



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS.
ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE MAILLARD.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO DE ALIMENTOS**

**PRESENTA
RODRIGO CONTRERAS GAYTÁN**



CIUDAD DE MÉXICO

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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: JOSE MANUEL MENDEZ STIVALET

VOCAL: BLAS FLORES PÉREZ

SECRETARIO: MARTHA MENES ARZATE

1ER. SUPLENTE: CRISTINA DEL CARMEN JIMENEZ CURIEL

2° SUPLENTE: MARGARITA ROMERO AVILA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 201 DE POSGRADO. DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

ASESOR DEL TEMA:

- **M. EN C. BLAS FLORES PÉREZ**

SUPERVISOR TÉCNICO:

- **MARGARITA ROMERO ÁVILA**

SUSTENTANTE:

RODRIGO CONTRERAS GAYTÁN

Agradecimientos:

A mis padres por haberme apoyado en todo mi proceso de formación,

A mi hermana, por sus críticas que siempre me hicieron mejorar.

A mi primo por estar conmigo durante mis estudios en casa.

A mis tíos y abuela por los consejos que me dieron.

A mis profesores por enseñarme durante 4 años las bases para poder desempeñarme como químico.

Al M. en C. Blas Flores Pérez y a Margarita Romero, por haberme aceptado y ayudado durante todo mi proyecto de tesis.

A mis amigos por compartir conmigo todos los momentos durante la carrera.

A Aida, gracias por todo.

Índice:

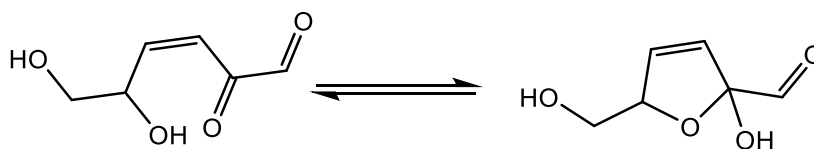
| | |
|-----------------------------|-----------|
| Agradecimientos..... | 2 |
| Introducción..... | 4 |
| Antecedentes..... | 5 |
| Objetivos..... | 12 |
| Esquema general..... | 13 |
| Metodología..... | 14 |
| Resultados..... | 18 |
| Análisis..... | 20 |
| Conclusiones..... | 48 |
| Referencias..... | 49 |

Introducción:

El oscurecimiento no enzimático en los alimentos es causado por la reacción de Maillard [Belitz 2009]. Esta reacción incluye la formación del grupo imina entre azúcares y aminoácidos, una posterior tautomería (transposición de Amadori), la eliminación del derivado aminado y la degradación de Strecker, conduciendo a la formación de una gran cantidad de compuestos [Fennema 2010]. Entre estos se incluyen los compuestos de tipo heterocíclico [Martins 2001], que en algunos casos pueden ser deseables (como cuando generan aromas cárnicos sintéticos o color caramelo) [Barham 2010], pero también conlleva a alteraciones organolépticas y pérdidas del valor nutritivo de los alimentos. [Fennema 2010]

En este trabajo se buscó tener las condiciones de reacción óptimas que condujeran eficientemente a la obtención del 5-hidroxiacetilfurfural (HMF), adicionando posteriormente aminoácidos para emular la reacción de Maillard. Las moléculas obtenidas podrían emplearse como aditivos alimentarios, una vez que se determinen sus propiedades. Para esto se usaron distintas condiciones de reacción: tiempo, temperatura, disolventes y diferentes aminoácidos.

Consideramos que había dos posibilidades estructurales del intermedio que podrían conducir eventualmente al HMF: un sistema abierto o uno cerrado de tipo furano.



Los resultados obtenidos se presentan en esta tesis.

Antecedentes (Marco Teórico):

Las reacciones de pardeamiento son uno de los procesos más relevantes que ocurren durante el calentamiento de alimentos, en uno de ellos ocurre una reacción de los azúcares reductores y aminoácidos libres, o grupos amino terminales, un proceso conocido como la reacción de Maillard. [Miranda, 2007] [Fennema, 2010]

Otra reacción de pardeamiento no enzimático es la caramelización de azúcares, en donde se realiza la fusión del azúcar o el calentamiento de jarabes de azúcar en presencia de catalizadores ácidos, básicos o ciertas sales, esto conduce a la formación de compuestos de color pardo con aroma típico a caramelo, algunos productos son similares a los observados en la reacción de Maillard. [Davies, 2003][Fennema, 2010]

Este proceso es empleado en la producción de caramelo, un aditivo de la industria de alimentos [E-150] que da colores, sabores y aroma a los alimentos y que es empleado en la elaboración de una gran cantidad de productos alimentarios, tales como: refrescos, productos de panadería, jarabes, etc. Este aditivo se clasifica en 4 clases de acuerdo con el tipo de proceso que se emplea en su realización, una de ellas, la clase III, conocida como “caramelo amónico” [E-150c]. [Fennema, 2010] [Gosciny, 2014]

Los carbohidratos son una fuente abundante de recursos renovables que, bajo determinados procesos, tienen un gran potencial para generar otros productos con un gran valor comercial, uno de ellos es el 5-hidroximetilfurfural [HMF], el cual se obtiene de manera eficiente a partir de la deshidratación de una hexosa; en particular de la fructosa. [Cao, 2011]

El 5-hidroximetilfurfural puede ser encontrado en una variedad de productos alimentarios, como los de panadería, malta, jugos de frutas, café y vinagre, y puede ser empleado como marcador de calidad o como monitoreo del proceso de calentamiento en productos, como la miel, frutas procesadas y leche. [Capuano, 2011] [Kowalski, 2013]

A este compuesto también se le han atribuido efectos adversos en la salud humana, se han reportado efectos citotóxicos, algunos estudios muestran resultados controversiales con referencia a sus posibles efectos carcinogénicos, mutagénicos o genotóxicos; por otro lado, en derivados como el sulfoximetilfurfural, producido *in vivo*, se ha comprobado su efecto mutagénico [Capuano, 2011]. Otros estudios le han atribuido posibles aplicaciones, como anticancerígeno [Michail, 2007], o bien como intermediarios en la fabricación de plásticos, productos farmacéuticos, productos de química fina [Liu, 2012], así como combustible. [Matsumiya, 2015]

Por otro lado, en los pasos finales de la reacción de Maillard se forman compuestos nitrogenados, estas reacciones conducen a pigmentos café oscuro conocidos como melanoidinas, que tienen un contenido variable de nitrógeno, compuestos volátiles que usualmente son sustancias con alto poder de aromas relacionados con el horneado, tostado y freído; componentes que aportan sabores, en especial de sustancias amargas, y compuestos con propiedades reductivas, que pueden contribuir a la estabilización de los productos contra el deterioro oxidativo. [Belitz, 2009]

Diversos estudios se han realizado con referencia a la reacción de Maillard, en donde se ha reportado la generación de productos (abreviados como MRPs) con efectos antinutricionales y tóxicos, estudios han mostrado efectos mutagénicos, carcinogénicos y citotóxicos, además de una pérdida de aminoácidos esenciales, digestibilidad, inactivación de enzimas, entre otros. [Silván, 2006]

Por el contrario, en otros estudios se ha puesto mayor atención en los MRPs, debido a sus posibles efectos como antioxidantes, anti-alérgicos, antimicrobianos y propiedades citotóxicas; muchos estudios se han enfocado en las propiedades antioxidantes en sistemas complejos, como el café, en donde los MRPs pueden contribuir a aumentar la vida de anaquel; estudios *in vivo* sugieren que pueden aportar efectos benéficos como agentes reductores, quelantes de metales, actuar contra los radicales libres, en especial las sustancias de bajo peso molecular, porque pueden ser absorbidas en el intestino. [Silván, 2006]

Por otra parte, la química orgánica heterocíclica es una rama muy grande e importante de la química orgánica. Los heterociclos se encuentran en la naturaleza, por ejemplo, en los ácidos nucleicos y en los alcaloides. Los heterociclos sintéticos tienen un amplio uso como herbicidas, fungicidas, y por supuesto, como productos farmacéuticos tales como fármacos para combatir la úlcera. Aunado a todo esto, hay una gran variedad de heterociclos que son producidos durante la cocción de los alimentos y son, entre otros compuestos, responsables del aroma (Tabla 1) y sabor de los mismos. [García Ortega, 2010]

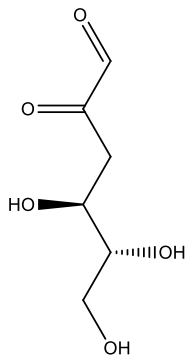
| Tipo de heterociclo | Aroma | Detectado en |
|---------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| Pirazinas | Tostado, cereales horneados | Alimentos calentados en general |
| Alquilpirazinas | Nuez, asado | Café |
| Alquilpiridinas | Amargo, astringente, quemado | Café, cebada, malta |
| Acil piridinas | Galleta salada | Cereales |
| Pirroles | Cereal | Cereales, café |
| Furanos, piranos | Dulce, quemado, caramelo, picante | Alimentos calentados en general |
| Oxazoles | Nuez, dulce | Cacao, café, carne |
| Tiofenos | Carne | Carne cocida |

Tabla 1. Aromas generados por diferentes compuestos en alimentos tratados térmicamente.

El HMF es un compuesto intermedio en la reacción de Maillard que se produce cuando las hexosas se calientan en presencia de aminoácidos o proteínas. (Flores Pérez 2015)

La caramelización requiere una mayor energía de activación y temperaturas más elevadas que la reacción de Maillard, aunque, de manera similar, también se forma el intermedio 3-desoxiosona (Figura 1).

Figura 1. Estructura 3-desoxiosona.



A continuación (Figura 2), se muestra la formación de HMF a partir de sacarosa por calentamiento, proceso de caramelización y reacción de Maillard. [Flores Pérez, 2015]

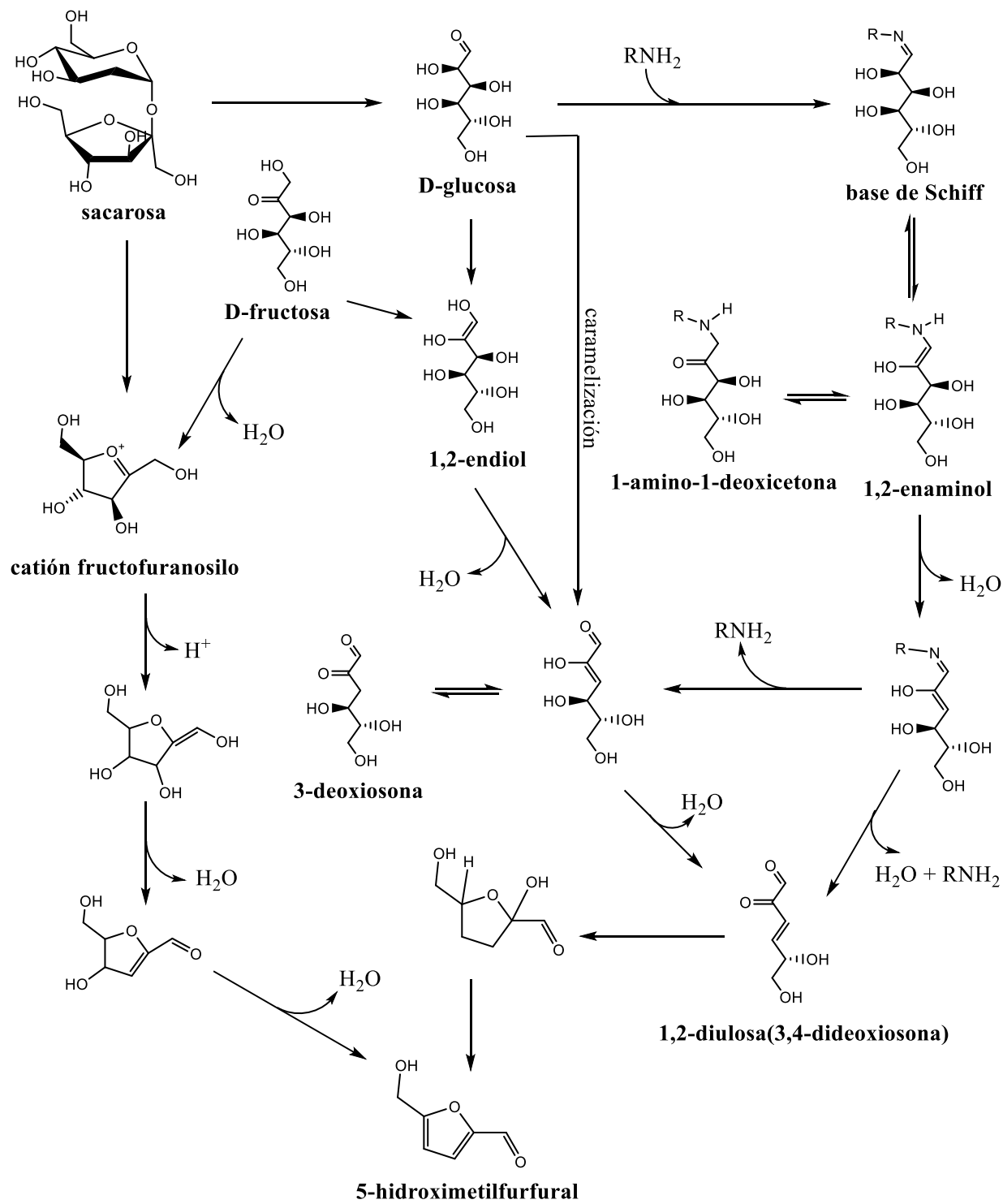


Figura 2. Diferentes vías que conducen al HMF.

Explicación de la Figura 2.:

Partiendo de un hidrato de carbono reductor (D-fructosa o D-glucosa) se proponen dos rutas, una de ellas es la caramelización en la cual se tiene la formación del intermediario 1,2-endiol el cual posteriormente se deshidrata generando un nuevo intermediario, la 3-deoxiosona, el cual por medio de una deshidratación forma el intermediario 1,2-diulosa(3,4-dideoxiosona) el cual se cicla para formar el 5-hidroximetilfurfural.

La otra ruta propuesta es aquella que conlleva la formación de una base de Schiff como intermediario el cual proviene de la reacción con un compuesto nitrogenado, esta base de Schiff por resonancia se convierte en dos intermediarios el 1,2-enaminol y la 1-amino-1-deoxicetona siendo de estos el primero el que por medio de una deshidratación forma un intermediario que llega tanto a la 3-deoxiosona o a la 1,2-diulosa(3,4dideoxiosona), siendo la 1,2-diulosa(3,4-dideoxiosona) la que al ciclarse genera el 5-hidroximetilfurfural.

En condiciones de baja humedad, la transformación de sacarosa en fructosa conduce a la formación del catión reactivo fructofuranosilo, el cual puede convertirse directamente en HMF.

En condiciones adecuadas una amina primaria reacciona con una cetona o un aldehído para formar una imina. Las iminas son análogos nitrogenados de las cetonas y aldehídos, con un enlace doble carbono-nitrógeno en lugar del enlace doble carbono-oxígeno. Al igual que las aminas, las iminas son básicas [García Ortega, 2010].

La formación de una imina es un ejemplo de un tipo muy amplio de reacciones conocidas como condensaciones, reacciones en las que dos (o más) compuestos orgánicos se combinan, con pérdida de agua o de otra molécula pequeña (Figura 3).

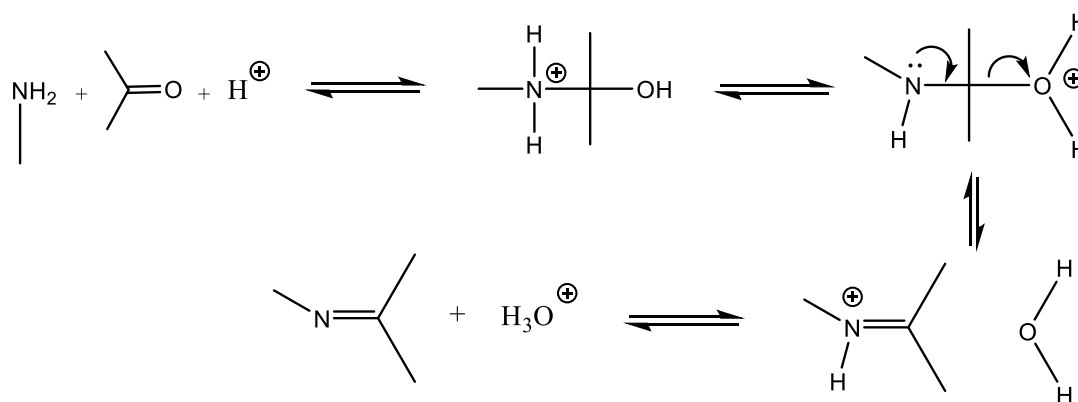


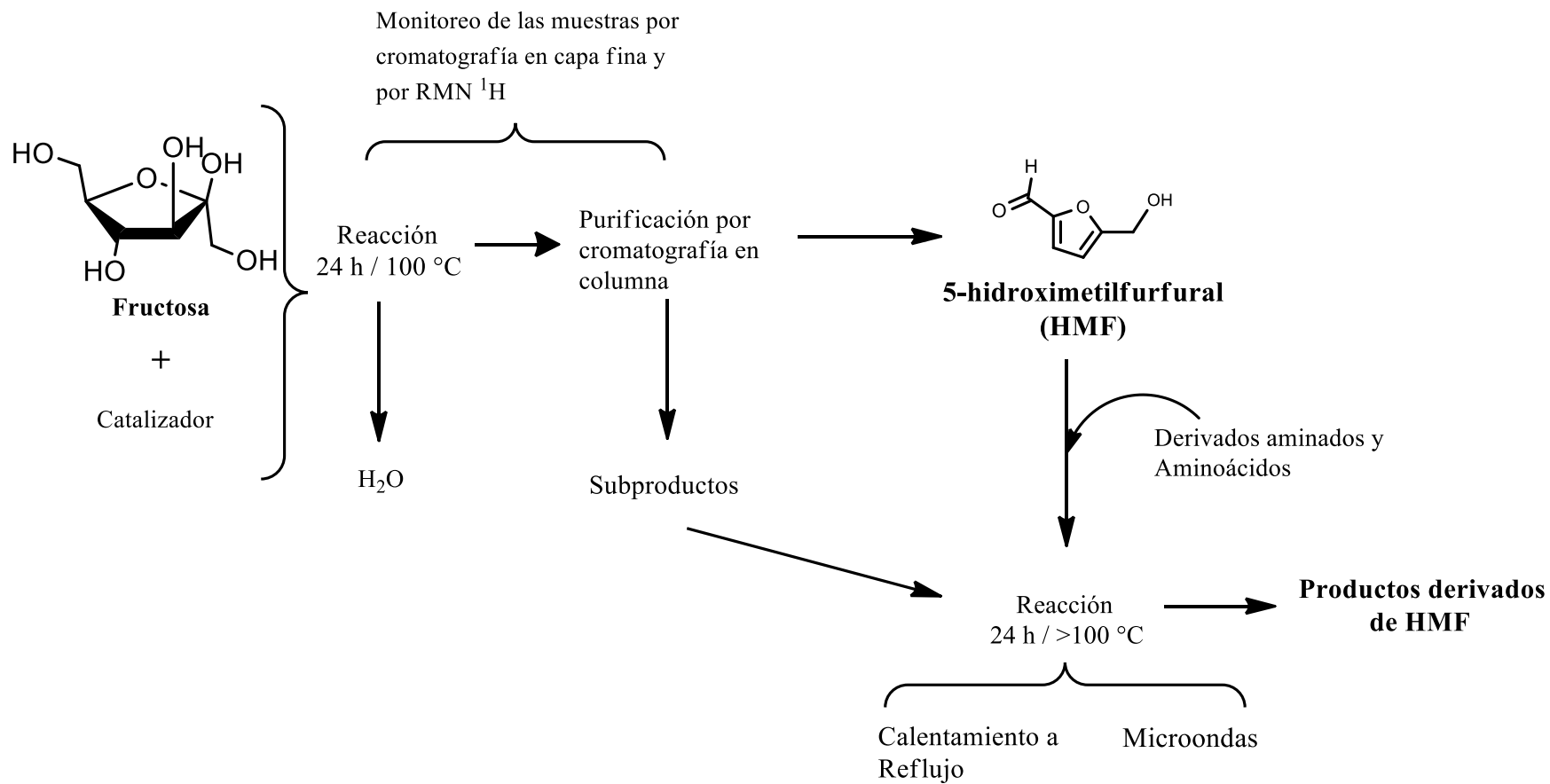
Figura 3. Esquema de reacción de condensación.

La formación de iminas es reversible y la mayoría de las iminas se pueden volver a hidrolizar para obtener la amina y la cetona o aldehído iniciales (por esto son difíciles de purificar). La formación de iminas es una reacción típica de adición nucleofílica en la que el agua se elimina del intermediario tetraédrico formado inicialmente y se produce un nuevo enlace C=N. Son comúnmente encontradas como intermediarios en rutas biológicas, las cuales con frecuencia son llamadas “bases de Schiff”.

Objetivos:

- Obtener el 5-hidroximetilfurfural a partir de un hidrato de carbono sencillo [D-fructosa] y derivados de este compuesto.
- Encontrar las condiciones de reacción para obtener la mayor tasa de conversión de fructosa en 5-hidroximetilfurfural, optimizar dicha metodología y obtener el rendimiento de la misma.
- Evaluar si las condiciones de reacción para la obtención de 5-hidroximetilfurfural permite la obtención de derivados tipo imina o tipo pirrol al hacerlo reaccionar con derivados aminados.
- Encontrar el disolvente que permite la formación de derivados tipo imina o pirrol usando las condiciones de reacción para la obtención de 5-hidroximetilfurfural.

Esquema general:



Metodología:

Síntesis de 5-hidroximetilfurfural [5-HMF]

- Caramelización

En un vaso de precipitados de 25 mL se colocó 1 g de fructosa y se sometió a calentamiento en un baño de arena, 120°C o 160°C, hasta que se observó que se fundía, entonces se añadieron los catalizadores correspondientes para cada experimento. La reacción se siguió cada 5 minutos por cromatografía en capa fina, empleando una referencia de 5-hidroximetilfurfural [HMF] y eluyendo en un sistema hexano:acetato de etilo (1:1). Una vez determinado el tiempo óptimo de caramelización de la muestra, se realizó una extracción por triplicado con diclorometano; se evaporó el disolvente empleado y se analizó esta fracción por resonancia magnética de protón [RMN ¹H].

- Aproximación en medios orgánicos y sales inorgánicas como catalizador

En un matraz bola de 200 mL se colocó fructosa, cloruro de amonio y 80 mL de isopropanol o etanol, la mezcla se calentó a reflujo por 24 horas con un sistema acoplado a una trampa Dean-Stark. [Liu y Tang, 2012]

La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina, una vez comprobada la presencia del compuesto de interés se evaporó el exceso de disolvente y se envió una muestra del crudo de reacción para su análisis por Resonancia Magnética Nuclear de Protón [RMN ¹H].

El producto se purificó por cromatografía en columna flash, se colocaron 6 pulgadas de sílice [70-230 mesh, tamaño de partícula de 60-200 µm] en una columna de 30 mm de acuerdo a lo sugerido por Still [1978], la muestra se preparó con celita y se aplicó en la columna, se eluyó el crudo de la reacción empleando hexano:acetato de etilo (9.8:0.2), posteriormente se empleó una mezcla diclorometano:metanol con un gradiente de elución [9.7:0.3] a [9:1]. Se monitorearon cada una de las fracciones por cromatografía en capa fina y se seleccionaron aquellas donde se encontraba el compuesto de interés, se

evaporaron las fracciones, se pesó el producto (5-HMF) y se enviaron muestras a análisis espectrométrico y espectroscópico para elucidar la estructura del compuesto.

Síntesis de derivados del 5-hidroximetilfurfural [5-HMF].

Anilina. En un matraz bola adaptado con un sistema de calentamiento a reflujo, una trampa de Dean-Stark, un baño de arena y agitación magnética, se colocaron la anilina y la fructosa en cantidades equimolares en isopropanol como disolvente, la mezcla se calentó a 120°C por 24 h, el progreso de la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina y por RMN ¹H.

Metionina. Se realizaron dos reacciones con el aminoácido metionina (Met), en una se usó isopropanol como disolvente y en otro metanol, empleamos diferentes temperaturas (140° y 120°), la reacción se siguió por ccf y también por RMN ¹H, una requirió 24 h y la otra 20 h. El equipo montado para la reacción fue el mismo que para la síntesis de HMF (matraz de bola, trampa de arena, trampa Dean-Stark, refrigerante y agitación). Las cantidades usadas de cada sustrato fueron equimolares. Para esta reacción no se usó ningún catalizador.

Prolina. Para la reacción con el aminoácido prolina (Pro) nuevamente se utilizó el mismo equipo que para las reacciones anteriores. Se mantuvo la relación equimolar y el avance de la reacción se monitoreó por medio de cromatografía en capa fina y por RMN ¹H.

Valina. En la reacción con valina se colocaron nuevamente cantidades equimolares empleando el mismo equipo de reacción. Se monitoreó la reacción por medio de cromatografía en capa fina y por RMN ¹H.

Fenilalanina. Se empleó la metodología descrita previamente con anilina empleando las cantidades equimolares del aminoácido a reaccionar, en un par de experimentos se usó catalizador, ácido *para*-toluensulfónico y ácido acético, el

disolvente utilizado fue etanol [EtOH]. El avance de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina y por RMN ^1H .

Arginina. Se colocaron cantidades equimolares de HMF y arginina, como disolvente se usó etanol y se montó el mismo equipo de reacción que en los anteriores experimentos. La reacción se dejó a temperatura de reflujo durante 24 h con una agitación constante. Se monitoreó la reacción por medio de cromatografía en capa fina y por RMN ^1H .

Metodología por Microondas

▪ Sin catalizador

Otra metodología empleada fue con microondas, se colocó 250 mg de 5-hidroximetilfurfural, cantidades equimolares de fenilalanina y 5 mL de isopropanol. Se empleó un equipo Mars 6 a una potencia de 200W y a una temperatura de 100°C, con un seguro de temperatura para evitar el sobrecalentamiento de 120°C, se colocaron 4 ciclos donde se empleó un “rampeo” inicial de 3 minutos, para alcanzar la temperatura de reacción fijada, un tiempo de mantenimiento de temperatura de 10 minutos y se dejó un tiempo de enfriamiento de 15 minutos en cada ciclo, se monitoreó el consumo de la materia prima por cromatografía en capa fina.

▪ Con catalizador:

Se empleó el mismo equipo, se usaron las mismas cantidades de materias primas mencionadas anteriormente se adicionó como catalizador el ácido *p*-toluensulfónico y se cambiaron las condiciones de los ciclos, se emplearon 2 ciclos a 100°C de temperatura [seguro en 120°C], se hizo un rampeo inicial de 3 minutos para llegar a la temperatura de reacción fijada, un tiempo de mantenimiento de temperatura de 10 minutos y un enfriamiento de 15 minutos, posteriormente se inició otro ciclo, la reacción se colocó a 120°C (con seguro en 130°C) con un rampeo inicial de temperatura de 3 minutos, un tiempo de mantenimiento de

reacción de 30 minutos y un enfriamiento de 15 minutos, se monitoreó el progreso de la reacción por cromatografía en capa fina y enviando una muestra a RMN ^1H .

- **Métodos de separación posteriores a la síntesis:**

Al término de los tiempos de reacción, para cada experimento anteriormente descrito, se observó un precipitado, el cual se filtró al vacío, posteriormente se realizaron pruebas de solubilidad en donde se encontró que algunos productos no eran solubles en ciertos disolventes, como hexano o acetona, por lo que se empleó esta estrategia para separar los compuestos, se realizó filtración a vacío y se analizó por Resonancia Magnética Nuclear cada uno de los compuestos obtenidos.

Resultados:

| Síntesis de: | Método | Condiciones | Catalizador | Producto | Observaciones |
|-------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------|
| 5-hidroxiimetilfurfural | Caramelización | 120°C Diferentes tiempos | Sin catalizador | No detectado | No se observó presencia de ningún derivado de Maillard |
| | | 160°C 3 min | HCl [37%] [100µL] | Detectado | Presencia de 5-HMF y otros productos no caracterizados |
| | | 110°C 3 min | HCl [37%] [100µL] | Detectado | Presencia de 5-HMF y otros productos no caracterizados |
| | | 110°C Diferentes tiempos | CH ₃ COOH [100µL] | Detectado | Entre 20 y 30 min se observó presencia de 5-HMF |
| | | 110°C Diferentes tiempos | Ácido Fórmico [100µL] | No detectado | Entre 15 y 30 min se observan indicios de la presencia de 5-HMF |
| | | 110°C 30 min | Ácido Oxálico [75 mg] | Detectado | Presencia de 5-HMF y otros productos no caracterizados |
| | | 120°C Diferentes tiempos | Bicarbonato de Sodio [100 mg] | Detectado | Presencia de 5-HMF y otros productos no caracterizados |
| | | 120°C 3 min | Hidróxido de Sodio [100 mg] | Detectado | Presencia de 5-HMF y otros productos no caracterizados |
| | | 110°C Diferentes tiempos | Fenilglicina [60 mg] | Detectado | Presencia de 5-HMF y otros productos no caracterizados |
| | Síntesis catalizada por sales de amonio | 140°C 2h | Ácido cítrico + H ₃ BO ₃ + Ácido Glicólico | No detectado | No se encontró presencia de 5-HMF por RMN |
| | | EtOH 120°C / 24 h | NH ₄ Cl | 6.7% | Presencia de 5-HMF |

| | | | | | |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------|
| | | Iso-Propanol 120°C / 24 h | NH ₄ Cl | 29% | Presencia de 5-HMF |
| Compuestos derivados de 5-hidroximetilfurfural | Reacción de Maillard usando diferentes aminoácidos | Iso-Propanol 120°C / 24 h | Sin catalizador | Presencia de imina | Presencia de imina y recuperación de Anilina |
| | | Iso-Propanol 120°C / 24 h | Sin catalizador | Presencia de imina | Presencia de imina y recuperación de Metionina |
| | | Metanol 120°C / 24 h | Sin catalizador | No detectado | Recuperación de Metionina |
| | | Metanol 120°C / 24 h | Sin catalizador | No detectado | Recuperación de Prolina |
| | | Etanol 120°C / 24 h | Sin catalizador | No detectado | Recuperación de Valina |
| | | Etanol 120°C / 24 h | Ácido <i>p</i> -toluensulfónico | Presencia de imina | Presencia de imina y recuperación de Fenilalanina |
| | | Etanol 120°C / 24 h | Ácido cítrico | No detectado | Recuperación de Fenilalanina |
| | | Etanol 120°C / 24 h | Ácido <i>p</i> -toluensulfónico | No detectado | Recuperación de Arginina |

Análisis:

Síntesis del 5-hidroximetilfurfural por caramelización:

Durante el estudio se realizaron dos metodologías para la obtención del 5-hidroximetilfurfural:

En la primera metodología se procedió a caramelizar sin el uso de catalizador, no observándose el oscurecimiento característico de este tipo de reacciones, en donde se degrada el azúcar y se produce el pardeamiento no enzimático, el cual contribuye en el aspecto y en el sabor final del producto y que normalmente está asociado a la producción de 5-hidroximetilfurfural y productos de polimerización de éste y el furfural [Quintas, 2007], entre otros derivados. Por cromatografía en capa fina se corroboró que no había formación del producto de interés.

En la segunda metodología se emplearon diferentes catalizadores.

Con ácido clorhídrico, el cual es un ácido fuerte [pKa = 1], y calentando a 160°C se observó la presencia del 5-hidroximetilfurfural [5-HMF] por cromatografía en capa fina, junto con la presencia de otros productos no caracterizados. En la figura 3-A se muestra el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Protón [RMN ¹H] de esta reacción, en ella se observa una señal simple en 9.60 ppm, característica de un hidrógeno de aldehído, así como dos señales dobles en 7.22 y 6.52 ppm, los cuales corresponden a los hidrógenos de furano, dado que es un producto crudo se puede observar la presencia de contaminantes.

Se realizó un segundo experimento conducido a temperaturas menores [110°C], en el monitoreo de la reacción por cromatografía en capa fina se observó la presencia del 5-HMF y una menor proporción de los subproductos con respecto al experimento anterior, esto se determinó por la diferencia en el espectro de RMN del compuesto [figura 4-B], al observarse un menor número de señales, así como una menor intensidad relativa de éstas, no atribuibles al compuesto.

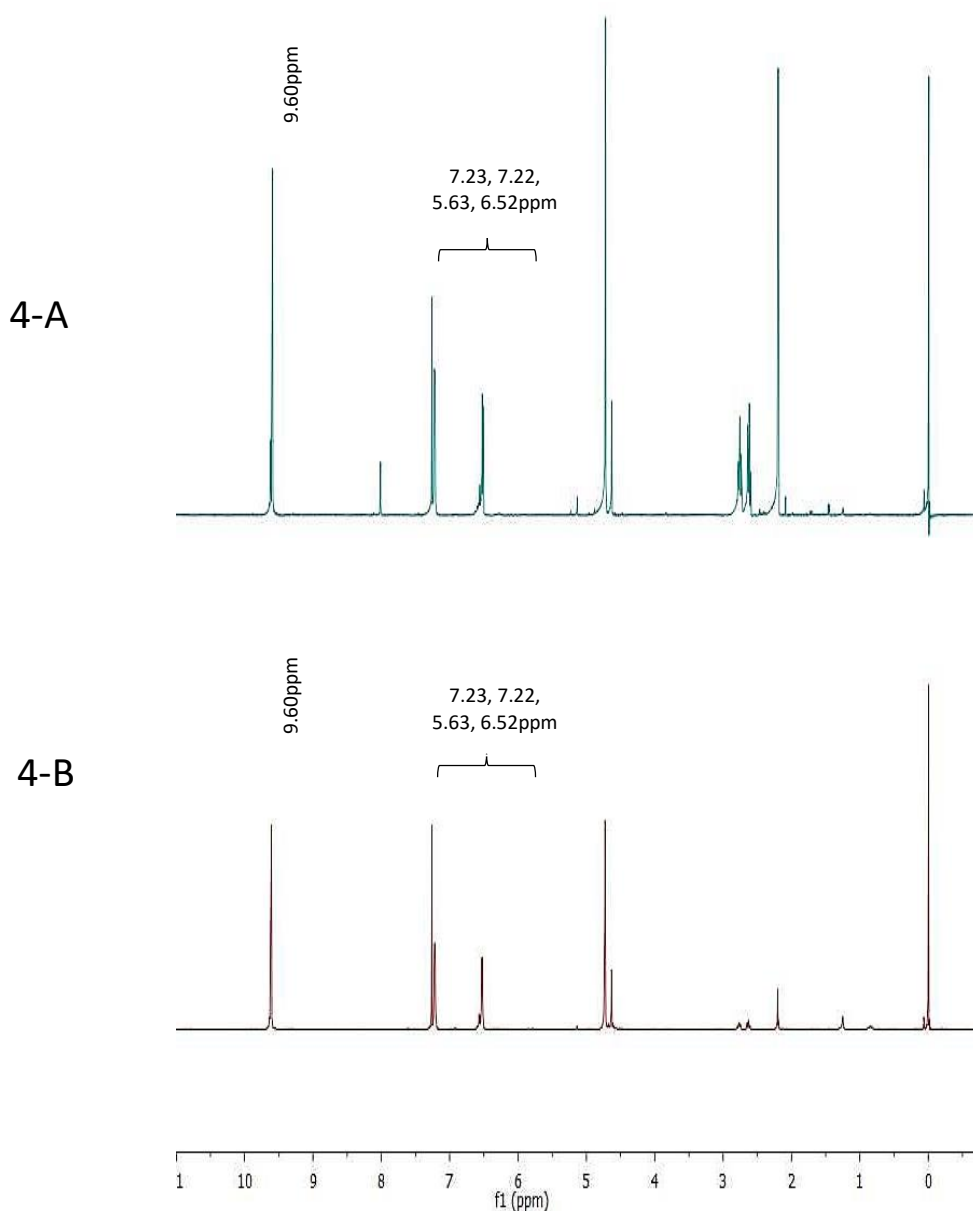


Figura 4. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Protón del experimento catalizado con ácido clorhídrico para obtener 5-hidroxi metilfurfural en condiciones de caramelización. Figura 4-A. A 160°C, Figura 4-B. A 110°C

En el caso del ácido acético [$pK_a = 4.7$], se obtuvo una menor cantidad de compuesto con respecto a los experimentos realizados con ácido clorhídrico, sin embargo, al realizar la Resonancia Magnética Nuclear de Protón [RMN ¹H] [Figura 5] se observan prácticamente sólo las señales características del 5-

hidroximetilfurfural. La masa obtenida fue el equivalente en mol a 2.25% de la masa inicial.

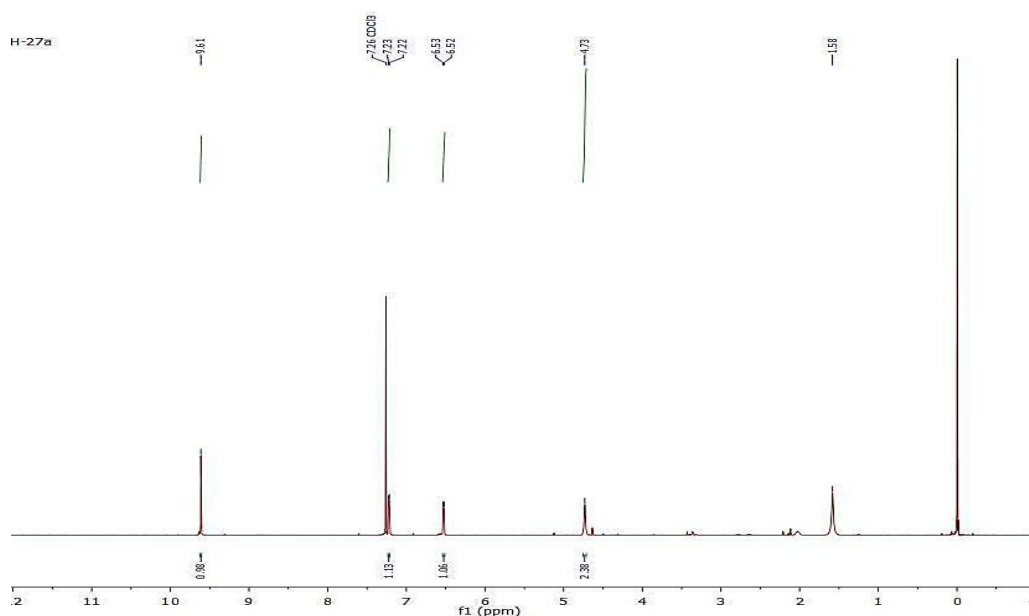


Figura 5. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Protón del experimento catalizado con ácido acético a 110°C para obtener 5-Hidroximetilfurfural en condiciones de caramelización.

Con ácido fórmico [pKa = 3.74] y oxálico [pKa = 1.19] se observó por cromatografía en capa fina un indicio de la presencia del compuesto de interés, sin embargo, al realizar el monitoreo por Resonancia Magnética Nuclear no fueron evidentes las señales características.

En la literatura se menciona que la catálisis en medios ácidos es más lenta que la realizada en medios alcalinos, por lo que la formación de derivados como el 5-HMF ocurren a velocidades muy lentas [Clarke, 1997]. Otros estudios [Kavousi, 2015] han encontrado que la formación de productos es dependiente del pH, en particular, la formación del 5-Hidroximetilfurfural se encuentra favorecida por medios ácidos teniendo un máximo de formación a pH de 4; si bien durante los experimentos realizados no se realizó un ajuste de pH, se empleó un catalizador con una fuerza de acidez de 4.5, el ácido acético, en el cual no solo se encontró el

5-hidroxiacetilfurfural, sino que también el perfil de señales en el espectro de resonancia sugiere una baja formación de otros subproductos.

Por otro lado, en el caso de la catálisis en medio alcalino, se realizó el experimento con hidróxido de sodio y con bicarbonato de sodio [pKa = 10.33], en donde no fue evidente la obtención del compuesto de interés, pero se evidenció por cromatografía en capa fina la presencia de otros compuestos no caracterizados, algunos estudios [Eggleston, 2000] han determinado que la fructosa tiene una tasa de degradación más alta con respecto a la glucosa en medios alcalinos, en estos medios se da una serie de reacciones reversibles como las isomerizaciones y reacciones irreversibles como la β -eliminación, escisión de α -dicarbonilos y la condensación aldólica [Clarke, 1997], los cuales pueden ser algunos de los productos observados en la cromatografía en capa fina. La formación de estos compuestos evito la obtención del compuesto de interés.

Síntesis del 5-hidroxiacetilfurfural catalizada por sales inorgánicas

En el caso de las aproximaciones de las reacciones catalizadas por sales en disolventes orgánicos, se emplearon dos metodologías, la primera sugerida por el artículo de Matsumiya [2015], la cual fue descartada dado que no se detectó el producto por las técnicas empleadas en este estudio, y la segunda empleada en el artículo de Liu [2012], en donde se hizo evidente la presencia de HMF, se determinó el factor de retención (rf) del HMF y del resto de los compuestos contaminantes que se generaron en esta reacción por cromatografía en capa fina, empleando diferentes disolventes. En la tabla 2 se observan los rf en los sistemas de elusión empleados en este estudio:

Tabla 2. Factor de retención experimental de los compuestos producidos en las reacciones de obtención de 5-HMF en isopropanol catalizada con sales de amonio.

| | Hexano: Acetato de etilo [98:2] | Hexano:Acetato de etilo [1:1] | Diclorometano: Metanol [97:3] | Diclorometano:Metanol [9:1] |
|--------------------|------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 5-HMF | 0.15 | 0.33 | 0.25 | 0.61 |
| Compuesto 1 | 0.32 | 0.56 | 0.42 | 0.79 |
| Compuesto 2 | 0.43 | 0.71 | 0.54 | |

De los experimentos catalizados con cloruro de amonio, se tomaron muestras para enviarlas a RMN y obtener un espectro de resonancia del crudo de reacción, donde se obtuvieron los espectros mostrados a continuación [Figura 6, Figura 7], en el primer espectro se observa una señal simple en 9.5 ppm, la cual corresponde a la señal del hidrógeno del aldehído y los hidrógenos del sistema aromático del furano (7.2 y 6.5 ppm), por lo que se trata del 5-HMF.

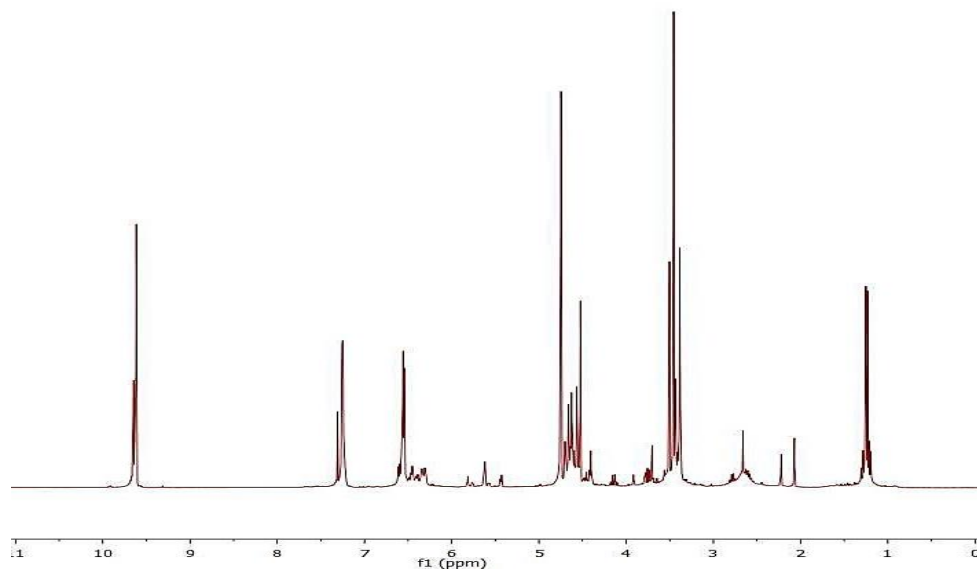


Figura 6. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de crudo de reacción realizada a partir de la metodología catalizada con sales de amonio en isopropanol.

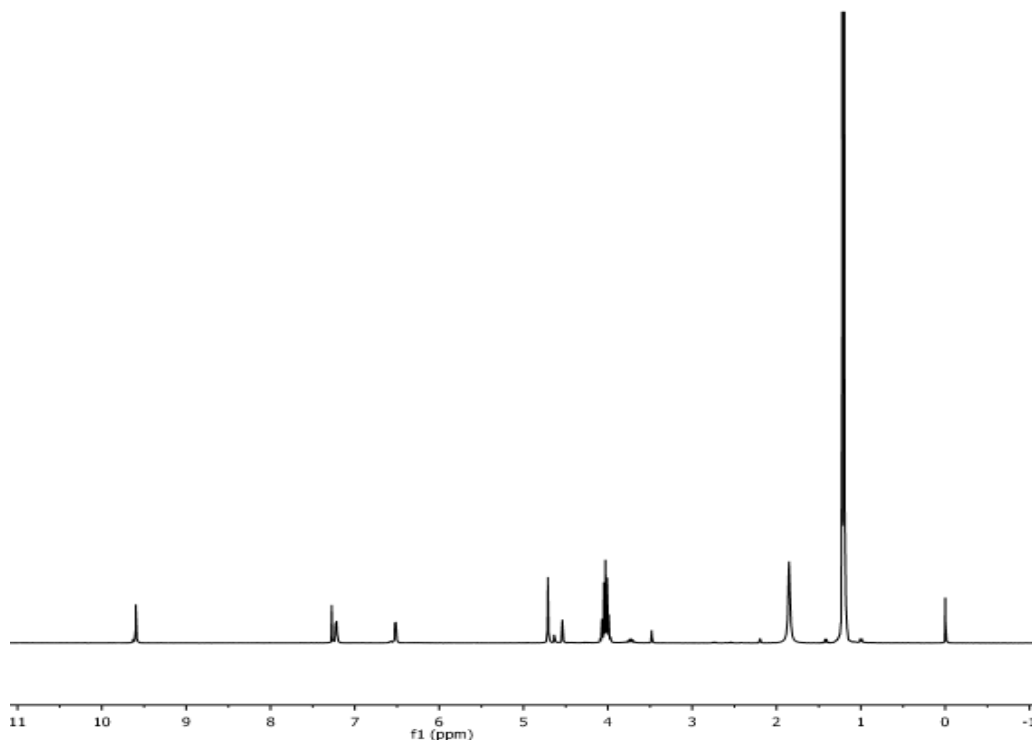


Figura 7. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de crudo de reacción realizada a partir de la metodología catalizada con sales de amonio en isopropanol.

Entonces, se realizó la purificación por cromatografía en columna flash, se empleó el sistema de elusión de hexano:acetato de etilo (98:2), esto dado a que en las técnicas de separación por cromatografía en columna se recomienda emplear un sistema de elusión en donde el compuesto de interés tenga un r_f lo más cercano a 0.35 [Still, 1978].

Se obtuvo el espectro de resonancia magnética de protón de otro compuesto distinto al 5-HMF, en donde se encontraron las siguientes señales [Figura 7]: se observa una señal simple del hidrógeno del aldehído [9.65 ppm], las señales de los hidrógenos del sistema de furano [7.2, 6.5 ppm], un septeto [3.8, 3.78, 3.76, 3.74, 3.71 y 3.7 ppm] que se asignó al metilo del isopropilo; en 1.25 y 1.23 ppm, señales que corresponden a los hidrógenos de los metilos del isopropilo, con base en estas señales se propuso como estructura un éter de isopropilo del metil furaldehído, figuras 8 y 9.

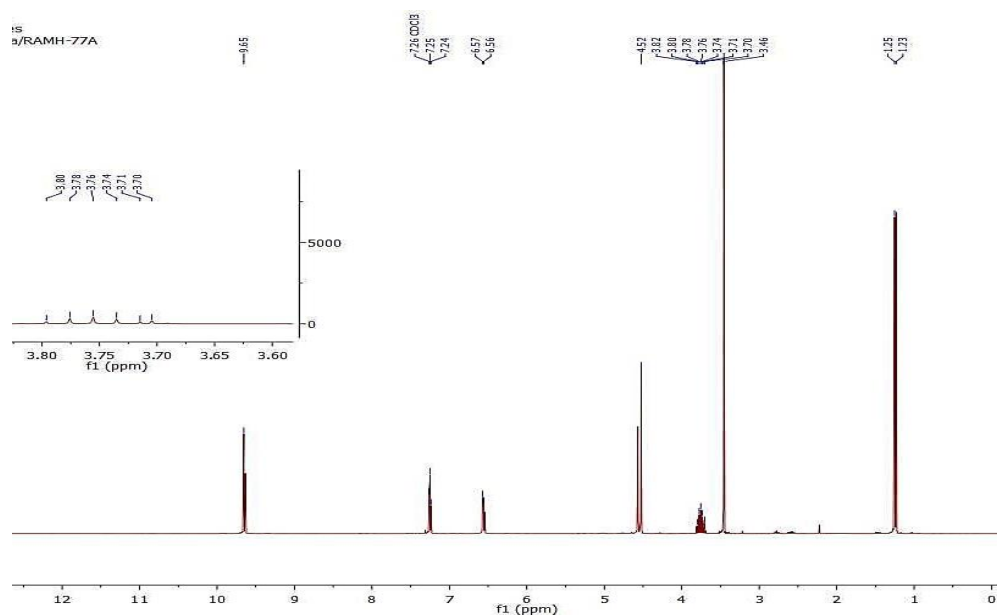


Figura 8. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear del Compuesto 2 obtenido de la reacción catalizada con sales de amonio.

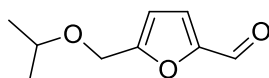


Figura 9. Estructura del compuesto propuesto a partir de las señales observadas en la RMN ^1H de la figura 8.

Este compuesto probablemente se formó al encontrarse en condiciones ácidas y al tener un disolvente nucleofílico, como se indica a continuación.

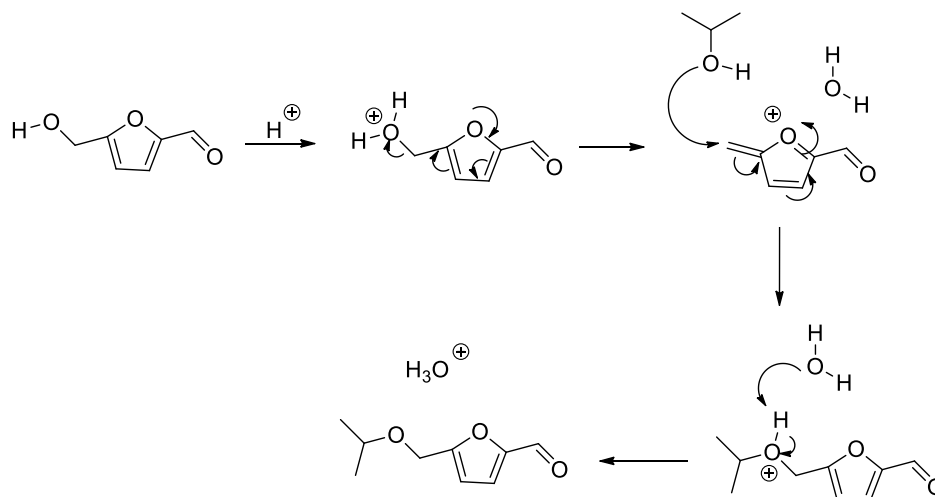


Figura 10. Mecanismo de reacción de la formación del compuesto señalado en la Figura 9.

La obtención del 5-HMF, empleando isopropanol y purificado por cromatografía en columna flash con un sistema de elusión diclorometano:metanol (9:1), se logró con rendimientos de 23.22%, 29.31%, 34.02% (promedio de **28.85%**, una desviación estándar de 4.42 y un coeficiente de variación de 15.32%). En el caso de la reacción con etanol no se realizó por triplicado debido a que desde el primer experimento se obtuvo un rendimiento bajo [6.7%], tal cual se habría esperado según lo informado por Liu y Tang [2012]. La purificación se monitoreo por RMN ^1Hn en donde se obtuvo el espectro de resonancia. [Figura 11]

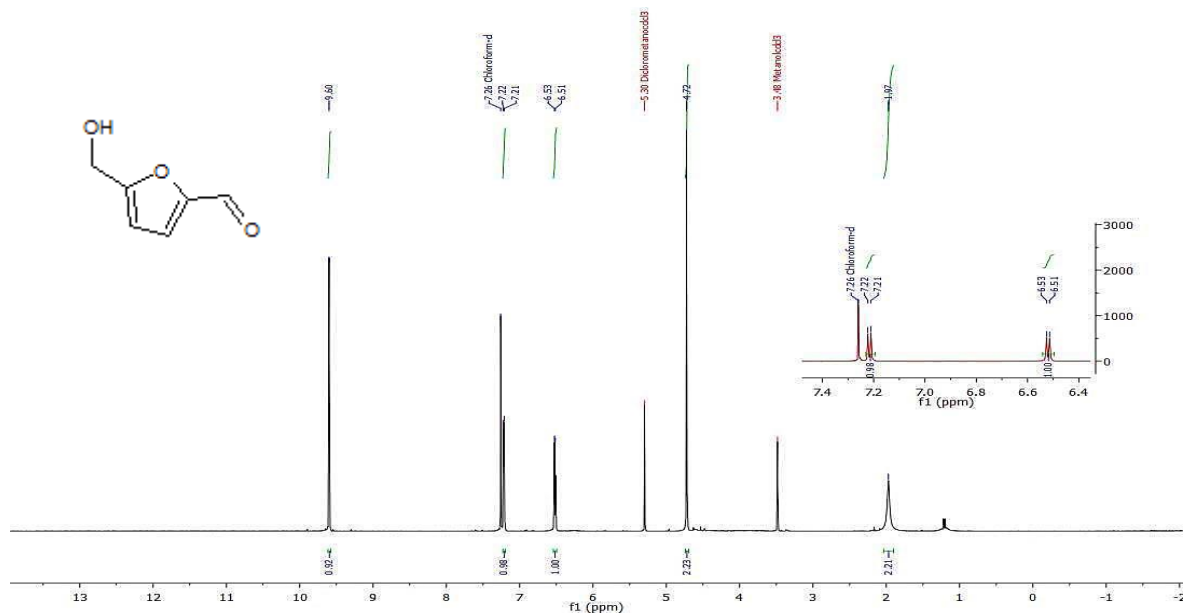


Figura 11. Espectro experimental de resonancia magnética de protón del 5-hidroximetilfurfural corrida en cloroformo deuterado, se observan las señales de metanol (3.48 ppm) y de diclorometano (5.30 ppm), residuos del proceso de purificación del compuesto.

En el espectro de resonancia magnética nuclear [Figura 11.] se puede observar una señal de simple en 9.6 ppm, que corresponden al hidrógeno del aldehído, dos señales dobles de los hidrógenos del sistema de furano (7.21 y 6.52 ppm), se observa una señal simple que integra para 2 hidrógenos en 4.72 ppm, los cuales corresponden al metileno y una señal simple en 1.97 ppm, la cual se asignó al hidrógeno del alcohol, con base en ello y considerando las señales de disolvente, se puede concluir que el espectro de resonancia de hidrógeno corresponde al 5-hidroximetilfurfural.

Con base en los resultados obtenidos se propone el siguiente mecanismo de reacción [Figura 12]

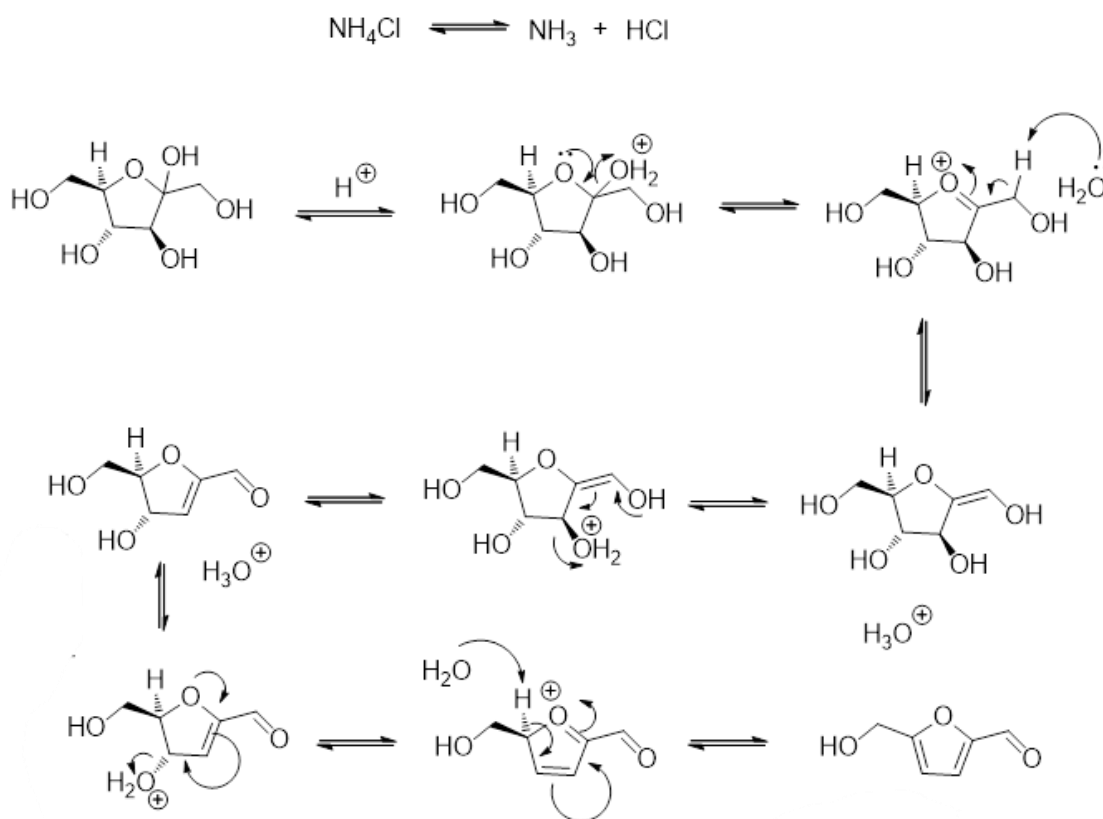


Figura 12. Mecanismo propuesto para la formación del 5-hidroximetilfurfural en las condiciones experimentales trabajadas.

En el mecanismo de reacción se propone la disociación del cloruro de amonio, formando ácido clorhídrico y amoníaco, por su presencia era posible la formación de derivados tipo pirrol, sin embargo, no se encontró ninguno derivado de este tipo. Este hecho apoya el mecanismo propuesto, si hubiera un intermedio abierto se hubiera favorecido la formación de compuestos tipo pirrol.

Caracterización de 5-hidroximetilfurfural

Se realizó la caracterización del 5-hidroximetilfurfural por diferentes técnicas espectroscópicas, a continuación, se presentan los diferentes espectros obtenidos para el compuesto.

Infrarrojo [IR]

En el espectro de infrarrojo mostrado en la Figura [13] se pueden observar las siguientes bandas:

En 2929 y 2843 cm^{-1} bandas correspondientes a carbonos saturados, en 1396 cm^{-1} banda que corresponde a metileno.

En 3121 cm^{-1} banda que corresponde a carbonos insaturados, se atribuyen las bandas en 1583 y 1519 cm^{-1} al sistema de furano.

En 3387 cm^{-1} banda que corresponde a un hidroxilo y la confirmación en 1069 cm^{-1} que corresponde a metilo primario.

En 1659 cm^{-1} banda que corresponde a un carbonilo, no se observa la resonancia de Fermi esperada en 2820 y 2720 cm^{-1} .

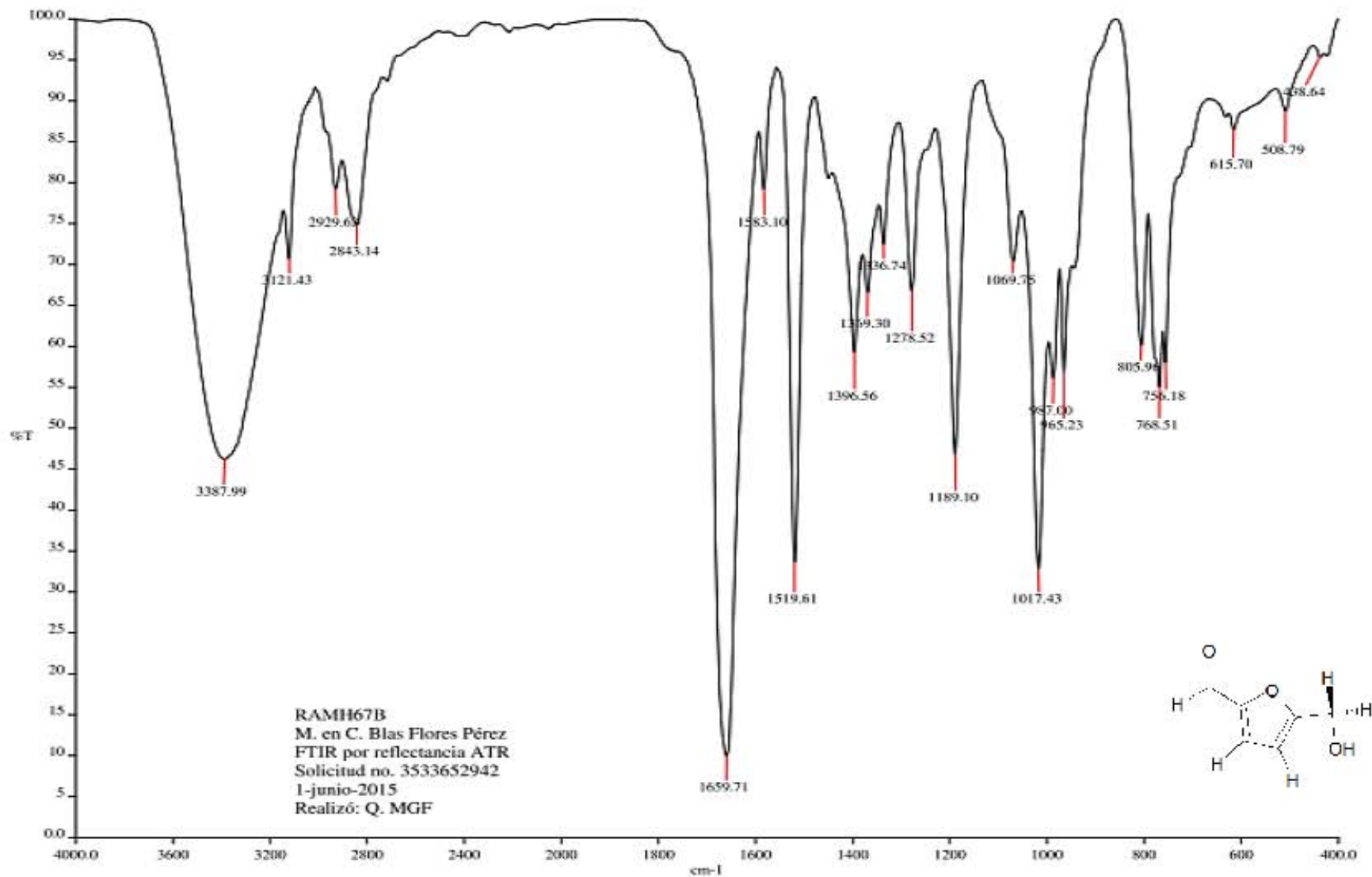


Figura 13. Espectro experimental de Infrarrojo para el 5-Hidroximetilfurfural.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Protón

Se presenta el espectro de resonancia magnética nuclear de protón de la muestra que fue enviada a analizar, Figura 14 A y B. Se observan las señales siguientes:

En 9.53 ppm una señal simple que integra para 0.9, la cual corresponde al hidrógeno del aldehído.

Dos señales dobles en 7.19 y 6.48 ppm cuya integración, para cada par de señales, es de 1 y 0.96 respectivamente, las cuales se atribuyen a los hidrógenos aromáticos.

En 4.68 ppm una señal simple que integra para 2.17, el cual corresponde a la señal de los hidrógenos del metileno.

La señal en 7.26 ppm corresponde al disolvente en el cual se hizo la resonancia [CDCl₃]

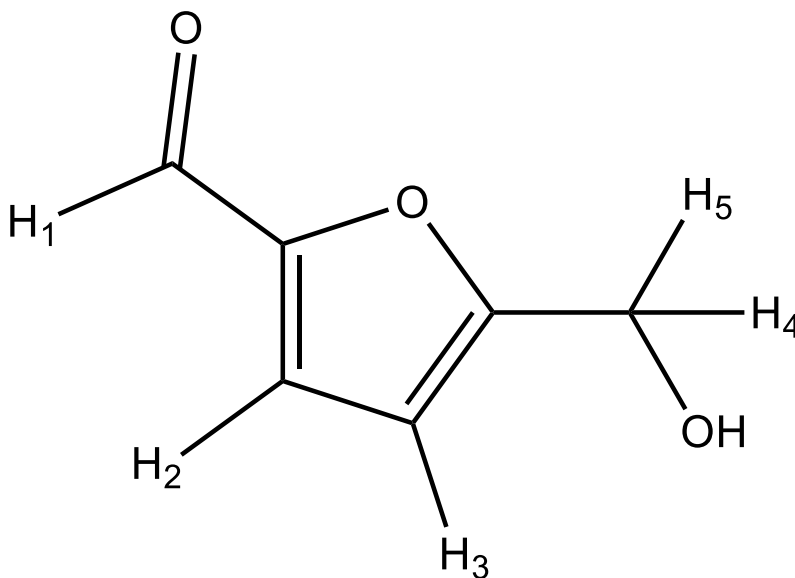


Figura 14 A. Estructura del 5-hidroximetilfurfural para el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Protón mostrado en la figura 14B.

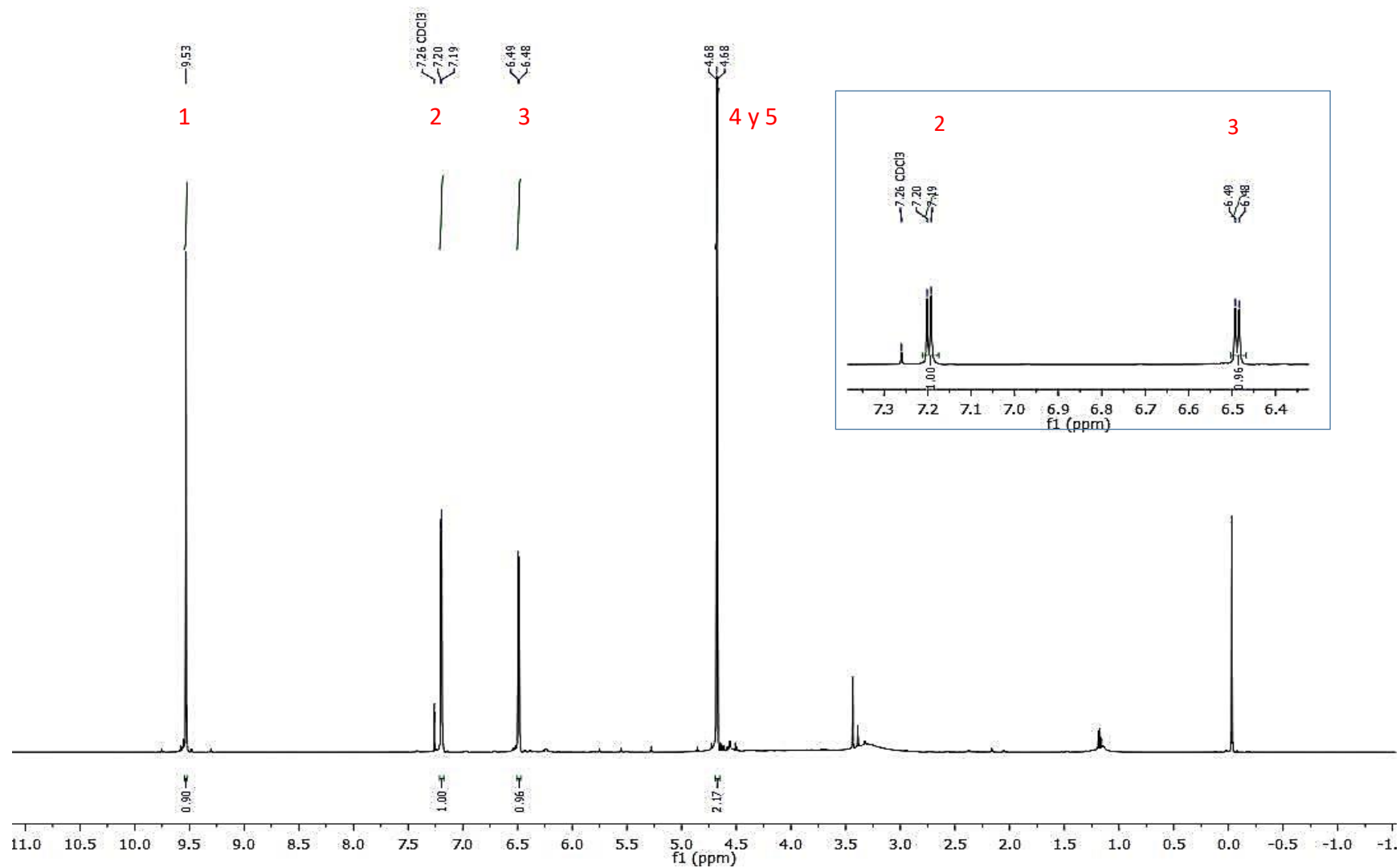


Figura 14B. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear para 5-hidroxi metilfurfural

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13

En el espectro de RMN ^{13}C [Figura 15 B] se observan las señales que corresponden al 5-hidroximetilfurfural las cuales son:

En 177 ppm una señal simple que corresponde al carbono del aldehído.

Las señales de 160 y 152 ppm corresponden a los carbonos 2 y 5 del furano, es decir, los carbonos adyacentes al heteroátomo del furano.

Las señales en 123 y 110 ppm que corresponden a los carbonos 3 y 4 del sistema furánico, es decir, los carbonos no adyacentes al heteroátomo en el furano.

Una señal simple en 57 ppm, la cual corresponde al metileno.

Se observa en la región de 76-78 ppm una señal triple, la cual se debe al cloroformo deuterado, disolvente en el cual se corrió la muestra.

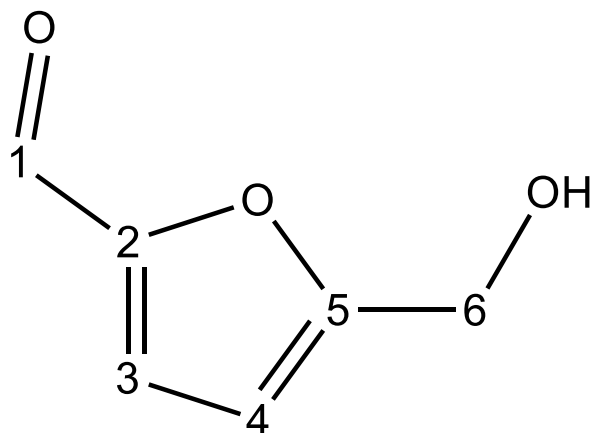


Figura 15 A. Estructura del 5-hidroximetilfurfural para el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 mostrado en la figura 15 B.

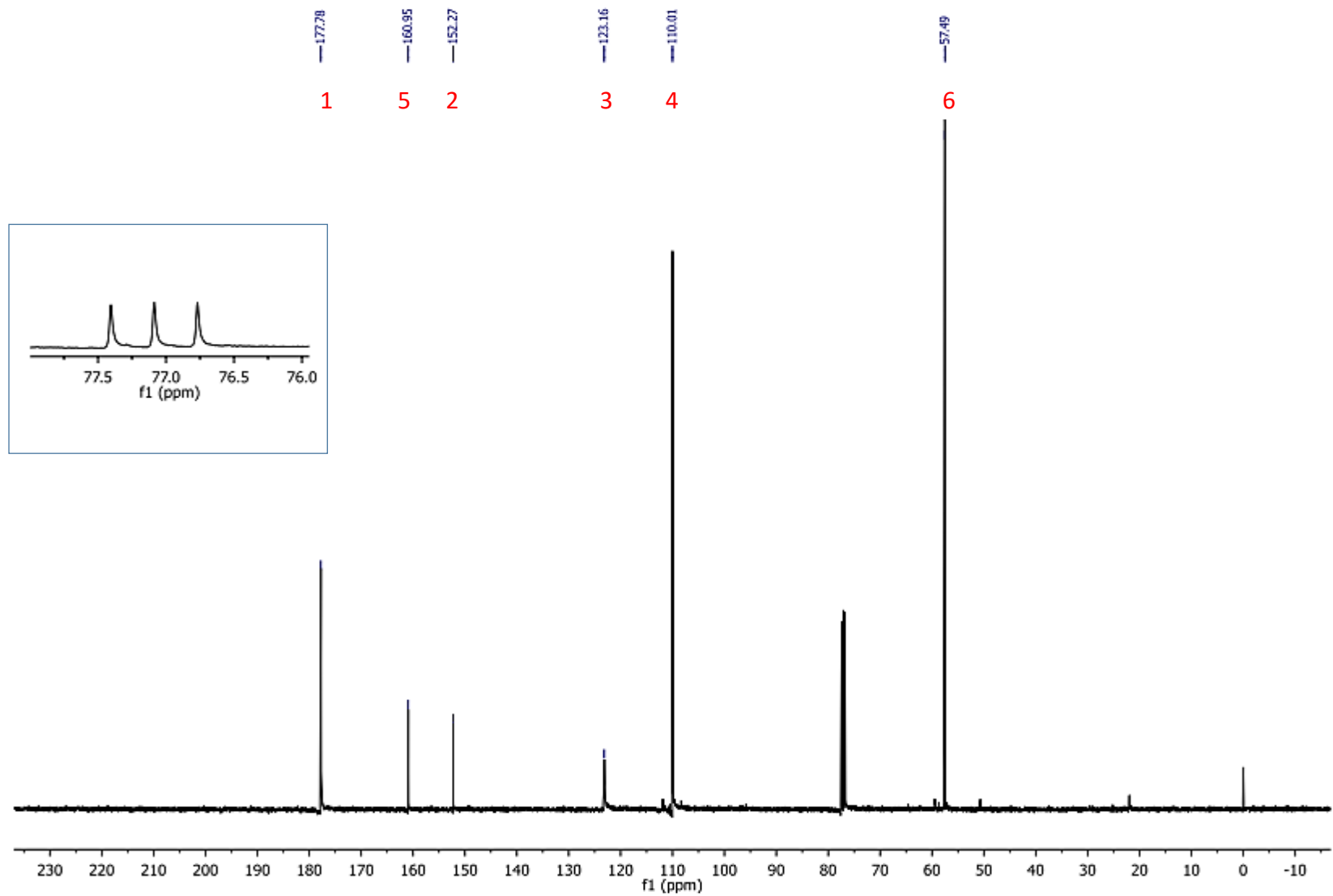


Figura 15 B. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 experimental para el 5-Hidroximetilfurfural

Adición de aminoácidos en condiciones de caramelización

Formación de derivados con Anilina.

Primero se realizó una reacción empleando el 5-hidroximetilfurfural, sintetizado y purificado, con anilina. Se consideró una muy buena opción antes de probar con los aminoácidos, dada su nucleofilia comparable a las alquilaminas primarias [Brotzel, 2008], además de que es un compuesto de fácil detección por cromatografía en capa fina. Tras el tiempo de reacción se observó el consumo de la materia prima [5-hidroximetilfurfural] por lo que se tomó una muestra para enviarla a analizar, el espectro resonancia magnética nuclear se muestra en la Figura 16.

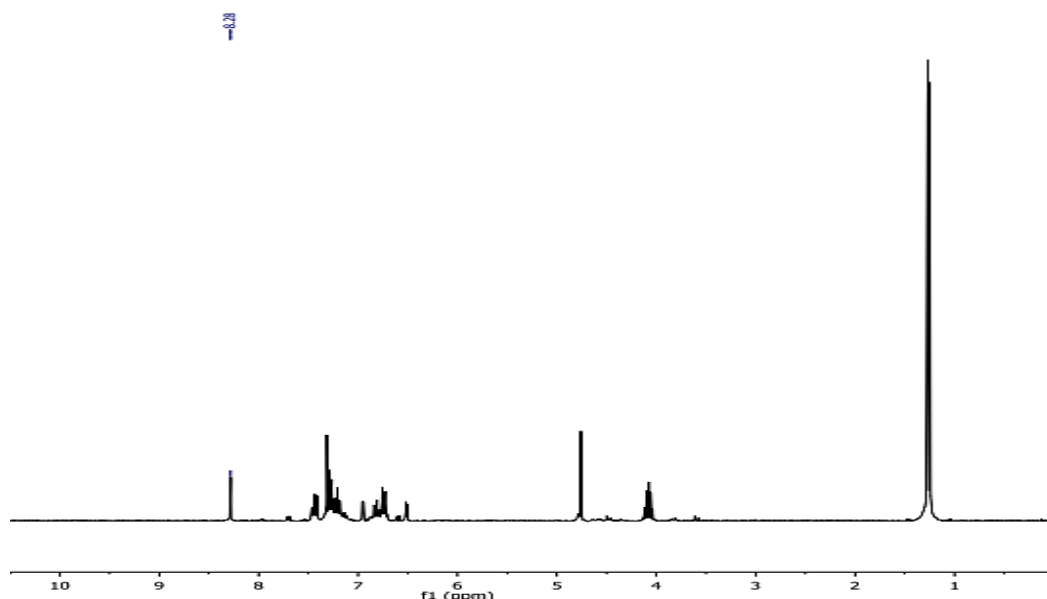


Figura 16. Espectro de RMN ¹H para la reacción del 5-hidroximetilfurfural con anilina.

En el espectro de resonancia se puede observar que se perdió la señal correspondiente al hidrógeno del aldehído en 9.5 ppm, y hay una señal simple en 8.5 ppm, una señal típicamente encontrada para el hidrógeno de una imina, además se observan señales de los hidrógenos aromáticos y la de los del

metileno, aparentemente todo el 5-hidroximetilfurfural reaccionó para formar el compuesto tipo imina.

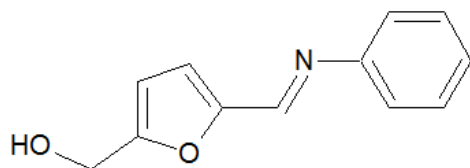


Figura 16. Estructura de derivado imina propuesto para la reacción del 5-hidroximetilfurfural con anilina.

Reacción con metionina (Met) en 2-propanol [Eggleston G., 2000].

El espectro de RMN ^1H obtenido [Figura 17.] del crudo de reacción muestra una señal simple en 8.1 ppm, que indica la presencia de una imina. La presencia de otras señales en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón son normales debido a que se trata del análisis de la mezcla de reacción.

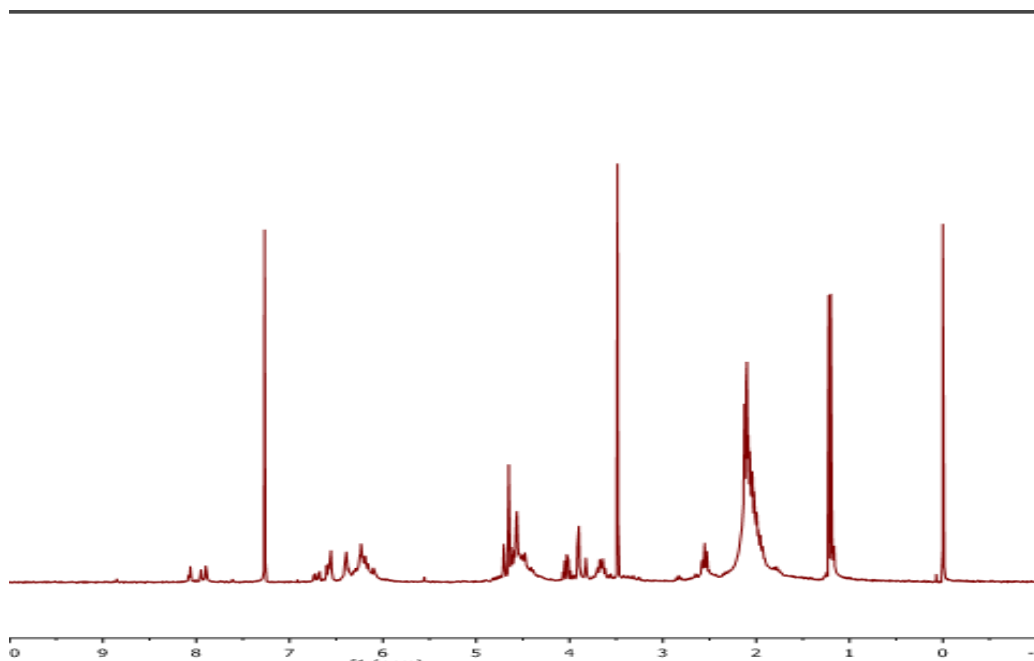


Figura 17. Espectro obtenido de una posible imina con metionina.

Reacción con metionina (Met) en metanol [Eggleston G., 2000].

Se repitió la reacción, variando únicamente el disolvente de 2-propanol a metanol, buscando condiciones más suaves de reacción y así evitar la degradación del hidroximetilfurfural.

Después de 24 horas se realizó cromatografía de capa fina, esta cromatografía no mostró ningún producto, por lo que la reacción se dejó otras 24 horas. Al crudo de reacción se le realizó cromatografía de capa fina, pero al no encontrar ningún rastro de HMF se detuvo la reacción.

Reacción con prolina (Pro) en etanol [Eggleston G., 2000].

Para esta reacción se utilizó etanol (EtOH) como medio de reacción debido al resultado que se obtuvo con metionina. La reacción se calentó a reflujo, una vez transcurridas las 24 horas se realizó cromatografía de capa fina y se observó un compuesto, debido a esto el crudo de reacción obtenido se envió a resonancia magnética nuclear de protón para ser analizado. Sin embargo, el espectro no mostró las señales características de un derivado heterocíclico.

Reacción con valina (Val) en etanol (EtOH) [Eggleston G., 2000]:

Se inició la reacción con valina utilizando 141 mg de HMF. Utilizando una relación 1 : 1 y etanol como medio de reacción. La mezcla se calentó a reflujo y después de 24 horas se detuvo la reacción. El espectro de resonancia magnética nuclear de protón nuevamente no mostró las señales características de imina, tampoco se apreciaron señales del hidroximetilfurfural o de algún heterociclo.

Reacción con fenilalanina (Phe) en etanol (EtOH):

La mezcla se calentó a reflujo por 48 h, se observó la presencia de un compuesto en baja concentración, por esto la reacción se detuvo y el disolvente se evaporó con vacío para poder realizar el estudio por resonancia magnética nuclear de protón. Las únicas señales evidentes eran las pertenecientes al aminoácido fenilalanina, esto pudo deberse a que la temperatura en la que se trabajó la

reacción no fue la adecuada y no aportó la suficiente energía para reaccionar con el intermediario o con el HMF.

Reacción con arginina (Arg) en etanol (EtOH).

La cromatografía de capa fina realizada a este crudo de reacción mostró la presencia de un compuesto, sin embargo, se observaba muy tenue por lo que se dejó la reacción otras 24 h con el fin de conseguir una mayor concentración de producto y una menor de materias primas.

Pasadas las 48 h de reacción se realizó la cromatografía en capa fina, y no se observó producto. La ausencia del producto pudo deberse a que el dejar 24 h más la reacción haya sido un tratamiento térmico muy drástico para éste y se haya deteriorado por la temperatura. Por lo que no se envió el crudo a analizar por RMN ^1H .

Formación de derivados con fenilalanina usando calentamiento a reflujo sin adición de catalizador

Se llevó a cabo la reacción con calentamiento a reflujo usando una trampa Dean-Stark, esto tiene importancia para la formación de iminas y otros derivados, ya que la eliminación de agua promueve la formación de productos, por desplazamiento del equilibrio y se monitoreó tras 24 h de reacción, en donde se observó la presencia del 5-hidroximetilfurfural, por lo que se mantuvo otras 24 h con calentamiento a reflujo, tras este periodo se realizó el monitoreo por cromatografía en capa fina, se calculó el r_f de los mismos, obteniéndose los resultados presentados en la tabla 3, en donde se puede ver que existen indicios de la presencia de materia prima [5-hidroximetilfurfural] sin reaccionar, así como la generación de otros compuestos. Finalmente se tomó una muestra y se envió a resonancia magnética nuclear de protón obteniéndose el espectro de la figura 18.

Tabla 3. R_f de los compuestos obtenidos en la cromatografía en placa fina para la reacción de 5-hidroximetilfurfural con fenilalanina en condiciones de reflujo sin adición de catalizador:

| Rf observados en Sistema Diclorometano : Metanol 9:1 | Placa control: Muestra de 5-Hidroximetilfurfural | Placa de crudo de reacción |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| UV onda corta | 0.67 | Punto de aplicación 0.57 0.64 |
| UV onda larga | | 0.11 0.44 0.77 |

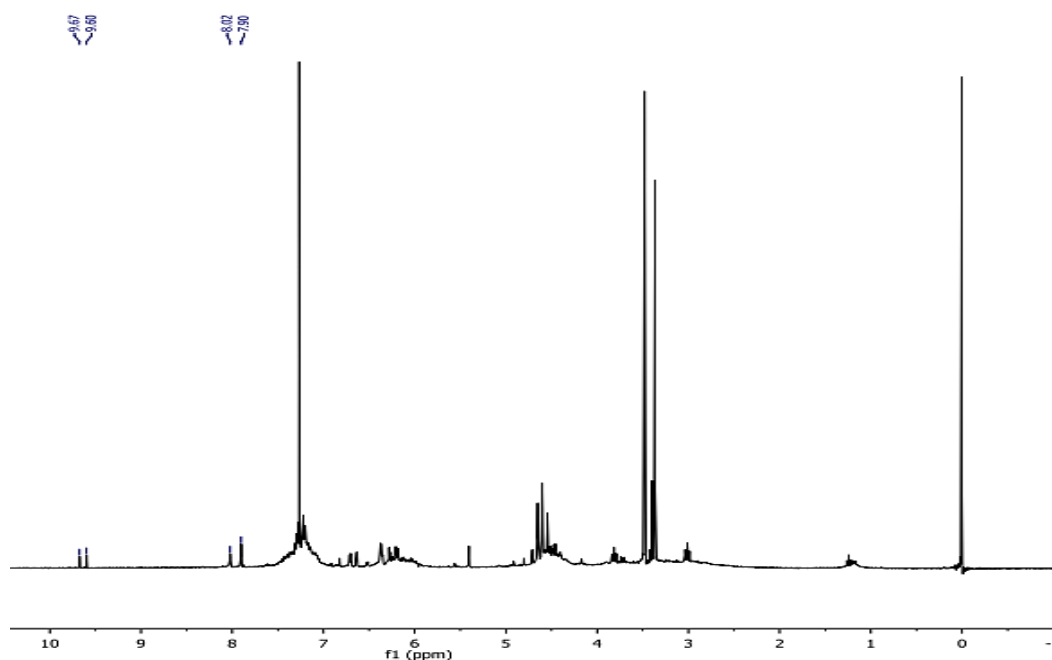


Figura 18. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de protón para la formación de derivados de la reacción de Maillard. Reacción de 5-hidroximetilfurfural con Fenilalanina.

En el espectro se puede observar la presencia de señales poco intensas en 8.02 y 7.90 ppm, las cuales podríamos atribuir a hidrógenos de dos iminas, sin embargo, se observa también la presencia de señales en 9.67 y 9.60 ppm, las cuales podrían atribuirse a señales de hidrógeno de dos aldehídos distintos. Retomando los resultados previos, se tiene conocimiento que el hidrógeno del carbonilo del 5-

hidroximetilfurfural tiene un desplazamiento químico que oscila entre 9.53 y 9.60 ppm, por lo que, tomando también en cuenta lo observado por cromatografía en capa fina, es evidente la presencia de 5-hidroximetilfurfural, y el otro producto de la reacción de Maillard, hidrógeno del aldehído con desplazamiento de 9.65ppm, puede ser el hidroxipropil furfural.

En el caso de las señales de 8.02 y 7.90 ppm se propone la presencia de mezcla de iminas, si bien la mezcla de los compuestos no permite una elucidación total de las moléculas presentes, a partir de los conocimientos previos se puede proponer tanto la formación de la imina con el 5-hidroximetilfurfural como una imina con el producto de la condensación con el isopropanol como lo muestra la figura 19.

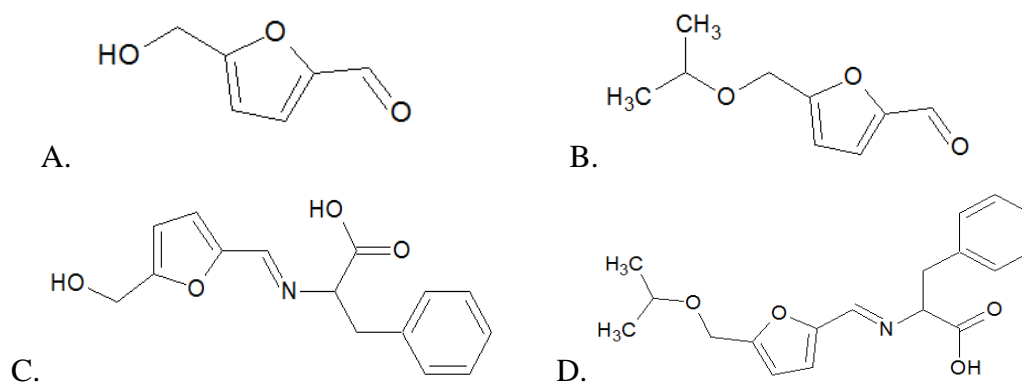


Figura 19. Propuesta de compuestos encontrados en la reacción del 5-hidroximetilfurfural con fenilalanina empleando la metodología a reflujo sin catalizador.

La separación y purificación de las iminas se tornó compleja, se tienen problemas en el paso de purificación, esto dado a que las iminas son lábiles a la purificación usando cromatografía en columna con sílice o bien por destilación a grandes temperaturas, ya que se corre el riesgo que se hidrolicen, por lo que los métodos de purificación por recristalización son los preferidos para estos compuestos [Overman, 2008].

Ante estos resultados se decidió utilizar otro catalizador ácido, como el ácido *p*-toluensulfónico, si bien no es un compuesto que se espere encontrar en los sistemas alimentarios, este ácido es un catalizador conveniente en medios orgánicos, de bajo costo y benigno con el ambiente [Reddy, 2008].

Reacción de fenilalanina usando calentamiento a reflujo y adición de un catalizador [ácido *p*-toluensulfónico]

La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 24 horas y se observó la presencia de 5-hidroximetilfurfural, por lo que se dejó otras 24 horas con calentamiento, observándose que se había consumido la materia prima, se formaron compuestos tanto con menor como con mayor *R_f*, respecto al HMF, como lo muestra la tabla 4. Se tomó una muestra y se envió a analizar por resonancia magnética nuclear de protón, obteniéndose el espectro de la figura 20 en donde se puede observar las señales en 8.05 y 7.92 ppm, que denotan la presencia de la imina, figura 21. A. Una de ellas con el grupo isopropoxilo.

Tabla 4. *R_f* de los compuestos obtenidos en la cromatografía en placa fina para la reacción de 5-Hidroximetilfurfural con Fenilalanina en condiciones de reflujo con adición de ácido

p-toluensulfónico:

| Rf observados en el Sistema Diclorometano : Metanol 9:1 | Placa control: Muestra de 5-hidroximetilfurfural | Placa de crudo de reacción |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| UV onda corta | 0.64 | 0.56 |
| | 0.72 ^[1] | 0.58 |
| | 0.9 ^[1] | 0.64 0.68 |
| UV onda larga | | 0.52 |
| | | 0.58 |
| | | 0.88 |

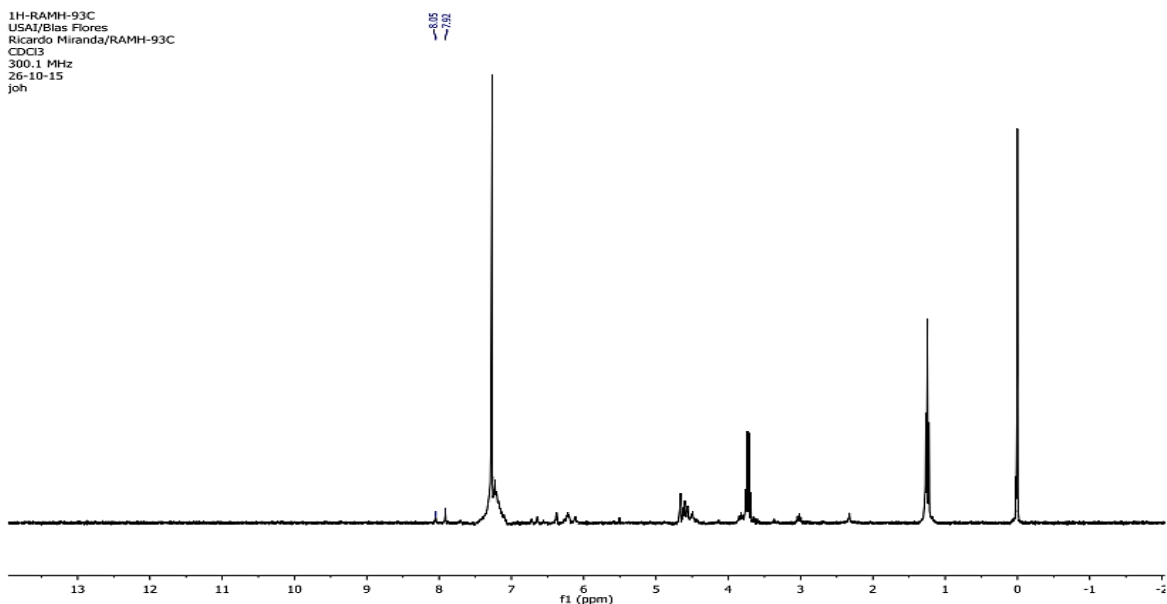


Figura 20. Crudo de reacción para la obtención de derivados del 5-hidroxiacetilfurfural con fenilalanina

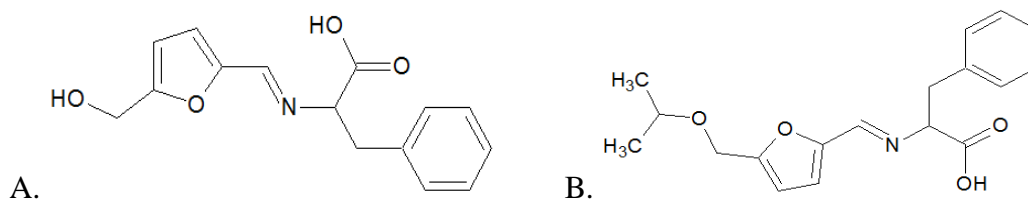


Figura 21. Propuesta de compuestos encontrados en la reacción de 5-hidroxiacetilfurfural con fenilalanina empleando la metodología a reflujo con catalizador (ácido *p*-toluensulfónico).

Se procedió a aislar los productos mayoritarios, pero era una mezcla muy compleja, difícil de separar.

Reacción con fenilalanina por metodología de microondas sin adición de catalizador

Se realizó la metodología propuesta para la reacción en microondas, en cada ciclo se monitorearon los cambios con referencia a la materia prima por cromatografía en capa fina, tras el número de ciclos propuestos no se observaron cambios, es decir, que en la cromatografía en capa fina no se observó la formación de otros derivados del HMF ni el consumo de la materia prima, por lo que consideramos que el emplear un catalizador ácido podría favorecer a la reacción y se procedió a realizar los experimentos empleando el ácido *para*-toluensulfónico

Formación de derivados con fenilalanina por metodología de microondas con adición de catalizador [ácido *p*-toluensulfónico]

Para la síntesis con el catalizador se empleó la metodología propuesta, monitoreando los cambios en la materia prima por cromatografía en capa fina, al final de los ciclos propuestos la totalidad del 5-hidroximetilfurfural había sido consumido, por lo que se tomó una muestra y se envió a resonancia magnética nuclear de protón (Figura 22), en el espectro se observan señales en 7.75 y 7.72 ppm, y no se observa la señal del hidrógeno del aldehído, por lo que es probable que se trate de un par de iminas, derivadas del 5-hidroximetilfurfural y del 5-isopropoximetilfurfural, por lo que se puede decir que la catálisis ácida favoreció a la formación de los derivados imínicos en un menor tiempo de reacción contra la reacción a microondas sin catálisis.

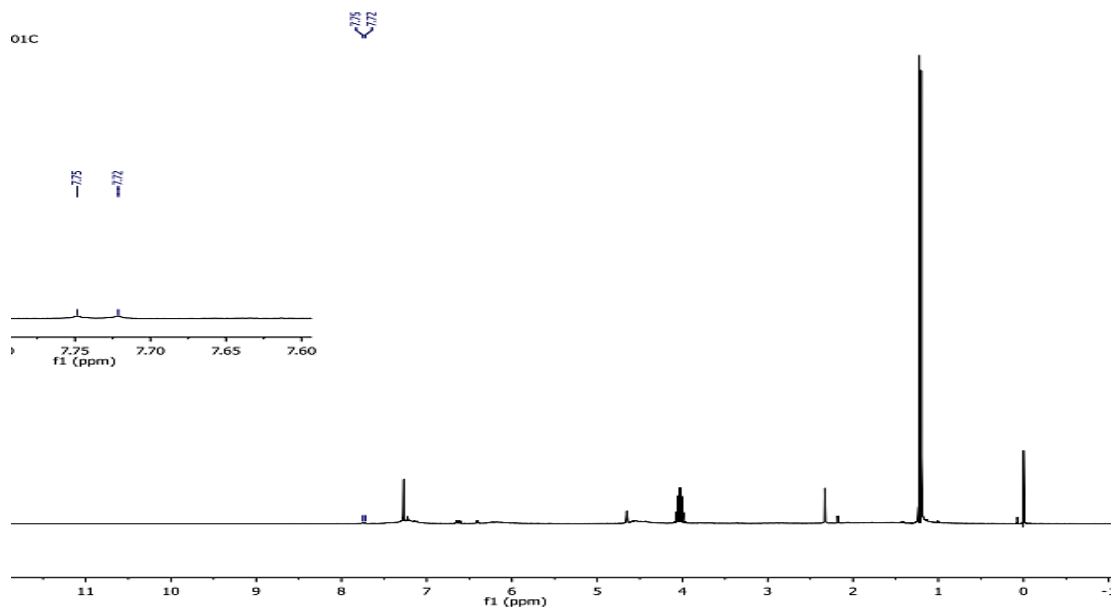


Figura 22. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno para la reacción entre 5-hidroximetilfurfural y fenilalanina en condiciones de microondas y catalizada con ácido *p*-toluensulfónico.

Se procedió a purificar la mezcla de productos, en primer lugar, se procedió a evaluar el crudo de reacción, separando el sólido que precipitó, se realizaron pruebas de solubilidad y se encontró que éste no era soluble en ninguno de los disolventes probados, se trató del aminoácido residual.

Se trabajó el filtrado con hexano, se separaron las fracciones, se evaporó el disolvente y se enviaron analizar.

Se obtuvo un polvo café, se realizó la resonancia magnética nuclear de hidrógeno y se obtuvo el espectro de la figura 23, en él se observan las señales en 7.75 ppm y 7.72 ppm, por lo que podría concluirse que la imina es el sólido insoluble, por otro lado se puede observar en la región de entre 7 ppm y 8 ppm la presencia de numerosas señales, las cuales pueden ser atribuidas a las hidrógenos aromáticos de la fenilalanina y del 5-hidroximetilfurfural y señales por arriba de 4 ppm, no muy bien definidas, pero que podrían atribuirse al éter isopropílico que se propuso previamente.

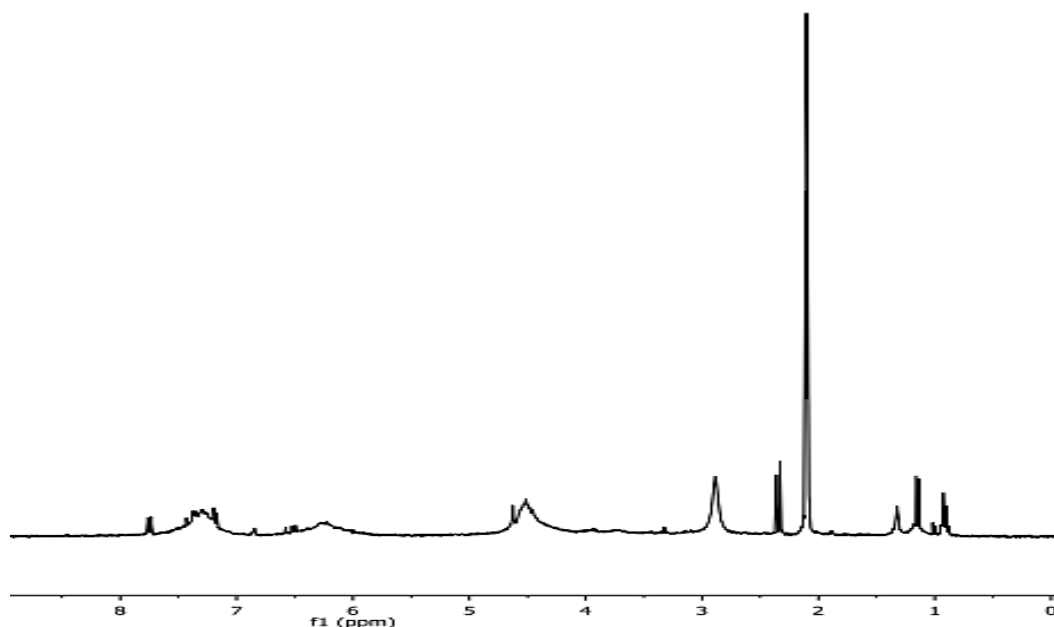


Figura 23. Espectro de resonancia magnética nuclear de sólido insoluble en hexano tras la reacción de Maillard entre el 5-Hidroximetilfurfural y fenilalanina por microondas y catalizada.

También se obtuvo un sólido viscoso, se realizó la Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno obteniéndose el espectro de la figura 24, en él pueden observarse unas señales débiles con el mismo desplazamiento químico que en el crudo de reacción y que en el sólido insoluble en hexano [7.75 y 7.72ppm], las cuales se han atribuido a los derivados de iminas.

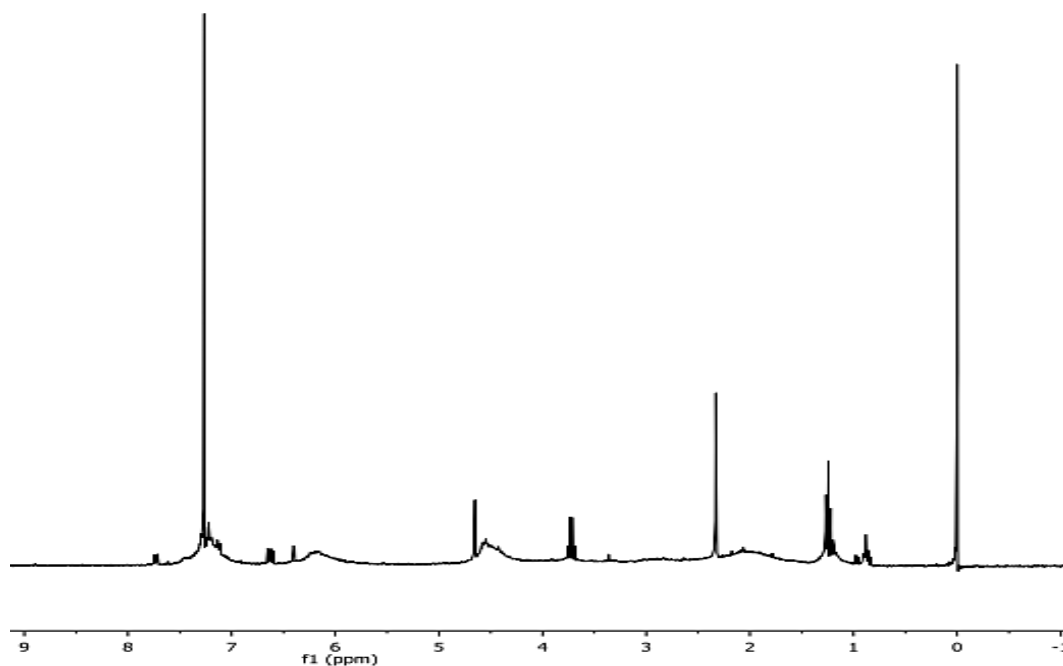


Figura 24. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Protón para el sólido viscoso de la reacción de 5-HMF con fenilalanina por microondas, catalizada por ácido

A partir de los resultados obtenidos se podría decir que la imina se encuentra presente en la mayoría de las reacciones.

Conclusiones:

- Las reacciones de caramelización y la catálisis por sales inorgánicas son metodologías que permiten la obtención de un compuesto heterocíclico denominado como 5-hidroximetilfurfural.
- En las reacciones de caramelización, la producción de 5-hidroximetilfurfural se ve favorecida con la catálisis ácida frente a las metodologías sin catálisis o con catálisis alcalina
- A partir de la evidencia obtenida por el presente estudio, la fructosa conduce a un intermedio cíclico antes de formar HMF.
- Las reacciones para la obtención de derivados del 5-hidroximetilfurfural, tanto por metodologías a reflujo como por microondas, indican que la posición más reactiva en la molécula es el carbonilo del aldehído y que hay poca o nula reactividad en el anillo furánico, por lo que, en estas reacciones se obtuvieron derivados con estructura de tipo imina,
- Utilizar isopropanol permite aportar la temperatura necesaria para alcanzar la energía de activación requerida para la obtención de la imina, mientras que el etanol y el metanol no permiten que se llegue a la energía de activación para obtener las iminas, sin embargo, no se debe descartar por completo al etanol debido al experimento realizado con arginina.

Referencias:

1. Belitz H. Grosch W. Y Schieberle P. Capítulo 4. Carbohydrates, in Food Chemistry. Spriger, 4th Edition. **2009**. Capítulo 1 pp. 9-31, Capítulo 4 pp. 217-259.
2. Brotzel, Frank. Nucleophilicities of amines, amino acids and puridines. Dissertation zur erlangung des Doktogrades der Fakultät für chimie und pharmazie, der Ludwig-Maximilians- Universität München.
3. C. Quan, G. Xingcui, G. Jing, M. Xindong, Z. Dongke. A process for efficient conversion of fructose into 5-Hidroxymethylurfural in ammonium salts. Applied Catalysis A. General 403. **2011**. pp. 98-103.
4. Capuano, E., Fogliano, V., Acrylamide and 5-Hydroxymethylfurfural (HFM): A review on metabolism, toxicity, occurrence in food and mitigation strategies. *LWT. Food Science and Technologies*, **2011**, 44. pp. 793-810.
5. Clarke Margaret, Edye Leslie, Eggleston Gillian. Sucrose decomposition in aqueous solution and losses in sugar manufacture and refining. Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry. **1997**, Vol. 52. pp. 441-470.
6. Davies, Cathy; Labuza Theodore. The Maillard Reaction application to confectionery products. Department of Food Science and Nutrition, University of Minnesota. **2003**. pp. 1-33.
7. Eggleston G., Vercellotti J.R. Degradation of sucrose, glucose and fructose in concentrated Aqueous Solutions under constant pH conditions at elevated temperature. *Journal of Carbohydrate Chemistry*. **2000**, 19 (9), pp. 1305–1318.
8. Elyashberg, Mikhail, Williams Anthony. **2015**. Chapter 1. Fundamental of structure elucidation system. En: Computer – Based structure elucidation from spectral data. The art of solving problems. Springer. New York.
9. Fennema, Owen; Damodaran, Srinivasan; Parkin, Kirk. **2010**. Carbohidratos. En. BeMiller James y Whistler Roy. *Química de los Alimentos*. New York. Acribia Editorial. Capítulo 4.

10. Goscinnny Séverine, Hanot Vincent, Trabelsi Hasna, Van Loco Joris. Determination of caramel colorants by-products in liquid foods by ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [UPLC-MS/MS]. *Food Additives and Contaminants*. Part A. Vol 31. No. 10. **2014**. pp. 1652-1660.
11. Kavousi Parviz, Mirhosseini Hamed, Ghazali Hasanah, Azis Ariffin Abdul. Formation and reduction of 5-Hydroxymethylfurfural at frying temperature in model systems as function of amino acid and sugar composition. *Food Chemistry*. **2015**. 182. pp. 164-170
12. Kowalski, Stanislaw. Change of antioxidant activity and formation of 5-Hydroxymethylfurfural in honey during thermal and microwave processing. *Food Chemistry*. **2013**. 141. pp. 1378–1382.
13. Liu, Jitian; Tang, Yu; Wu, Kaigui; Bi, Caifeng; Cui Qiu. Conversion of fructose into 5-Hydroxymethylfurfural [HMF] and its derivatives promoted by inorganic salt in alcohol. *Carbohydrate Research*. **2012**. 350. pp. 20-24.
14. Matsumiya Hiroaki, Hara Takeyoshi. Conversion of glucose into 5-Hydroxymethylfurfural with boric acid in molten mixtures of choline salts and carboxylic acids. *Biomass and bioenergy*. 72. **2015**. pp. 227-232.
15. Michail K. Matzi V. Maier A. Herwig R. et. Al. Hydroxymethylfurfural: and enemy or a friendly xenobiotic. A bioanalytical approach. *Anal. Bioanal. Chem.* 387. **2007**. pp2801-2814.
16. Miranda, Gisella; Ventura, José; Suárez, Silvia; Fuentes, César. Actividad citotóxica y antioxidante de los productos de la Reacción de Maillard de los sistemas modelo D-Glucosa – Glicina y D-Glucosa-L-Lisina. *Revista Sociedad Química Perú*. 74. No. 4. **2007**. pp. 215-225.
17. Overman Larry. *Organic Reactions*. Publisher: John Wiley and Sons. **2008**. pp. 11
18. Quintas M.; Bradao T.; Silva C. Modelling color changes during the caramelization reaction. *Journal of Food Engineering*. 83. **2007**. pp. 483-491.

19. Reddy Sanjeeva; Raghu M. p-Toluensulfonic acid catalyzed rapid and efficient protocol for one-pot synthesis of α -amino nitriles. *Indian Journal Of Chemistry*. Vol. 47B, **2008**. pp. 1572-1577.
20. Reichenbacher Manfred, Popp Jürgen. *Challenges in Molecular Structure Determination*. Editorial Springer. Berlin. **2012**. pp. 314-318.
21. Sayer J. M., Peskin M. y Jencks W. P. Imine-Forming elimination rates I. General base and acid catalysis and influence of the nitrogen substituent on rates and equilibria for carbiolamine dehydration. *Journal Of American Society*. **1973**. pp. 4277.
22. Shi Buchang, Davis Burton. Alcohol dehydration: Mechanism of ether formation using an alumina catalyst. *Journal of Catalysis* 157. **1995**. pp. 359-367.
23. Sigma-Aldrich. 5-(hydroxymethyl) furfural. [En línea] Disponible en: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/w501808?lang=es®ion=MX> [Ultimo acceso: 23 de Septiembre de 2015]
24. Silván J. M., Lagemaat J., Olano A., Del Castillo D. Analysis and biological properties of amino acid derivatives formed by Maillard reaction in foods. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Volumen 41. **2006**. pp. 1543-1551.
25. Still Clark, Kahn Michael, Mitra Abhijit. Rapid chromatography technique for preparative separation with moderate resolution. *Journal of Organic Chemistry*. American Chemical Society. Vol. 43. No. 14. **1978**. pp. 2923-2925.
26. Wade, Leroy. *Química Orgánica*. Volumen I. Pearson Education. México. **2011**. pp. 637.
27. García H. *Importancia de los compuestos heterocíclicos y Síntesis de iminas*. Facultad de química. UNAM. **2010**. pp. 1, 6-8.