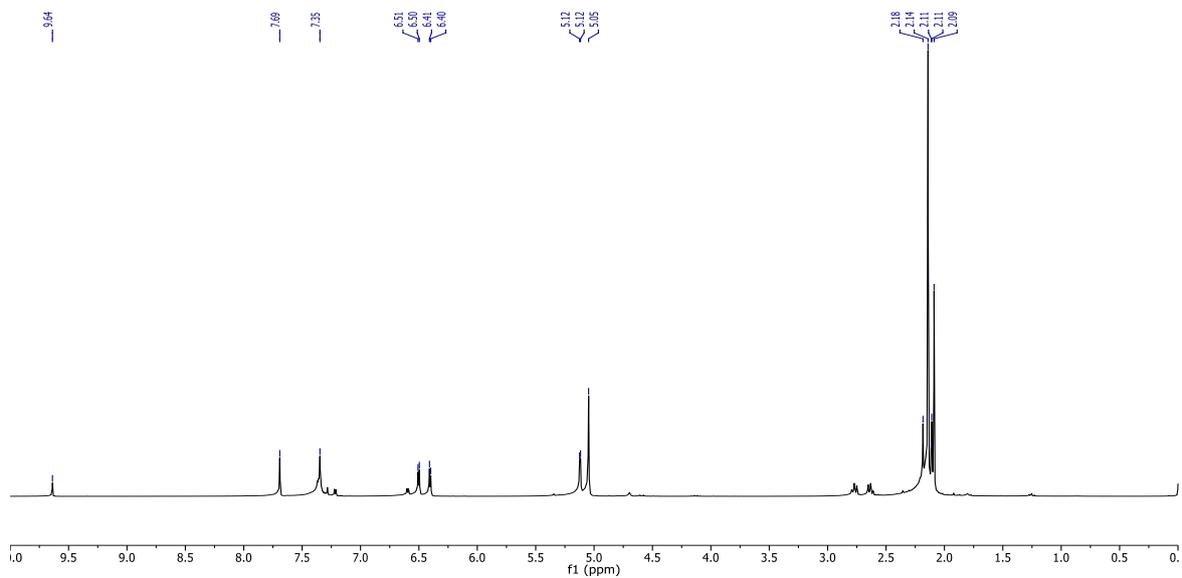
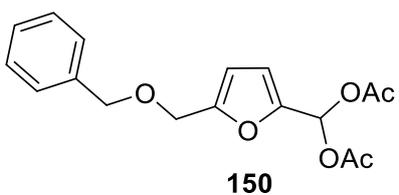
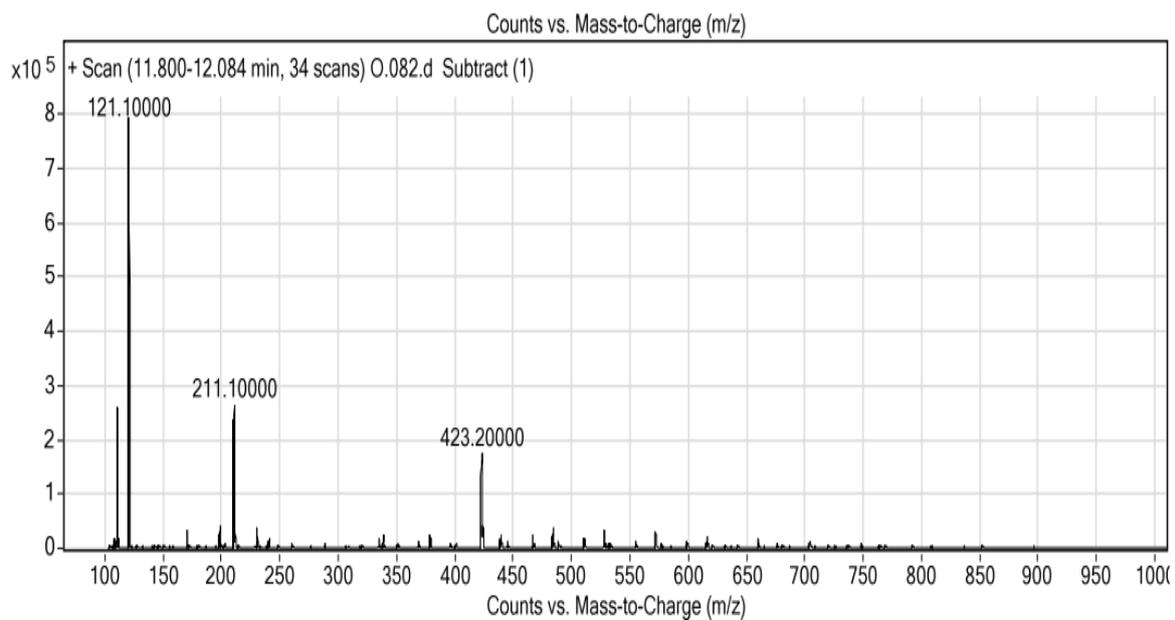
OT9743_1__1 #9-11 RT: 0.84-1.05 AV: 3 NL: 1.15E7
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]

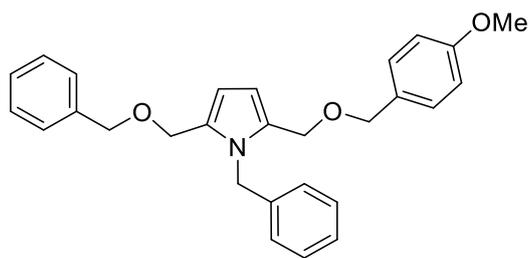
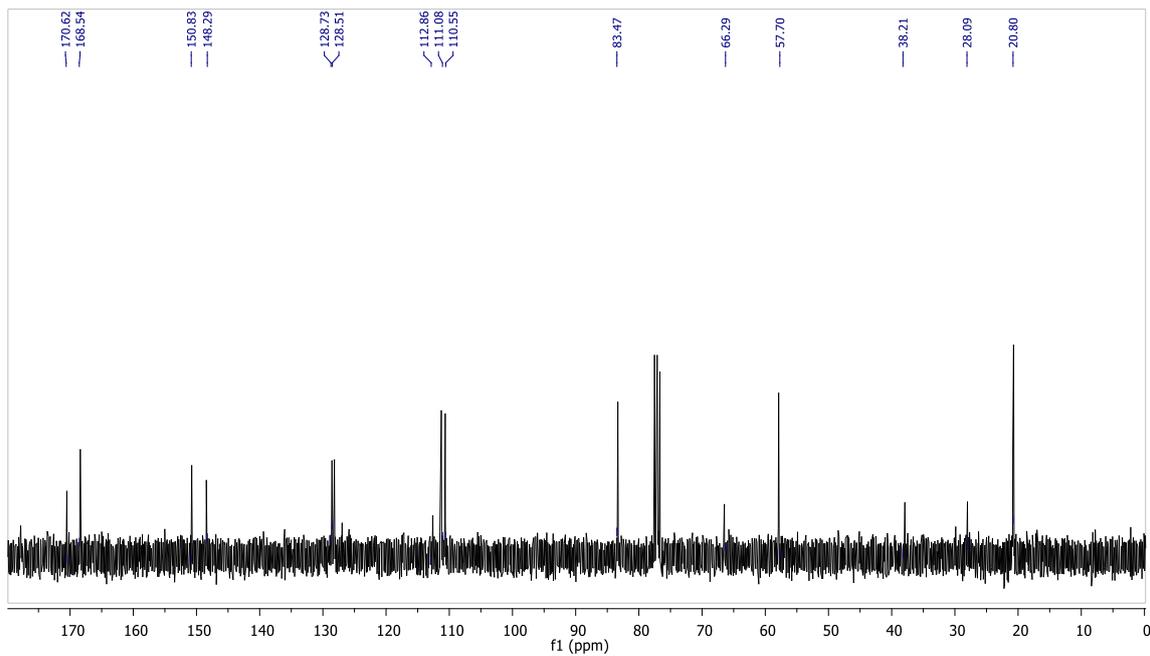




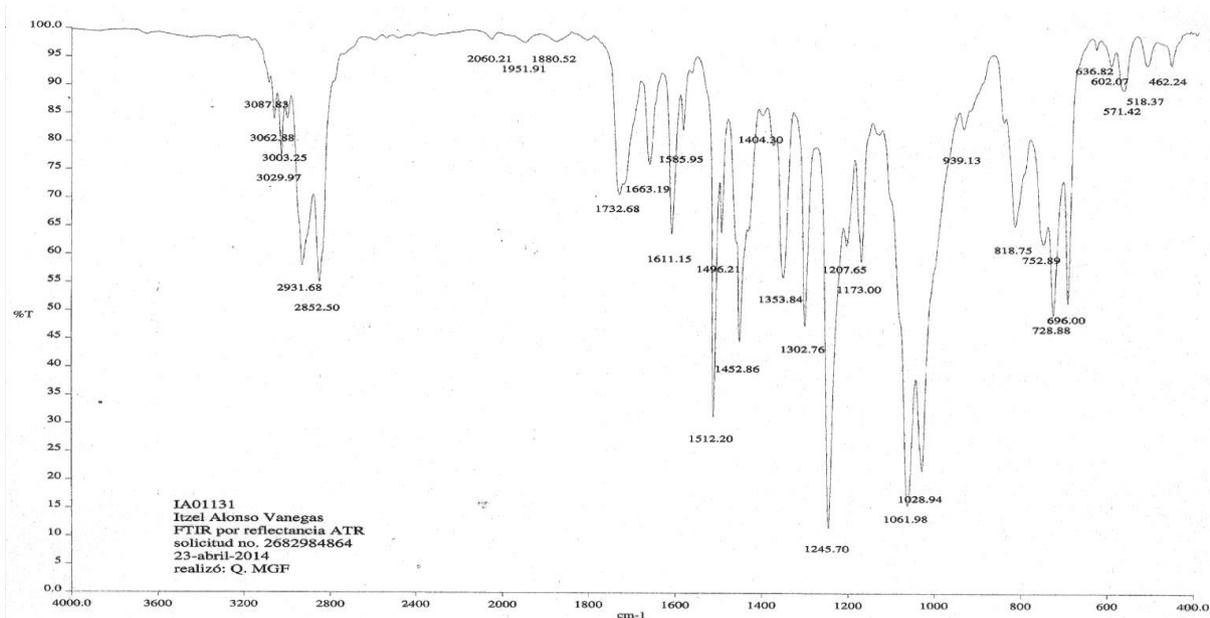
144

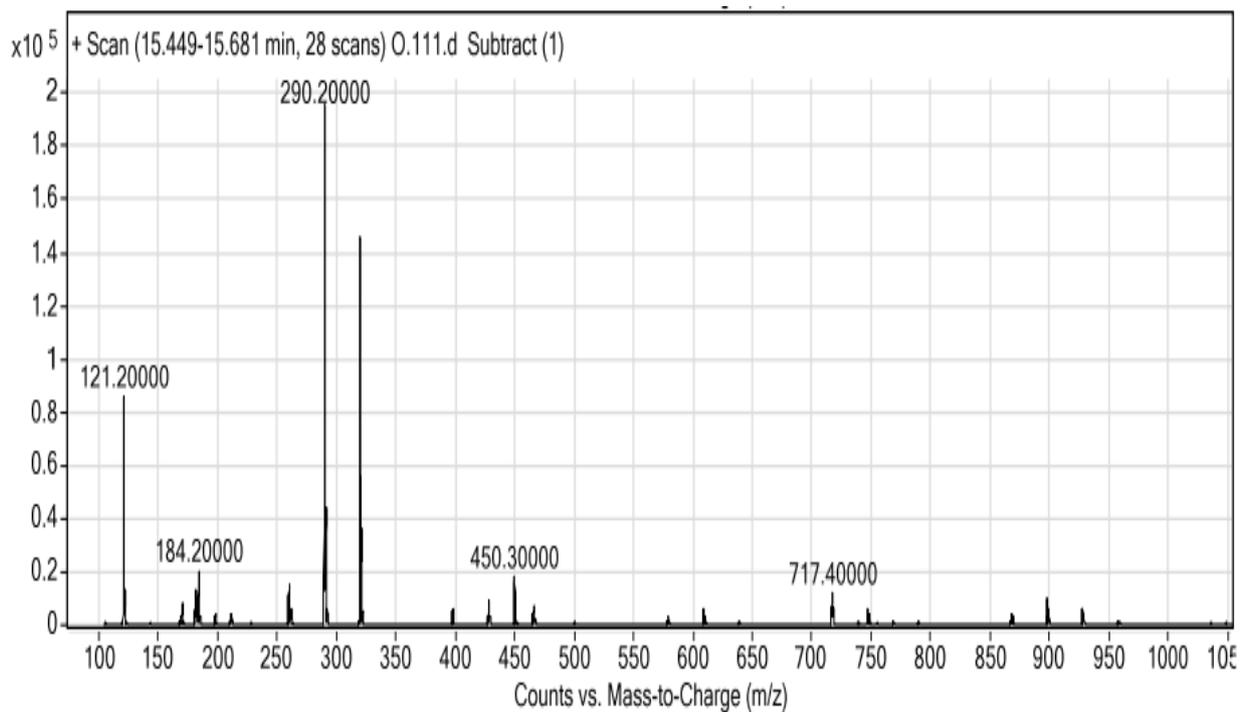
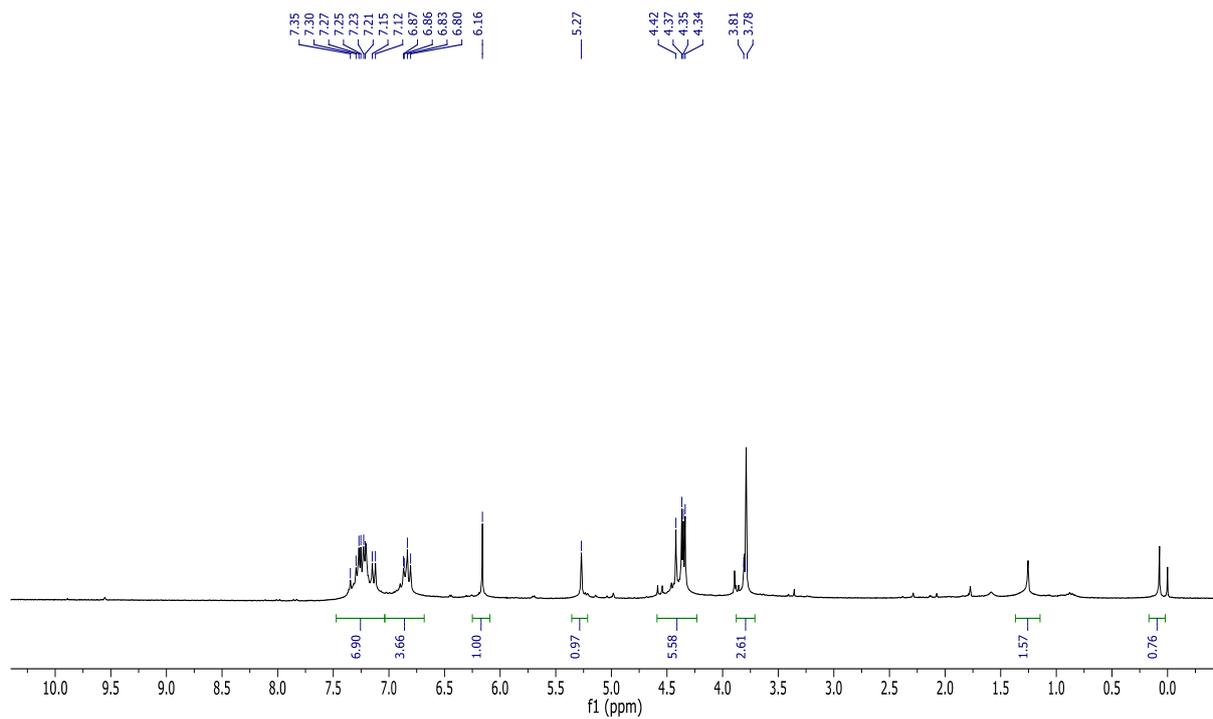


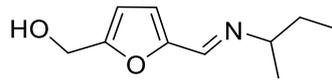




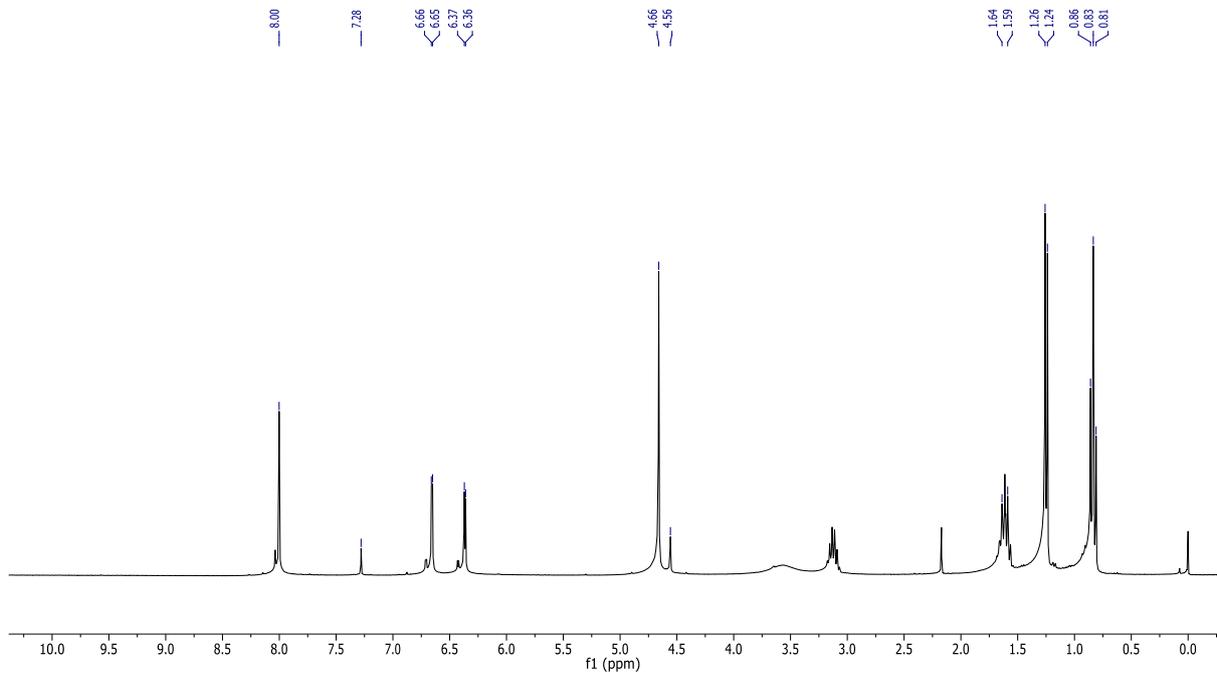
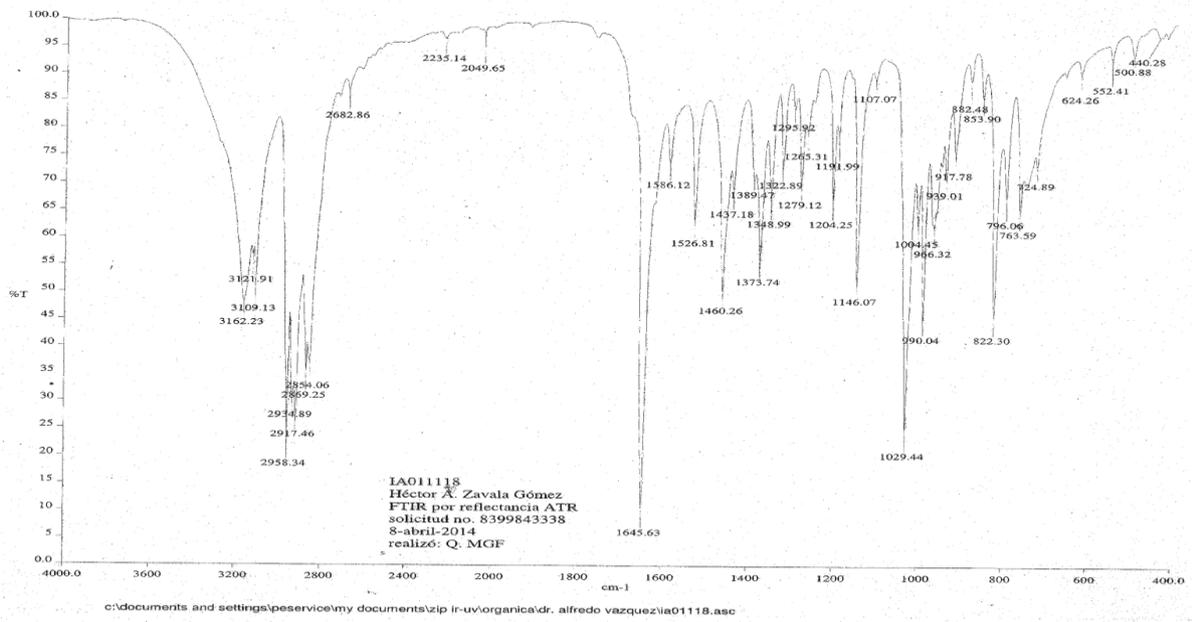
147

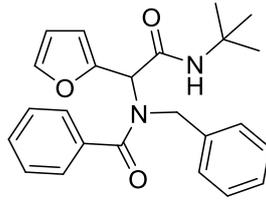




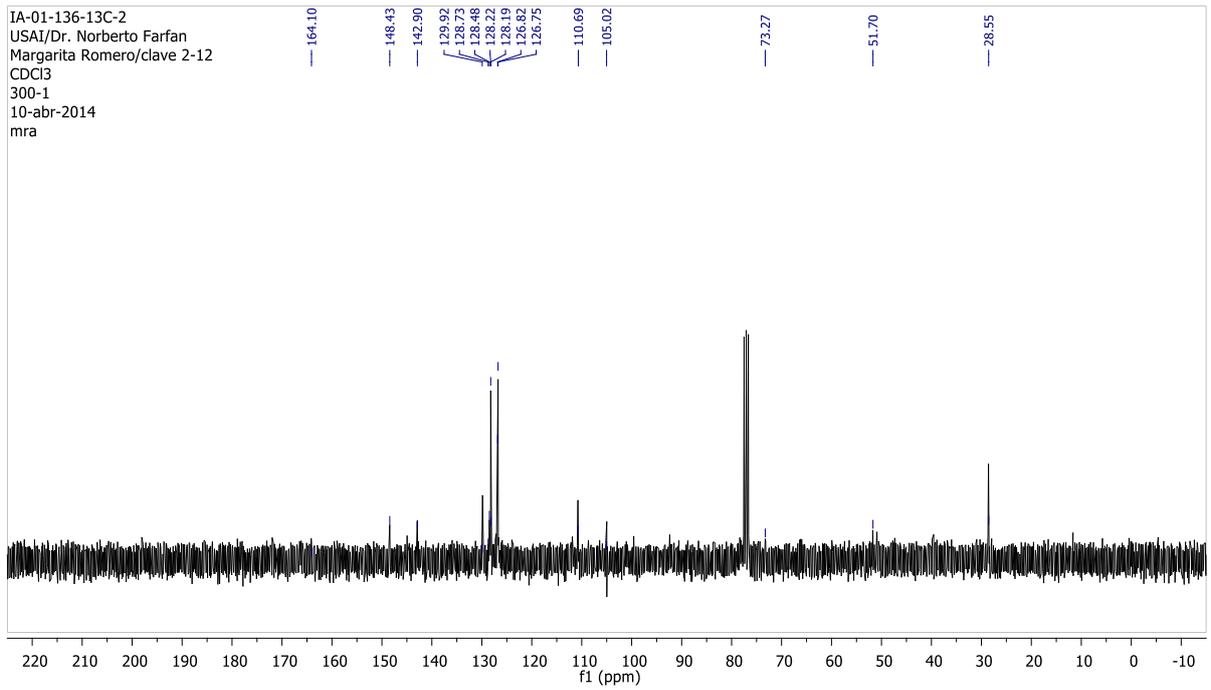
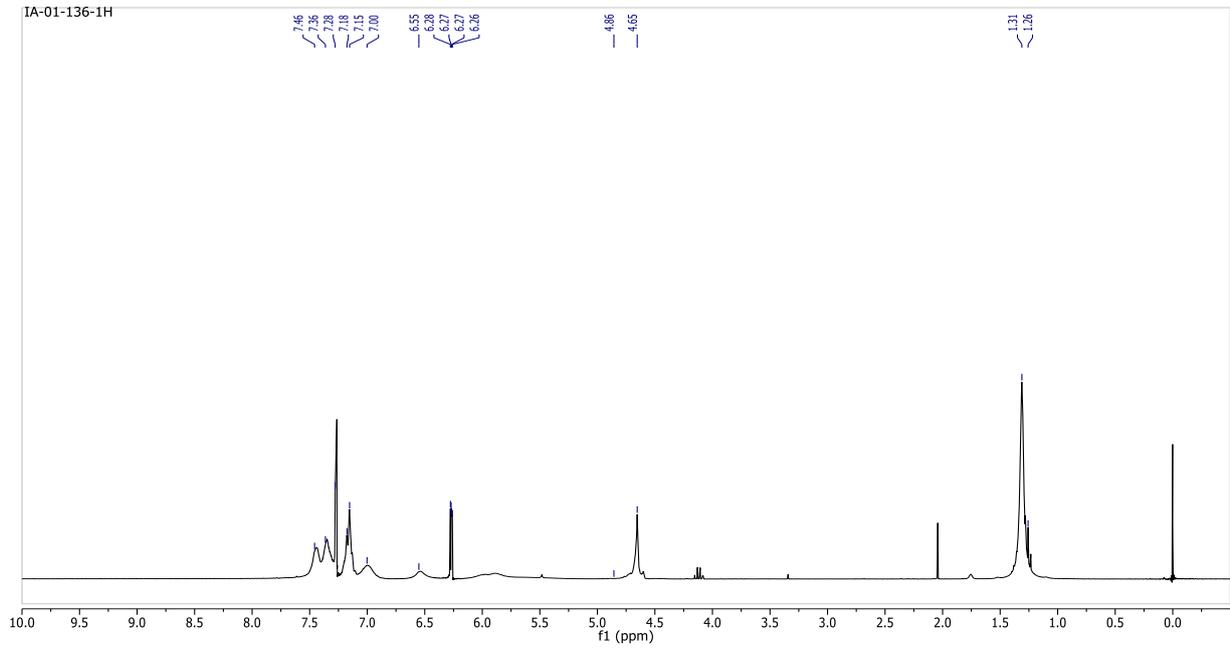


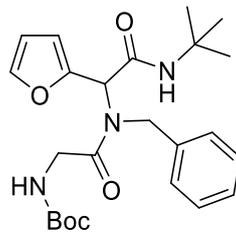
108



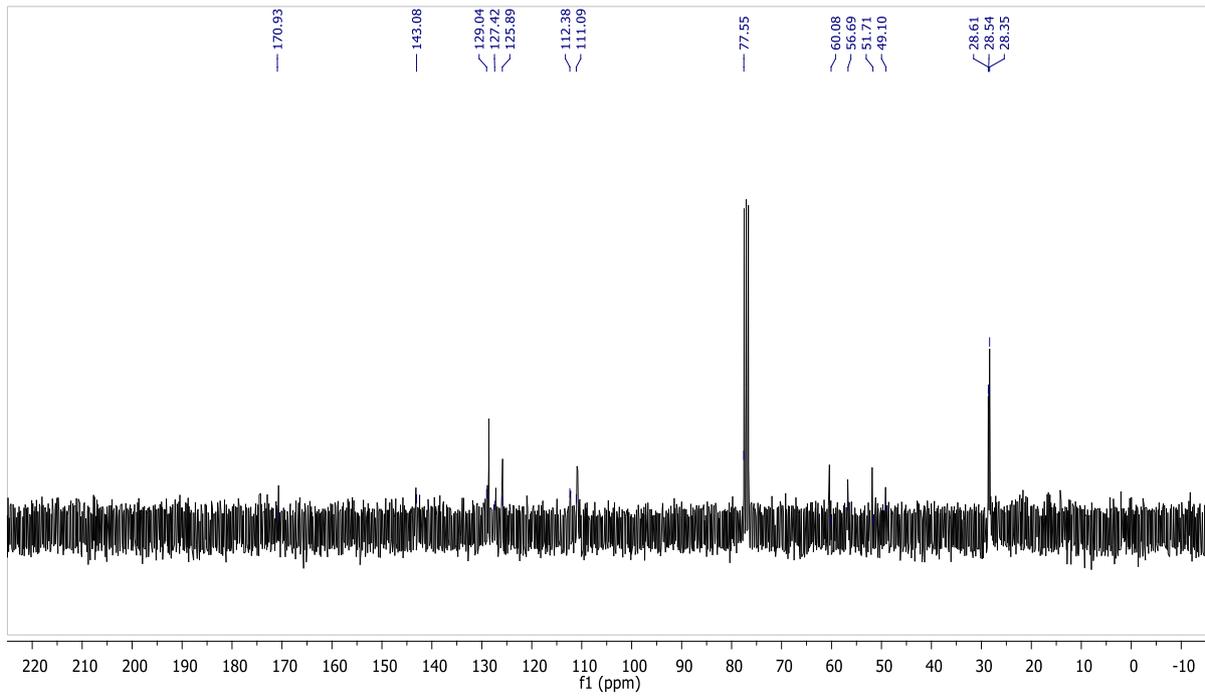
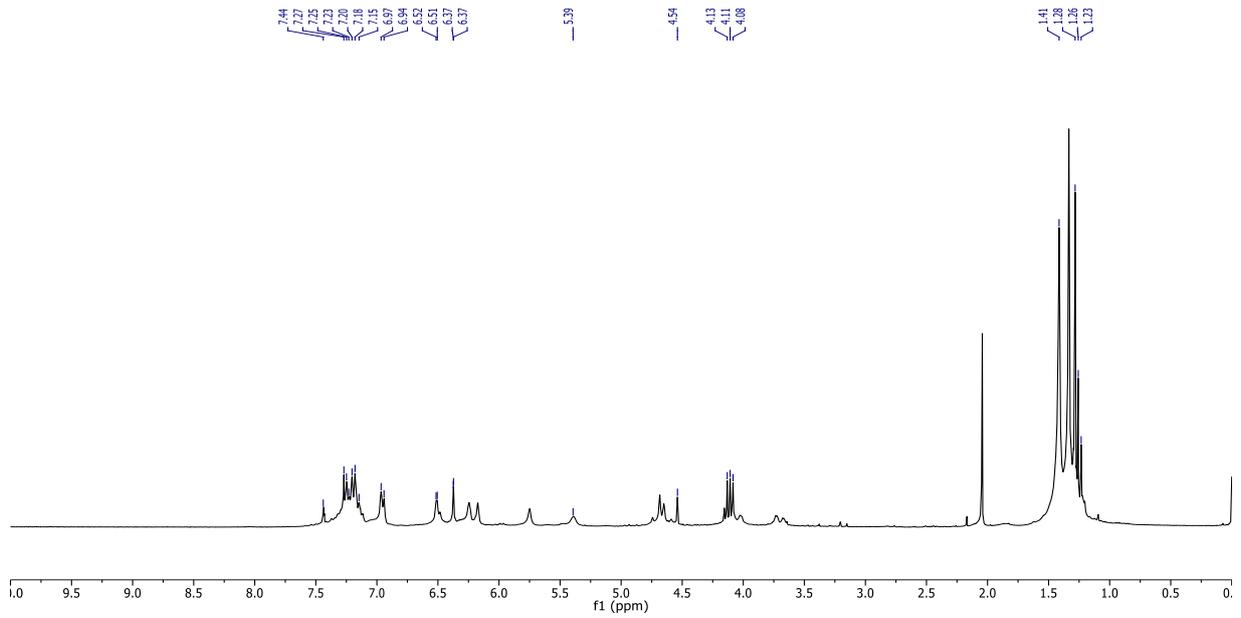


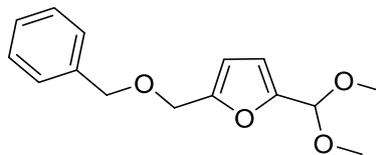
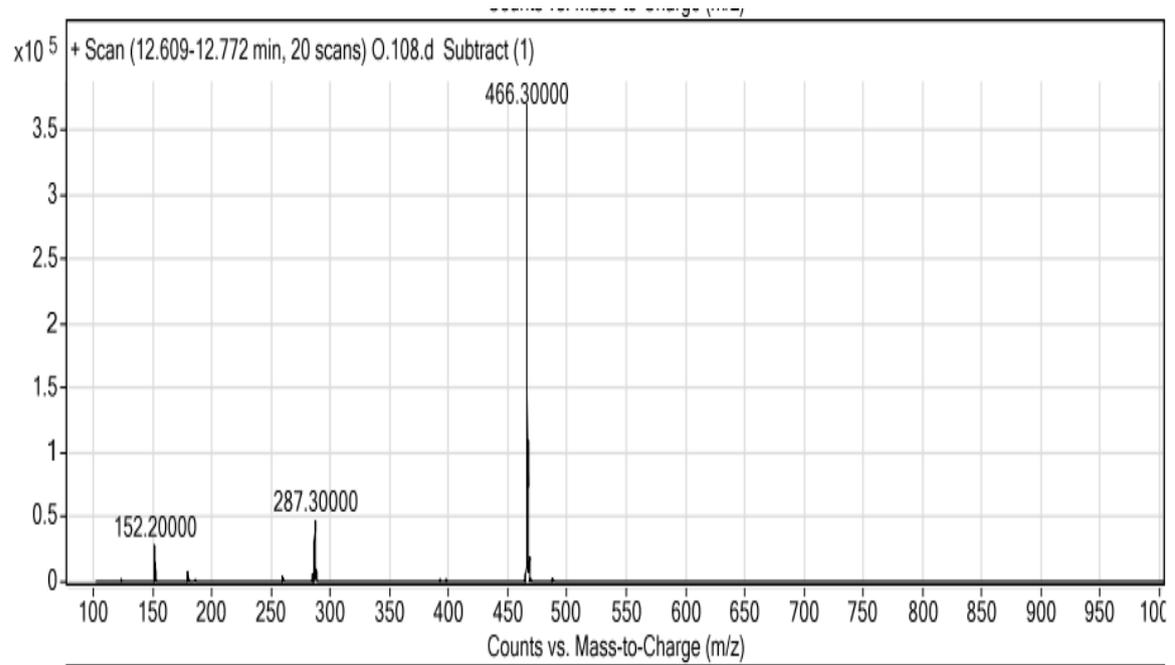
153



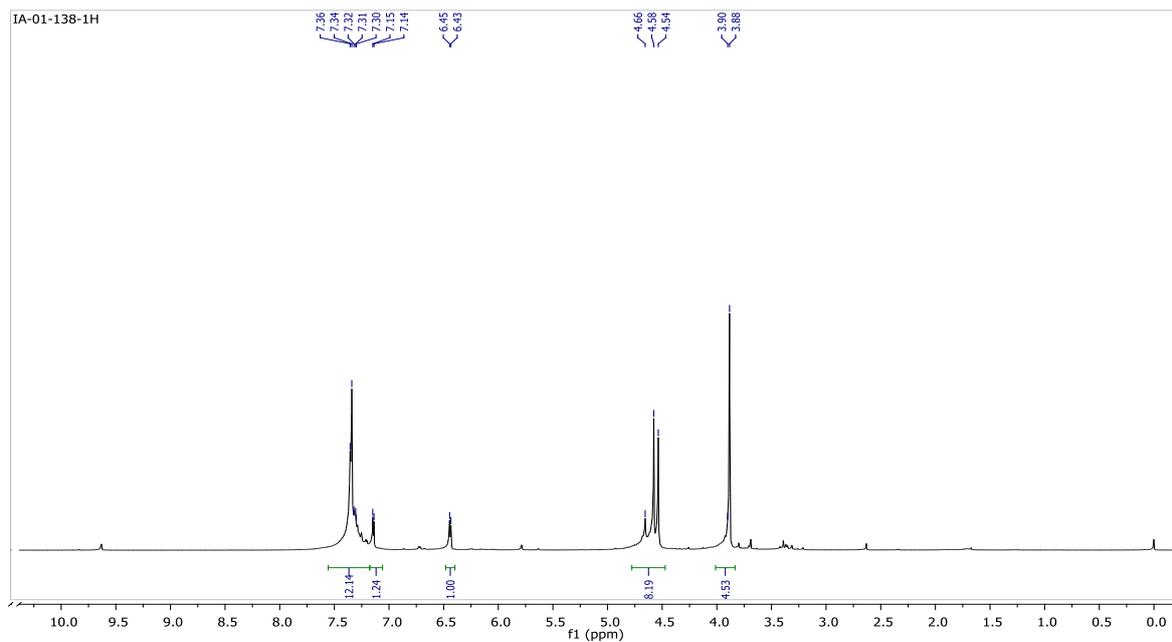


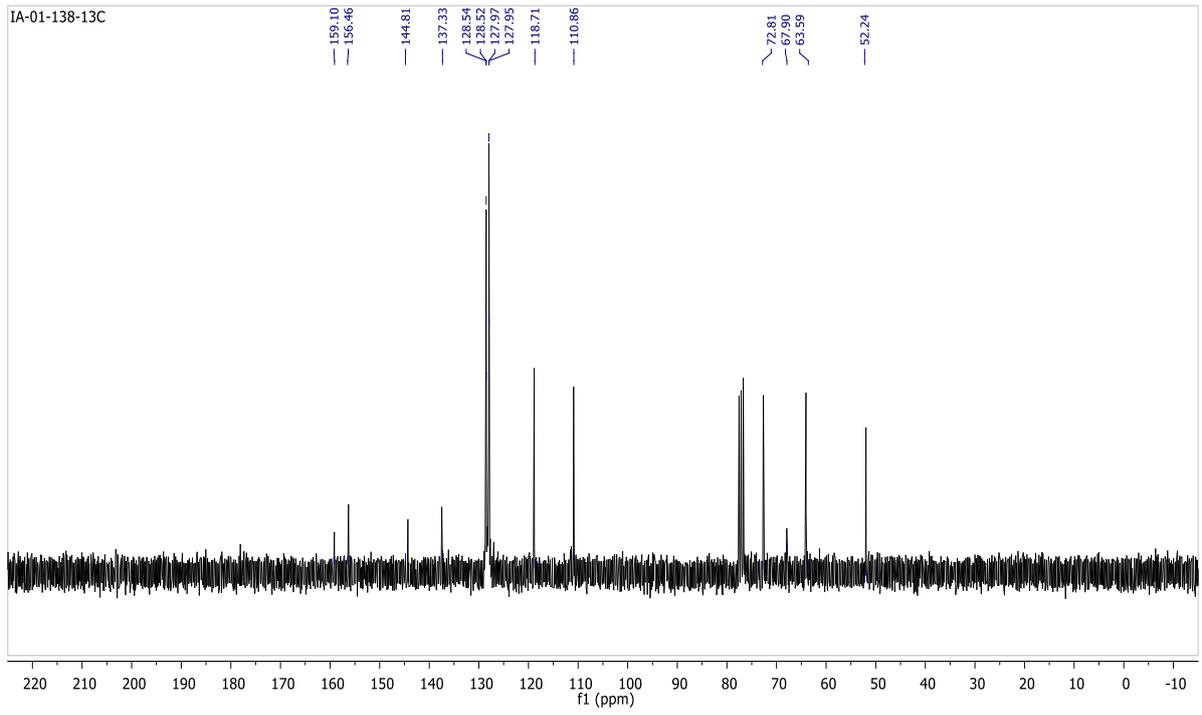
142





143







UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA
DEPTO. DE QUÍMICA ORGÁNICA

Srita. Itzel Alonso Vanegas.
Tesista de la Carrera de Química de Alimentos
Facultad de Química U N A M
PRESENTE

Por este conducto deseo agradecer a usted su valiosa colaboración en la asesoría del alumno **Rodrigo Frey Aguilar** durante el desarrollo del proyecto "Síntesis de 5-hidroximetilfurfural", trabajo realizado durante la Estancia Corta de Investigación que se llevó a cabo del 6 de enero al 24 de enero de 2014.

Reiterándole mi agradecimiento reciba un cordial saludo.

Atentamente

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Ciudad Universitaria a 20 de febrero de 2014

Profa. Q. Guillermina Salazar Vela

FACULTAD DE QUÍMICA



DEPARTAMENTO
DE
QUÍMICA ORGÁNICA

Jefe de los Laboratorios de Química Orgánica Heterocíclica

Anexo II

Propuesta de una práctica para el laboratorio de QOIII (1628)

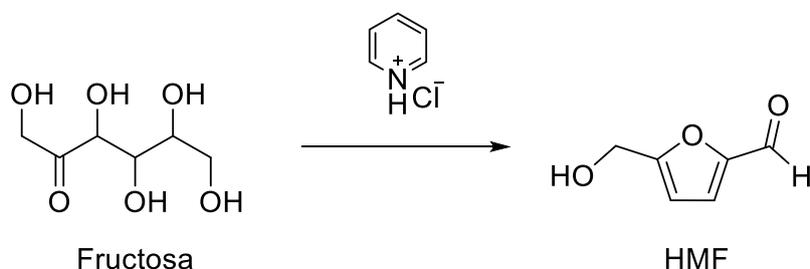
Basándonos en la metodología elaborada para la síntesis de HMF, se propuso una práctica para el laboratorio de la asignatura Química Orgánica III (1628) que se imparte en la Facultad de Química de la UNAM, haciendo énfasis en el uso de materias primas de bajo costo, así como materiales y procedimientos simples y didácticos, y con un enfoque de química verde, de tal manera que el estudiante pueda integrar diferentes conceptos y técnicas de laboratorio que le permitan obtener un producto que se encuentra con frecuencia en alimentos procesados. La metodología descrita anteriormente, se evaluó con un alumno de la Facultad de Química de una Estancia Corta de Investigación.

Síntesis de 5-hidroximetilfurfural.

Objetivos

- Obtención de 5-hidroximetilfurfural a partir de fructosa y clorhidrato de piridinio por medio de una reacción de deshidratación.
- Realizar la prueba cualitativa de obtención de HMF con resorcinol
- Formación de una semicarbazona a partir de HMF
- Investigar los mecanismos de reacción para la formación del HMF

Reacción



Información

El hidroximetilfurfural (HMF) es un derivado del furano, cuya presencia se ha reportado en diversas matrices alimentarias.

El HMF se puede obtener mediante la deshidratación de monosacáridos, que requieren la pérdida de tres moléculas de agua. En el caso de disacáridos y polisacáridos tales como la sacarosa, celobiosa, inulina o celulosa, así como la utilización de otros materiales en este proceso, es necesario el uso de algún catalizador ácido. Debido a la facilidad con que se puede formar, el HMF se puede encontrar en la mayor parte de compuestos o productos que contengan carbohidratos y que se hayan sometido a un calentamiento, es decir, condiciones que favorecen procesos de deshidratación, por lo que el HMF se puede encontrar en una gran variedad de alimentos.

Descripción

La síntesis se llevó a cabo con fructosa pulverizada y clorhidrato de piridinio sin la necesidad de utilizar disolvente. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 20min, obteniéndose de ésta manera una mezcla con una coloración café-ámbar, la cual se deja enfriar. Posteriormente, se llevan a cabo de dos a tres extracciones de la mezcla de reacción con AcOEt y, posteriormente, las fracciones obtenidas se juntaron y destilaron por medio de una destilación simple, para eliminar el AcOEt, obteniéndose así el crudo del HMF.

Dentro de éste método, se proponen 3 diferentes formas de identificación: monitoreo y comparación con un estándar mediante CCF, la formación de derivados, (Esquema 1) y por medio de colorimetría.

Metodología Aplicada en la Estancia Corta de Investigación

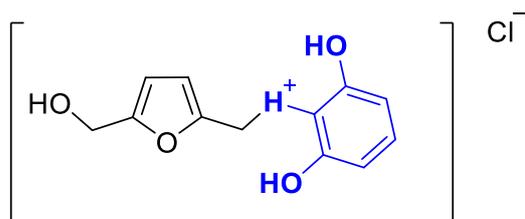
En un matraz bola de 50 mL de fondo plano de dos bocas, se colocaron 0.5 g (2.77 mmol) de fructosa y 0.321 g (2.77 mmol) de clorhidrato de piridino. La mezcla se calentó por 15 minutos a una temperatura entre 100-120 °C con agitación constante, se dejó alcanzar a la temperatura y realizaron dos extracciones con 7 mL de acetato de etilo cada una. Se juntaron los extractos y se adaptó un equipo de destilación simple para eliminar el acetato de etilo y obtener el crudo del HMF (297 mg, 85%).

Prueba colorimétrica con Resorcinol.

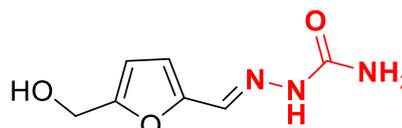
Se toma una pequeña muestra de HMF (punta de una espátula) y se transfiere a un vial. Se adiciona 1 mL de una solución al 1% de resorcinol (H_2O destilada) y 1 mL de HCl al 50%. Se agita y se calienta suavemente la mezcla en baño maría. Una respuesta positiva es indicada por la aparición de una coloración naranja que sigue a un color fúscido.

Formación de la semicarbazona

Se disuelve HMF, en 3 mL de EtOH, se adiciona lentamente una gota de agua destilada seguido de 1 g de clorhidrato de semicarbazida y 1.5 g de AcONa y se diluye con 2 mL de H_2O . Se agita vigorosamente y se calienta en baño maría y se dejar enfriar a temperatura ambiente. Posteriormente, se enfría en baño de hielo hasta la formación de los cristales de la semicarbazona, filtrar y recrystalizar en EtOH y determinar Pf.



Compuesto colorido
formado con Resorsinol



Semicarbazona