

COLECCIÓN
INVESTIGACIÓN

Síntesis de productos químicos derivados de la biomasa empleando catálisis heterogénea



Grupo de Catálisis
LPTC

Coordinadores
José J. Martínez
Hugo A. Rojas

Table of Contents

INTRODUCCIÓN

CAPITULO 1: OBTENCIÓN DE 5-HIDROXIMETILFURFURAL DESDE MONOSACARIDOS

1 GENERALIDADES

2 OBTENCIÓN DE HMF A PARTIR DE MONOSACARIDOS

2.1 Obtención de HMF a partir de fructosa

2.2 Obtención de HMF a partir de glucosa

3 CONCLUSIONES

CAPITULO 2: OBTENCION DE 5-HIDROXIMETILFURFURAL DESDE POLISACARIDOS Y BIOMASA RESIDUAL

1 GENERALIDADES

2 OBTENCION DE HMF A PARTIR DE CELULOSA

2.1 Combinación de líquidos iónicos y cloruros de metales para la obtención de HMF a partir de celulosa

2.2 Obtención de HMF a partir de celulosa en sistemas bifásicos

2.3 Obtención de HMF a partir de celulosa con sales ácidas inorgánicas

2.4 Obtención de HMF a partir de celulosa con arcillas funcionalizadas

2.5 Obtención de HMF a partir de celulosa con zeolitas

2.6 Obtención de HMF a partir de celulosa con sistemas catalíticos bifuncionales

2.7 Obtención de HMF a partir de celulosa con solventes apróticos

3 OBTENCION DE HMF A PARTIR DE ALMIDÓN

4 OBTENCION DE HMF A PARTIR DE INULINA

4.1 Catálisis con cloruros

4.2 Catálisis con óxidos

4.3 Síntesis en agua

5 OBTENCION DE HMF A PARTIR DE BIOMASA LIGNOCELULÓSICA RESIDUAL

5.1 Producción de HMF asistida por microondas

5.2 Producción de HMF mediante calentamiento convencional

6 CONCLUSIONES

CAPÍTULO 3. ESTERES DERIVADOS DEL ALCOHOL FURFURILICO

1 GENERALIDADES

2 OBTENCIÓN DE LEVULINATO DE ETILO

2.1 Síntesis de levulinato de etilo a partir de glucosa, celulosa y fructuosa

2.2 Síntesis de levulinato de etilo a partir de ácido levulínico

2.3 Síntesis de levulinato de etilo a partir de alcohol furfurílico

3 ALCOHÓLISIS DE ALCOHOL FURFURÍLICO A LEVULINATO DE ETILO CON $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$

3.1 Mecanismo de reacción de la eterificación de FA a levulinato de etilo

4 CICLACIÓN DEL LEVULINATO DE ETILO A γ -VALEROLACTONA

5 CONCLUSIONES

CAPÍTULO 4. SÍNTESIS DE ÁCIDO 2,5-FURANODICARBOXÍLICO

1 GENERALIDADES

2 MÉTODOS PARA LA OBTENCIÓN DE FDCA

3 OTROS MÉTODOS

4 MÉTODOS BIOCATALÍCOS PARA LA OBTENCIÓN DE FDCA

4.1 Oxidación de HMF para obtener FDCA

4.2 Obtención de FDCA a partir de hexosas con ácidos aldáricos como principales intermediarios

5 CONCLUSIONES

CAPÍTULO 5. SÍNTESIS DE COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS NITROGENADOS

1 GENERALIDADES

2 Síntesis de compuestos heterociclos nitrogenados

2.1 Piridinas

2.2 Pirimidinas

2.3 Pirazoles e imidazoles

2.4 Isoxazoles

2.5 Quinolinas e isoquinolinas

2.6 Benzodiazepinas

2.7 Pirazolo-pirimidinas

3 OTROS HETEROCICLOS NITROGENADOS

4 CONCLUSIONES

GLOSARIO

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

**SÍNTESIS DE PRODUCTOS QUÍMICOS
DERIVADOS DE LA BIOMASA EMPLEANDO
CATALÍISIS HETEROGÉNEA**

HETEROCICLOS DE LA BIOMASA

PRÓLOGO

Atualmente, há uma preocupação crescente por parte da sociedade com a relação do desenvolvimento econômico sustentável. Em particular, o debate sobre a questão do aquecimento global causado pelo uso de combustíveis fósseis tem levado a um aumento nas investigações científicas sobre as chamadas tecnologias limpas. O uso de matérias-primas derivadas da biomassa para a obtenção de combustíveis e de produtos químicos é uma das alternativas futuras para o desenvolvimento de uma indústria química sustentável.

O presente livro demonstra a contribuição dos autores neste tema de relevância mundial. São apresentados métodos importantes de obtenção de diversos compostos químicos a partir de sacarídeos e biomassa residual, obtidos nas pesquisas realizadas nos laboratórios dos autores. Trata-se do ponto de partida para o estabelecimento de processos de produção de produtos químicos a partir de matérias-primas renováveis. Este livro certamente será útil a estudantes e profissionais interessados em processos catalíticos aplicados à conversão de biomassa.

Fabio B. Passos.

Laboratório de Reatores, Cinética e Catálise
Universidade Federal Fluminense, Brasil.

INTRODUCCIÓN

Los compuestos orgánicos heterocíclicos son un grupo numeroso de sustancias cuya característica principal es estructural, en los cuales al menos uno de los átomos constituyentes del ciclo pertenece a un elemento diferente al carbono (y se lo denomina heteroátomo). Entre los heteroátomos más comunes en formar parte del esqueleto cíclico se encuentra el oxígeno y el nitrógeno que le otorgan a las moléculas características particulares en cada caso y constituyen un inmenso grupo de sustancias orgánicas, entre las cuales una mayoría posee propiedades biológicas destacadas que los convierte en productos importantes para diferentes industrias. Su preparación se suele realizar mediante procedimientos que involucran muchas etapas, a la vez que se emplean cantidades importantes de solventes, involucrando reactivos de toxicidad importante. La consecuencia principal de dichos procesos industriales es la generación de una gran cantidad de residuos, a escalas que pueden llegar a ser 100 veces superiores que el peso de producto desarrollado.

Ciertos heterociclos derivados de la biomasa han sido seleccionados de acuerdo con su disponibilidad y tecnologías comerciales para su producción y su potencial para ser transformados en combustibles y productos químicos a los cuales se les denomina moléculas plataforma. En comparación con los compuestos procedentes de materias primas fósiles, estas moléculas plataforma están funcionalizadas lo que permite su transformación en productos químicos más valiosos a través de un menor número de pasos como los que se requiere cuando se parte de alcanos [1].

El Departamento de Energía de Estados Unidos (DOE) en el año 2004 publicó un listado de heterociclos oxigenados considerados como plataforma para ser convertidas en aditivos para combustible y productos intermedios para la química fina. Bozell y Petersen en el año 2010, teniendo en cuenta criterios como la amplia gama de literatura, múltiples aplicaciones de sus productos, potencial plataforma y bloque primario de construcción, incluyeron el 5-(hidroximetil)-2-furaldehído (HMF), el ácido levulínico (AL), el ácido 2,5-furanodicarboxílico (2,5-FDCA) en esta lista [2]. Aunque no se mencionan heterociclos nitrogenados, su amplia gama y su importancia en la química fina no pueden ser excluidas.

Solo por mencionar, el mercado mundial del HMF se estima en 100 toneladas por año. El sector es relativamente pequeño y está ocupado con una matriz baja de productores. Uno de los mayores fabricantes de HMF, con sede en Suiza, representa el 20% del mercado total. Se ha establecido que la producción de este compuesto a partir de la biomasa será una tendencia clave para el crecimiento económico de los países [3]. La producción de HMF se lleva a cabo por la transformación de diferentes sustratos tales como la fructosa, glucosa, sacarosa, celulosa, almidón e inulina. Sin embargo, convencionalmente se obtiene HMF a partir de fructosa, no obstante esto limita la producción a gran escala por el alto costo de la materia prima, por esta razón el mayor desafío sigue siendo reemplazar la fructosa, glucosa y polímeros a base de glucosa, como el almidón y la celulosa, por el uso de biomasa residual directamente como la materia prima para su producción[1].

El HMF permite diferentes transformaciones en la química fina (Fig. 1) tales como a biocombustibles (dimetilfurano), monómeros de polímeros (2,5-diformilfurano y ácido 2,5-furandicarboxílico (FDCA)), ácido adípico, ácido levulínico, caprolactama, caprolactona y muchas otras moléculas más específicas, incluyendo ingredientes activos farmacéuticos [2].

La principal importancia industrial del FDCA radica en la estructura similar al ácido tereftálico (TPA) e isoftálico utilizados en la industria de polímeros y productos químicos [6] como alternativa para sustituir las materias primas a partir del petróleo. Así el 2,5-FDCA permitiría obtener el 2,5 furandicarboxilato de polietileno (PEF) que es el homólogo heterociclo del tereftalato de polietileno (PET) que es fabricado a partir del ácido tereftálico[7], por lo cual hay una intensa búsqueda en el mundo en esta área reflejado en el aumento del número de publicaciones y se espera que una tecnología eficiente para la producción a gran escala de FDCA sea desarrollada y eventualmente aplicada en corto tiempo. La producción actual estimada de 2,5-FDCA es de alrededor de 4 toneladas por año con una facturación de 10 millones de dólares. En 2011, Avantium produjo 40 toneladas por año de monómero FDCA en una planta piloto para aplicaciones científicas, además, también está actualmente trabajando en colaboración con Coca Cola Company, ALPLA (AlpenplastikLehnerAlwinCompany) y Danone para hacer botellas 100% de 2,5-furandicarboxilato de polietileno (PEF) de base biológica.

La transformación de las diferentes fuentes a HMF normalmente se hace utilizando ácidos homogéneos, cloruros metálicos y ácidos minerales acuosos (HCl ó H_2SO_4) como catalizadores, exhibiendo actividades catalíticas altas en la formación de HMF. No obstante, estos sistemas homogéneos son difíciles de separar del sistema de reacción aumentando el costo del proceso y presentan serias restricciones ambientales[4]. Por otra parte, la síntesis clásica del FDCA a partir de HMF por lo general implica alta presión y temperatura, sales metálicas y disolventes orgánicos, que hacen que el proceso sea bastante costoso y contaminante.

En consecuencia, los procesos de investigación se están direccionando al uso de procesos más simples y ambientalmente más amigables que permitan la fácil separación y recuperación permitiendo reemplazar los ácidos homogéneos y las condiciones agresivas de reacción[3,4]. Por otro lado, la obtención y purificación eficiente del HMF a escalas mayores que las de laboratorio sigue siendo un reto desde varios puntos de vista, por ejemplo, los solventes utilizados, las materias primas y las metodologías en las que intervienen varias etapas influyen directamente en los costos de producción.

En este libro se presentan los aspectos más relevantes relacionados con la producción de HMF, ésteres del ácido levulínico y FDCA principalmente, desde el punto de vista de los sustratos utilizados, los sistemas catalíticos y las condiciones de reacción. El último capítulo se dedica a la síntesis de heterocíclicos nitrogenados representativos que pueden prontamente llegar a ser considerados también moléculas plataforma.

El texto es el resultado del desarrollo de proyectos de investigación del grupo de catálisis desarrollados desde el 2015 y se presenta con la finalidad de proveer un material de consulta para estudiantes y profesionales del área de la Química, interesados en conocer el estado actual de moléculas derivadas de la biomasa.

En particular los autores agradecen a Colciencias por el apoyo a los proyectos “Desarrollo de catalizadores multifuncionales para procesos de una sola etapa, en la conversión de glucosa a ácido 2,5 furandicarboxílico (FDCA), materia prima para obtener el 2,5 furandicarboxilato de polietileno (PEF) sustituto del tereftalato de polietileno (PET)” código 110965843004, contrato 047-2015 y “Valorización integral de los residuos agroindustriales lignocelulósicos basados en la plataforma del furano” EraNet- LAC: projectEuropeanResearchArea Network; ERANet LAC (ref. ELAC2014/BEE-0341); Contract: Colciencias-UPTC 506-2015.

CAPITULO 1: OBTENCIÓN DE 5-HIDROXIMETILFURFURAL DESDE MONOSACARIDOS

David Silva, Ximena Aguilera, José J. Martínez

1 GENERALIDADES

En este capítulo se presentan los aspectos más relevantes relacionados con la producción de HMF principalmente, desde el punto de vista de los sustratos utilizados, los sistemas catalíticos y las condiciones de reacción.

El HMF, también conocido como 5-(hidroximetil)-2-furancarboxaldehído y 5-(hidroximetil)-2-furaldehído, se ha identificado en una gran variedad de procesos térmicos de calentamiento de alimentos tales como leche, jugos de frutas, bebidas y miel. El HMF se forma durante la descomposición térmica de los azúcares y los carbohidratos y su molécula (Figura 1) tiene varias funcionalidades que surgen de la presencia de los grupos hidroxilo y aldehído, así como un anillo de furano.

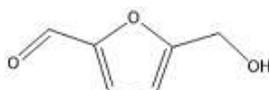


Figura 1. Estructura química del 5-hidroximetilfurfural.

Dentro de las potenciales aplicaciones se incluye la producción de alcanos lineales de peso molecular deseado para su procesamiento en el combustible diesel y el combustible líquido [7]. El HMF es también un precursor para la producción de productos químicos de alto valor, tales como el dimetilfurano (DMF) que tiene características hidrófobas, por lo que se puede utilizar como aditivo en combustibles para el transporte. Otras sustancias interesantes que se pueden obtener a partir del HMF son el ácido levulínico (LA), ácido 2,5-furandicarboxílico (FDCA) [8], 2,5-diformilfurano (DFF), dihidroxometilfurano y ácido 2,5-5-hidroxi-4-ceto-2-pentenoico que son utilizado para la síntesis de diversos plásticos. En la Tabla 1 se muestran las principales propiedades del HMF.

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas del hidroximetilfurfural

Número de registro CAS	67-47-0
EC-N°bla 1	200-654-9
Nombres químicos resumidos	5-(hidroximetil)-2-furancarboxaldehído
Sinónimos	5-(hidroximetil)-2-furaldehído, HMF, 5-(hidroximetil)-2-furancarboxal, 5-(hidroximetil)-2-furfural, 5-hidroximetil-2-formilfuran, 5-

oximetilfurfural, hidroximetil furfuraldehído

Fórmula molecular	C ₆ H ₆ O ₃
Peso molecular	126.11
Descripción	Polvo amarillo, olor a flores de manzanilla
Punto de ebullición	110 °C a 0.02 mm Hg, 9 114–116 °C a 1 hPa
Punto de fusión	31.5 °C, 28–34 °C
Solubilidad	soluble en agua, metanol, etanol, acetona, acetato de etilo, dimetilformamida; soluble en éter, benceno, cloroformo menos soluble en tetracloruro de carbono; escasamente soluble en éter de petróleo
Densidad	1.243 a 25 °C
Índice de refracción	1.5627 a 18 °C
Punto de inflamabilidad	79 °C
Máxima absorción UV	283 nm

Fuente: Van Putten *et al.* [9]

En la actualidad, múltiples compuestos plataforma han sido descubiertos, sin embargo, los derivados de los furanos llaman especial atención por su uso como intermediarios químicos en la fabricación de pigmentos, polímeros, productos cosméticos, productos farmacéuticos y biocombustibles, dando lugar a un creciente interés en la generación a nivel industrial y comercial de estas moléculas. Entre los muchos derivados del furano, la obtención de 5-Hidroximetilfurfural (HMF) ha llamado especial atención por presentar una amplia plataforma de reacción [6,7] (Figura 2).

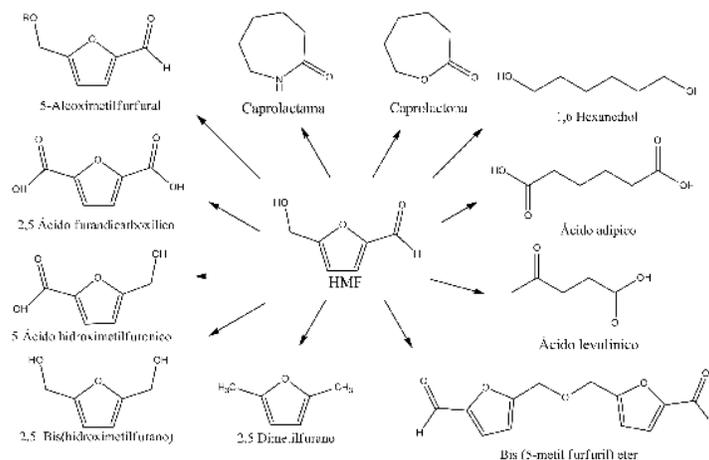


Figura 2. Plataforma química del HMF. Tomado de Van Putten *et al.* [9]

Otro punto a tener en cuenta en la síntesis de HMF a partir de azúcares es la temperatura y el solvente, Teong[12] clasificó la obtención de este compuesto en cinco métodos dependiendo del tipo de disolvente y la temperatura de procesamiento: (1) procesos acuosos por debajo de 473 K, (2) procesos acuosos por encima de 473 K, (3) procesos en medios no acuosos, (4) procesos de mezcla de disolvente y (5) proceso sin disolvente, a través de microondas.

Los procesos acuosos son muy convenientes desde el punto de vista ecológico, y el agua es una elección conveniente como disolvente, puesto que disuelve la mayor parte de los azúcares en altas concentraciones, pero desafortunadamente, no es totalmente eficiente. En estas condiciones, la rehidratación de HMF a ácido levulínico y fórmico se produce más fácilmente que en sistemas no acuosos y los rendimientos de HMF son bajos[13].

La deshidratación de hexosas en medios no acuosos es más eficiente en términos de rendimiento de HMF, que en medios acuosos. Los rendimientos más altos en disolventes no acuosos se han asignado en su totalidad o en parte, a la inhibición de la degradación de HMF ácido levulínico y compuestos húmicos [14]. Disolventes no acuosos tales como di-metilsulfóxido (DMSO), *n*-butanol, acetona, ácido acético, acetonitrilo, dioxano, éter de poliglicol y dimetilformamida (DMF), se han utilizado como medio de reacción en la deshidratación de hexosas [6]. Entre ellos, el DMSO se discute más en la literatura, ya que con este disolvente se reportan los más altos rendimientos de HMF (80%) [12,13]. La ventaja de la utilización de DMSO es que impide la formación de ácido levulínico y húmico. Aunque, este disolvente presenta desventajas en la separación del producto final y problemas medioambientales causados por subproductos azufrados derivados de su destilación [14,15].

La dificultad de lograr un proceso altamente selectivo y con un alto rendimiento hacia HMF, que se pueda llevar de manera de manera amigable con el ambiente ha resultado en un precio relativamente alto para éste, restringiendo su potencial como producto químico clave [9]. Pero se espera que en el futuro el HMF ejerza un papel importante como precursor de los biocombustibles y productos químicos a partir de biomasa [18].

2 OBTENCIÓN DE HMF A PARTIR DE MONOSACARIDOS

En la actualidad, la síntesis de HMF se lleva a cabo desde fructosa por medio de una deshidratación en medio ácido usando catalizadores homogéneos, pero este proceso es muy costoso debido a que la fructosa no es un compuesto abundante en la naturaleza y su costo es elevado [19], además la utilización de ácidos homogéneos como catalizadores de reacción generan inconvenientes en la separación [20] y purificación del producto, limitando este proceso a nivel industrial.

Por esta razón, se ha buscado la utilización de un azúcar de fácil disponibilidad y bajo costo como la glucosa para la producción de HMF [7], lo cual implica una previa reacción de isomerización de glucosa a fructosa, y posterior deshidratación a HMF. Este proceso se ha estudiado con el uso de varios catalizadores homogéneos y heterogéneos, pero la reacción de isomerización de glucosa y la selectividad hacia HMF son bajas a causa de la formación de productos indeseables (huminas) [11,17]. Además, la etapa de deshidratación de la glucosa a fructosa es la más difícil debido a la baja velocidad de enolización [8], lo que dificulta la formación de HMF.

2.1 Obtención de HMF a partir de fructosa

El HMF puede ser obtenido desde fructosa en sistemas orgánicos o acuosos, y con una gran variedad de catalizadores homogéneos y heterogéneos [14,18 - 20], pero la

utilización de la fructosa como material de partida es costoso, debido a su baja abundancia en la tierra y a los complejos procesos industriales que requieren para su obtención como son una etapa enzimática y una cromatográfica, incrementando el costo de producción [22], sin embargo, la glucosa es una alternativa para la producción de HMF dado su bajo costo y abundancia [23]. No obstante, si se parte desde fructosa, el proceso de deshidratación es más eficiente y selectivo para HMF [9] motivo por el cual la producción de HMF desde fructosa aún se sigue estudiando.

La deshidratación de la fructosa en HMF es conocida por ser catalizada por ácidos de Brønsted, así como ácidos de Lewis [10], y se ha desarrollado en sistema acuoso de forma continua mediante selección de diversos catalizadores homogéneos y heterogéneos. Sin embargo, muchos científicos han empezado a investigar la deshidratación de azúcar en disolventes orgánicos, mostrando que la selectividad para HMF se mejora cuando la reacción se lleva a cabo en medios no acuosos [24], en particular en dimetilsulfóxido (DMSO), ya que tiene la más alta solubilidad para los azúcares y alta estabilidad de HMF [10,14,22,].

La investigación sobre la deshidratación de fructosa a HMF ha arrojado los mejores resultados hasta ahora según lo reportado en la literatura [7,8,10,16,22], en esta sección se tratará la síntesis de HMF en medio acuoso en primera medida, seguida por la exposición de los resultados obtenidos en los estudios con solventes orgánicos y finalmente los resultados más relevantes obtenidos en sistemas bifásicos y líquidos iónicos.

2.1.1 Síntesis de HMF a partir de fructosa en agua

Haworth y Jones fueron los primeros en sugerir la deshidratación de fructosa en HMF [6], posteriormente el primer trabajo presentado sobre la deshidratación de fructosa en agua catalizada por HCl fue expuesto por Kuster y compañeros de trabajo en 1977 [25]. La reacción se llevó a cabo a una temperatura de 95 °C bajo condiciones ambientales, obteniendo rendimientos cercanos al 30%. En la misma serie de trabajos Kuster y Termink reportaron trabajos de deshidratación de fructosa en agua catalizada por ácido fórmico 175 °C y 50 bar obteniendo un rendimiento de HMF entre el 50-60 % y una selectividad del 80-100 % en un pH cercano a 3 luego de 1 hora de reacción [26]. Un experimento en ausencia de catalizador fue reportado con un rendimiento del 56% hacia HMF y una de conversión del 70% de fructosa después de 90 min, mostrando una disminución gradual de pH de 7 a 3.2, lo que indicó la formación de ácidos durante la reacción [26].

Posteriormente los trabajos desarrollados por Kuster y Van Dam probaron la influencia de variables tales como la concentración de sustrato, acidez, sales metálicas y contenido de agua, en la formación de HMF a partir de fructosa [27] obteniéndose un rendimiento máximo de HMF alrededor de 25% desde fructosa con unas conversiones entre el 50-60% con 0,2 M fructosa catalizada por 1 M de ácido p-toluensulfónico, a 88 °C después de 4-5 h. La adición de 50% en volumen de PEG-4000 aumentó el rendimiento alrededor de 50%, lo cual coincidió con los resultados de Kuster[28] descritos anteriormente sobre PEG-600. Vinke y Van Bekkum más tarde utilizaron carbón activado como adsorbente de HMF para obtener un rendimiento del 43% y una conversión de 72% en la deshidratación de 0,25 M fructosa a 90 °C durante 7 h [10, 42]. La síntesis de HMF ha sido reportada empelando PEG 6000 como disolvente. Se usó una mezcla de PEG y fructosa (1:1 w/w) que se hizo homogénea después del calentamiento y se adicionó una pequeña cantidad de ácido, luego se pasó esta mezcla a través de un reactor tubular, a altas temperaturas (de 120-200 °C) y se lograron rendimientos razonables de HMF con tiempos de reacción más cortos [43], pero también se obtuvieron éteres de reacción de HMF y PG-600. El

aislamiento del producto a partir de este disolvente era un inconveniente, debido a la inestabilidad de HMF a altas temperaturas.

Un aumento gradual en la temperatura de reacción puede ser observado desde la década de 1980 [9]. En 1986 Van Dam *et al.* [29] estudiaron la deshidratación de la fructosa a HMF en medio ácido y observaron que la concentración de carbohidratos afectó el rendimiento de HMF. Para mayores concentraciones de fructosa se disminuye el rendimiento de HMF debido a la formación de grandes cantidades de huminas, probablemente el resultado de reacciones con HMF, fructosa y sus intermedios. La adición de cloruros de metales (Cr (III) o Al (III)) en la deshidratación de fructosa catalizada por HCl mejoró el rendimiento y la rehidratación de HMF.

Antal y sus colaboradores continuaron en el campo de la catálisis homogénea ácida para la deshidratación de fructosa en sistemas acuosos utilizando temperaturas y presiones altas. Los rendimientos más altos obtenidos hacia HMF fueron alrededor de 50% con una conversión del 95% de sustrato, con 2 mM H₂SO₄ y una concentración de 0,05 M de fructosa a 250 ° C y 340 bar [30].

En la última década, se han desarrollado nuevos sistemas catalíticos y procesos para la síntesis de productos de alto valor agregado (incluyendo HMF) basados principalmente en el uso de catalizadores heterogéneos, por ejemplo, zeolitas ácidas, óxidos metálicos, haluros metálicos y fosfatos, entre otros, con resultados altamente selectivos y activos en la síntesis de productos de química fina a granel [5, 8, 16, 33, 34].

También se ensayaron catalizadores de Niobio para la deshidratación de diferentes sustratos como fructosa, sacarosa e inulina [17]. Reacciones llevadas a cabo en medio acuoso a temperaturas bajas (373 K) utilizando el catalizador de fosfato de niobio comercial y preparados por tratamiento con ácido níobico y ácido fosfórico mostraron alta selectividad a HMF (80-100%) en tiempos de reacción relativamente cortos, pero la conversión de la fructosa fue baja, entre 25% y 30% [33]. Resultados similares en términos de conversión y selectividad se reportaron empleando catalizadores de pirofosfato de circonio y fosfato de titanio en la deshidratación de glucosa [34]. Seri *et al.* [54] reportaron la deshidratación de fructosa en agua catalizada por cloruros lantánidos (III) (La, Nd, Eu, Dy, Yb) a 140 °C durante 1 h, los rendimientos hacia HMF estuvieron entre 16% y 19% y sin catalizador fue de aproximadamente 4%. Se observó que a bajas conversiones (<10%) la selectividad hacia HMF fue superior al 90%. Temperaturas inferiores a 373 K también permitieron que la reacción procediera muy lentamente [9].

Trabajos publicados por Carniti *et al.* [35] sobre la deshidratación de fructosa con fosfato de niobio y ácido níobico se llevaron a cabo en un reactor de flujo continuo en condiciones acuosas a temperaturas de 90- 110 °C y se encontró que el fosfato de niobio era más activo, pero ambos catalizadores mostró las mismas tendencias con respecto a la selectividad vs conversión. Un rendimiento de HMF de 25% se obtuvo en el 77% de conversión de fructosa. En una publicación más reciente Carniti *et al.* [36] observaron que el HMF es estable en agua en presencia del catalizador de ácido níobico sin mostrar la formación de ácido levulínico, sin embargo, en presencia de fructosa, se vio la formación de huminas.

Rendimientos de HMF de alrededor del 50% fueron reportados por Li *et al.* [37] a partir de experimentos de descomposición de fructosa en agua líquida a altas temperaturas (180-220 °C) y una presión de 10 MPa. A 220 °C, se alcanzó un rendimiento del 50% después de aproximadamente 10 minutos. A 200 °C, se obtuvo un rendimiento del 50% después de aproximadamente 30 min, y a 180 °C, el rendimiento del 50% fue logrado después de aproximadamente 80 min, pero aquí la conversión fue menor (alrededor de 80%). La reacción en ausencia de catalizador, obtuvo un rendimiento máximo constante de alrededor de 50%, requiriendo tiempos de reacción más cortos a medida que aumenta la

temperatura. La conversión fue típicamente entre 90% y 95%. La adición de ácido fórmico y ácido acético condujo a un aumento de las velocidades de reacción y los rendimientos máximos en HMF estuvieron alrededor de 58%. El aumento de la velocidad de reacción fue mucho más pronunciada para el ácido fórmico que para el ácido acético [39, 27].

Otros Autores encontraron que, con el catalizador de gel de SiO_2 , una solución acuosa de fructosa se convierte selectivamente en HMF, logrando un rendimiento del 50% dentro de un tiempo de reacción de 1 h a 438 K y bajo presión de aire de 2 MPa[6]. La deshidratación catalizada por HCl de fructosa en soluciones acuosas se llevó a cabo en un proceso de microreactor continuo con una selectividad de 59% hacia HMF y una conversión del 97% de fructosa [39], resultados mejores que los obtenidos por la deshidratación de fructosa catalizada por HCl en solución acuosa con calentamiento por microondas a 200° C (conversión de fructosa de 95%, selectividad hacia HMF 55%) [40]. La disminución de la temperatura a 185 °C condujo a una selectividad de 75% hacia HMF y 71% de conversión de fructosa [39].

Se han encontrado excelentes resultados de actividad y selectividad hacia HMF a 438 K en la deshidratación de fructosa usando una zeolita con una relación de 1:1 Si/Al, con una selectividad de 91% a 92% de HMF y una conversión del 76% de fructosa [18]. Por otra parte, se observó que la selectividad se reduce por el aumento de la relación Si/Al. Este comportamiento se relaciona con la disminución del contenido ácido en los sitios activos, permitiendo que se produzcan reacciones secundarias tales como la formación de ácido levulínico [18]. El fosfato de vanadilo ($\text{VOPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) es un material en capas que contiene sitios ácidos de tipo Lewis y Brønsted que se ensayó como catalizador ácido heterogéneo en la deshidratación de fructosa a temperatura moderada (353 K), alcanzándose selectividades a HMF del 80% y una conversión de fructosa del 50%. Cuando el VO^{3+} fue reemplazado parcialmente por cationes metálicos trivalentes como Fe^{3+} , este sistema fue capaz de convertir soluciones de fructosa altamente concentradas con un rendimiento de HMF de 376 mmol/g de catalizador y selectividad de 90% sin formación de ácido levulínico o húmico [41].

Wang *et al.*[16] propusieron un sólido ácido a base de carbono para la deshidratación de fructosa, los ensayos se llevaron a cabo a una temperatura de 150 °C y tiempo de 1.5 h; los resultados mostraron una conversión de fructosa del 67% y un rendimiento del 8% hacia HMF. Estudios en distintos solventes se llevaron a cabo observándose un incremento en el rendimiento y la conversión con solventes distintos al agua. Choudhary *et al.*, [42] realizaron ensayos de deshidratación de fructosa hacia HMF utilizando CrCl_3 como catalizador obteniendo un rendimiento máximo cercano al 21% luego de 80 minutos. La deshidratación de fructosa también se llevó a cabo utilizando HCl y HCl con CrCl_3 . El mejor rendimiento hacia HMF se obtuvo con HCl como catalizador (39%) y se observó que la adición de CrCl_3 generó una disminución en el rendimiento hacia HMF (28%) lo que sugiere que el CrCl_3 también cataliza reacciones secundarias de la fructosa [42].

Stošić *et al.*[43] realizaron experimentos de deshidratación de fructosa a HMF con un sólido mixto de CeO_2 - Nb_2O_5 durante 6 h a 130 °C. La máxima conversión de fructosa después de 6 horas de reacción fue de 82% con Nb_2O_5 mientras la mínima fue de 39% con CeO_2 . Los resultados presentados mostraron que la densidad de sitios ácidos fuertes, favorece la selectividad para HMF en la reacción de deshidratación de fructosa. Se observó que la actividad en la reacción de deshidratación de fructosa se ve favorecida con el aumento en el porcentaje de carga del Nb_2O_5 dentro del catalizador debido a que el número de sitios ácidos fuertes por área de superficie de las muestras se incrementa con el ampliación de la cantidad de Nb_2O_5 en las muestras, lo que llevó a la conclusión de que óxido de niobio es el principal componente activo en la deshidratación de la fructosa en las muestras de óxidos mixtos [43]. Estos resultados están de acuerdo con la

literatura, donde se encontró que un mayor número de sitios ácidos superficiales lleva a un mejor comportamiento catalítico en esta reacción [44]. Estudios posteriores en la deshidratación de fructosa se llevaron a cabo utilizando un óxido mesoporosomixto Nb₂O₅- MeO₂ (Me =Ti, Zr, Ce) a una temperatura de 130 °C. Luego de 10 h de reacción la máxima conversión obtenida fue del 87 % para Nb₂O₅ y la mínima fue de 71% para Nb₂O₅- CeO₂. Los valores máximos de selectividad se alcanzaron después de las 6 h de reacción. El Nb₂O₅-TiO₂ presentó un máximo en su selectividad del 39% en la séptima hora de reacción. Para los catalizadores de Nb₂O₅ puro y Nb₂O₅-ZrO₂ la mejor selectividad hacia HMF fue a la sexta hora de reacción con 36% y 32%, respectivamente. Después de esta hora, la selectividad para estas muestras es cada vez menor, y es seguido por el aumento en el rendimiento hacia el ácido levulínico [45].

La Tabla 2 presenta una visión general de las investigaciones sobre la deshidratación de fructosa en agua con un enfoque en algunos de los mejores rendimientos y selectividades reportadas en la literatura estudiada en esta sección.

Tabla 2. Resultados generales en la producción de HMF a partir de fructosa en medio acuoso.

Ref	Catalizador	T° (°C)	t reacción	Conv. (%)	Selec. (%)	Rend. (%)
[16]	Glu-TsOH	130	1,5 h	67,0	11,9	8,0
[35]	NBP	110	30 min	70,0	25,0	
[35]	NBP	100	20 min	42,0	18,0	
[33]	P/N ₂	100	2 h	61,4	35,1	
[33]	NP ₂	100	0,5 h	28,8	100,0	
[33]	NP ₃	100	1 h	24,7	100,0	
[33]	NP ₃	100	3 h	33,8	89,2	
[36]	NBO	100	1 h		20,0	
[37]	ácido acético	180	80 min	80,0		50,0
[37]	ácido acético	200	30 min	90,0		50,0
[43]	Nb ₂ O ₅	130	6 h	90,0	45,0	
[43]	25%CeO ₂ /75%Nb ₂ O ₅	130	6h	70,0	40,0	
[45]	Nb ₂ O ₅	130	6 h	90,0	37,0	
[45]	Nb ₂ O ₅ -TiO ₂	130	7h	75,0	40,0	
[46]	H ₂ SO ₄	200	5 min	97,3		47,0
[46]	TiO ₂	200	5 min	83,6		38,2
[47]	C-ZrP ₂ O ₇	100	2 h	52,8	81,4	
[47]	Y-TiP	100	2 h	56,6	68,7	

[48]	Ti-Cl 773K	250	5 min	38,0	27,0
[48]	Ti-Cl 873K	250	5 min	35,0	25,0

2.1.2 Síntesis de HMF a partir de fructosa en solventes orgánicos

El trabajo de Kuster[49] indica los efectos positivos de la adición de disolventes orgánicos en un sistema acuoso en la tasa de formación de HMF y la supresión de la descomposición HMF. Este hallazgo en realidad condujo a cambios importantes para la síntesis de HMF desde la deshidratación de carbohidratos después de la década de 1980. Kuster también publicó un artículo de revisión en 1990 para estos desarrollos[33]. La deshidratación de fructosa en HMF en sistema acuoso se ha desarrollado de forma continua mediante el desarrollo de diversos catalizadores homogéneos y heterogéneo[11,20,52]. Mientras tanto, muchos investigadores han empezado a estudiar la deshidratación de azúcar en disolventes orgánicos. El DMSO es el disolvente orgánico más popular para la producción de HMF, debido a que tiene la más alta solubilidad los azúcares y alta estabilidad de HMF [12]. Mientras la selectividad en presencia de agua es baja, altos rendimientos (> 90%) se puede lograr en disolventes apróticos tales como DMSO [24]. Estudios sugieren que la fructosa esta predominantemente presente en forma de furanosa en disolventes apróticos tales como DMSO y a temperaturas más altas, en comparación con la forma β -piranosa dominante en agua pura [52-54]. Por lo tanto, el aumento del porcentaje de forma furanosa en DMSO a una temperatura más alta cambia favorablemente el equilibrio hacia la formación de HMF. La abundancia de β -fructofuranosa en DMSO se puede atribuir al aumento de la estabilidad de esta forma como resultado de enlace de hidrógeno intramolecular entre dos pares de grupos hidroxilo primarios y secundarios [24]. Además, la degradación de HMF a ácido levulínico se impide también a bajas concentraciones de agua [24]. La abundancia de β -fructofuranosa en DMSO se puede atribuir al aumento de la estabilidad de esta forma como resultado de enlace de hidrógeno intramolecular entre dos pares de grupos hidroxilo primarios y secundarios [24].

La primera síntesis de HMF en DMSO se informó en 1980 con 90% de rendimiento HMF catalizada por la resina sólida Diaion PK-216 [54]. Después de lo cual, DMSO, así como algunos otros disolventes apróticos polares (sulfonas [55], DMF[56], éteres[57]), han sido ampliamente estudiado durante la síntesis de HMF en diversas condiciones [12]. Seri *et al.*, consiguieron un rendimiento hacia HMF cercano el 95% en la reacción de deshidratación de fructosa catalizada por LaCl_3 en DMSO a 100 °C después de 4 h. El cambio de DMSO como solvente por DMF y DMA generó rendimientos similares [58].

También se ha informado de que la deshidratación de la fructosa puede tener lugar en DMSO en ausencia de cualquier catalizador [59]. Esto plantea una pregunta acerca de la naturaleza del sitio catalítico (s) o grupo(s) que es/son necesarios para la deshidratación selectiva y eficiente de los sustratos hexosa en HMF. Estudios de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) sugieren un mecanismo de deshidratación de la fructosa en HMF [59]. El mecanismo propuesto para explicar la deshidratación de las dos formas de D-fructosa a HMF a través de la eliminación de las tres moléculas de agua se presenta en el Figura 3 y se basa en la identificación directa de un intermedio implicado en la reacción. Como se ilustra en el mecanismo propuesto por Anand y asociados [59] (Figura 3), la etapa de iniciación en la deshidratación de la fructosa a HMF en DMSO, es a través de la activación simultánea del grupo OH en el C2 de la fructosa por el extremo electrofílico de DMSO y la interacción entre el extremo nucleófilo de DMSO y uno de los átomos de hidrógeno en C1 de la fructosa. La eliminación de la primera molécula de agua se lleva a cabo como