

MÉTODOS NO ENZIMÁTICOS DE ISOMERIZACIÓN DE ALDOSAS A CETOSAS

Elsa Fonseca-Santanilla

Depto. de Ciencias Básicas, Instituto La Salle de Investigaciones Avanzadas, ISIA, Vicerrectoría de Investigación y Transferencia, Universidad de La Salle. Carrera 5, No 59A-44, Edif. Hno. Justo Ramón, Piso 7, Bogotá, Colombia. E-mail: efonsecas@unisalle.edu.co

RESUMEN

La isomerización enzimática y no enzimática de aldosas a cetosas es un proceso ampliamente estudiado, sin embargo, mientras que la tecnología que emplea enzimas se encuentra madura, las tecnologías no enzimáticas no se encuentran totalmente desarrolladas. El objetivo de esta revisión es presentar la selectividad y eficiencia de las alternativas reportadas en la literatura para la interconversión no enzimática de aldosas a cetosas con el fin de evaluar la factibilidad de su empleo en la industria de los alimentos. De los métodos analizados, aparentemente el más promisorio es el que emplea líquidos iónicos, ya que es rápido y ampliamente selectivo, sin embargo, desarrollar la tecnología que emplee este tipo de líquidos para la interconversión de un par aldosa-cetosa en particular es una tarea pendiente en la que los investigadores tendrán que trabajar en los próximos años.

Palabras Clave: Aldosa, cetosa, eficiencia, interconversión, selectividad.

ABSTRACT

The enzymatic and non-enzymatic isomerization of aldoses to ketoses is a widely studied process. However, while the technology that uses enzymes is mature, non-enzymatic technologies are not fully developed. The objective of this review is to present the selectivity and efficiency of the alternatives reported in the literature for non-enzymatic interconversion of aldoses-ketoses, in order to evaluate the feasibility of its use in the food industry. Of the methods analyzed, the most promising are the ones that use ionic liquids due to the fact that they are fast and largely selective, but developing the technology that uses this type of liquids for the interconversion of a particular aldose-ketose pair is a challenge for research in the coming years.

Key words: Aldose, ketose, efficiency, interconversion, selectivity.

INTRODUCCIÓN

La transformación de aldosas en cetosas y de glucosa en fructosa en particular ha sido estudiada desde el siglo XIX por diversos métodos. Pese a las dificultades y lentitud del proceso enzimático de isomerización que emplea glucosa isomerasa, este método sigue siendo el favorito en la industria de los alimentos por brindar buen rendimiento y un producto final de buena calidad^{1,2}. Sin embargo, existen otras posibilidades para obtención de fructosa a partir de glucosa que no han sido suficientemente exploradas a nivel piloto y/o industrial

como: los procesos basados en rearrreglos de Amadori, los procesos de isomerización en medio alcalino, los procesos mixtos (químicos y enzimáticos) en los que se genera como compuesto intermediario glucosona (D-arabino 2 hexosulosa), los procesos basados en la protección selectiva de los grupos de átomos del sacárido cuya configuración se quiere mantener³⁻⁷, así como los procesos que emplean líquidos iónicos y catalizadores, principalmente metales y zeolitas^{8,9}.

En este artículo, se presenta la revisión de los métodos químicos reportados en la literatura para la isomerización de aldosas a cetosas.

PROCESOS DE ISOMERIZACIÓN VÍA ENOLATOS

Estos procesos se basan en la enolización que sufren los compuestos carbonílicos en medio básico y se ha conocido desde 1885 como la reacción de Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein (Figuras 1)^{6,10-13}. Otros autores han realizado la enolización de xilosa, arabinosa, manosa y glucosa en presencia de óxido de aluminio y piridina obteniéndose una mezcla de isómeros con 50% de fructosa después de 120 minutos de reacción para la arabinosa pero apenas del 7% para la glucosa¹⁴.

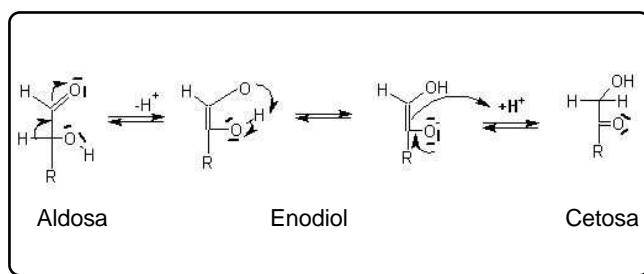


Figura 1. Mecanismo de enolización de aldosas y cetosas propuesto por Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein (1885).

El seguimiento a los procesos de enolización se ha realizado por diversos métodos tan clásicos como la cromatografía en papel y la espectroscopía UV-VIS¹⁵, métodos electroquímicos, espectrofotometría de infrarrojo, cromatografía líquida de alta resolución y tecnologías de plasma¹⁶⁻¹⁷.

Sin embargo, para lograr la conversión de la aldosa en cetosa, es necesario controlar adecuadamente las condiciones de isomerización: temperatura, relación reactivo/azúcar, pH y tiempo de reacción. Por ejemplo, para obtener fructosa y/o manosa, la enolización de glucosa debe realizarse con hidróxido de sodio (NaOH) 0,04%, ya que medios más alcalinos como el generado al emplear hidróxido de calcio ($Ca(OH)_2$) conducen a la formación de ácidos sacarínicos¹⁸⁻¹⁹.

Kabyemela *et al.*²⁰, presentan un estudio sobre la cinética de la descomposición de glucosa en agua subcrítica y supercrítica a temperaturas de 573°K, 623°K y 673°K entre 25 y 40 MPa y tiempos de residencia entre 0,02 segundos y 2 segundos. Los productos de descomposición de la glucosa obtenidos fueron: fructosa (isomerización), 1,6-anhidroglucosa (deshidratación), eritrosa y gliceraldehído (ruptura de enlaces C-C), fructosa, ácidos sacarínicos, 1-6 anhidro glucosa, dihidroxiacetona, piruvaldehído y pequeñas cantidades de 5-hidroximetilfurfural. Se estudió también la descomposición de fructosa encontrándose productos similares a los generados durante la descomposición de glucosa, mientras que no se detectó formación de 1-6 anhidroglucosa. Los autores desarrollaron un modelo para describir la descomposición de glucosa en dos vías: la descomposición directa de glucosa en productos y la epimerización a fructosa seguida de su descomposición a los otros productos, mientras que evaluaron la cinética que satisface

las expresiones de velocidad de este modelo obteniendo un buen ajuste. La energía de activación para la descomposición de la glucosa fue similar a la reportada por otros investigadores²¹. En la región subcrítica la velocidad de descomposición no varió significativamente con el aumento de la presión. Mientras que en la región supercrítica la velocidad de descomposición de la glucosa disminuyó con el aumento de la presión, lo que se presume se deba a la disminución de la velocidad de la epimerización de glucosa a fructosa. La cinética del proceso de isomerización resultó ser dependiente de la presión en la región supercrítica. Los mecanismos propuestos para estas transformaciones son: condensación aldólica reversa y los enodiolos formados durante la transformación de Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein.

Dado que los procesos de isomerización generan cetosas mezcladas en mayor o menor proporción con los isómeros propios del proceso de enolización, debe realizarse una separación posterior. Entre los métodos de separación más modernos y eficientes se puede destacar el propuesto por Draffin *et al.*²², el cual consiste en el empleo de ácido borónico altamente lipofílico con una forma molecular que facilita el transporte selectivo de fructosa a través de membranas orgánicas cuando se emplea en mezclas de glucosa-fructosa.

Ekeberg *et al.* evaluaron la velocidad de reacción de la transformación de Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein en piridina hirviendo, mezclando la aldosa o cetosa en piridina con óxido de aluminio a temperatura de reflujo y tomando alícuotas de 1 mL, filtrando y evaporando el solvente a presión reducida. Los residuos generados se mezclan con ácido sulfúrico (H_2SO_4) al 3% en acetona por 2 horas y las soluciones se neutralizan con bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) sólido y se someten a análisis por cromatografía de gases (CG) o cromatografía de gases acoplada a masas (CG-EM) para la identificación y cuantificación de las aldosas, cetosas y deoxi-azúcares presentes. Entre los resultados obtenidos se destacan: un fuerte incremento en la velocidad de la transformación aldosa-cetosa cuando se adicionó óxido de aluminio, la formación de 2 epímeros de las aldosas originales y 3 epímeros de las primeras cetosas se use o no óxido de aluminio. Las cantidades relativas de la primera cetosa formada y la aldosa original en la mezcla de reacción fueron explicadas de acuerdo a la estabilidad predicha por los cálculos de energía libre, mientras que la isomerización de cetosas a aldosas resultó mucho más lenta que la reacción inversa. Por otra parte, se observó que en solución alcalina al adicionar aluminatos se incrementó la producción de fructosa a partir de glucosa, lo que se explica por la fuerte habilidad de la cetosa para formar complejos aluminatos. Los autores sugieren un posible mecanismo de la isomerización glucosa-fructosa basado en la conocida capacidad del aluminato para formar complejos con monosacáridos⁸ en el cual la estabilización del compuesto intermediario trans 1,2 enodiol ocurre por la formación del complejo con 1,3 aluminato. La mejora en el rendimiento de la

transformación de Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein de aldosas a cetosas en piridina obtenida por la adición de óxido de aluminio como catalizador adicional resulta en un incremento de la velocidad de reacción y, por tanto, ofrece la posibilidad de obtener mayores rendimientos que podría hacer que de nuevo se le tome interés a esta clásica reacción para la síntesis de cetosas.

PROCESOS DE EPIMERIZACIÓN

Este tipo de reacciones conduce a la obtención de manosa como epímero de la glucosa, sin embargo, como subproducto se genera fructosa. Entre los trabajos relacionados con esta temática Donald *et al.*²³ proponen un mecanismo para la epimerización y fragmentación de la glucosa empleando bases de amonio cuaternarias y resinas de intercambio aniónico. Los autores destacan el hecho de que de acuerdo a los productos de degradación obtenidos (ácido láctico y ácido glicólico), la interconversión y degradación de monosacáridos por este método no sigue el mecanismo de sacáridos y álcalis fuertes, así como tampoco el mecanismo enediol de Lobry de Bruyn. La base de amonio empleada fue la amberlita IRA-400 y la cetosa a epimerizar fue la glucosa radioactiva 2-C¹². Los productos de interconversión fueron analizados por medio de cromatografía y radio-autografía. Los ácidos láctico y glicólico fueron aislados, mientras que como productos de interconversión se identificaron fructosa, glucosa y manosa.

El trabajo de Kolarić y Šunjić²⁴ es el sexto artículo de la serie de trabajos en epimerización catalizada por organometálicos publicado por estos autores presentando los resultados de un estudio comparativo entre la epimerización en C(2) de D-glucosa y manosa catalizada por complejos organometálicos solubles de cobre, níquel, cobalto y cadmio divalentes (Cu⁺², Ni⁺², Co⁺² y Cd⁺²) con ligandos bis-nitrogenados y la misma epimerización catalizada por complejos de molibdeno tetravalente (Mo⁺⁴) preparados *in situ* a partir de ligandos de heptamolibdato de amonio (AHM) preparados *in situ*. Todos los procesos fueron realizados empleando 1 mmol de la aldosa en agua o metanol, 1 mmol de la sal inorgánica y 2 mmol de diamina en un reactor termostataado de vidrio de 50 mL. Se tomaron muestras de 0,2 mL de la mezcla de reacción a diferentes intervalos de tiempo, monitoreando el progreso de la reacción por cromatografía líquida de alta resolución. Todos los complejos examinados, exhibieron menor actividad catalítica que el AHM, lo que según los autores se puede atribuir a una menor reactividad de estas especies causada por una fuerte coordinación entre los iones metálicos y los ligandos con los heteroátomos nitrógeno y oxígeno. Los autores observaron que algunos ligandos libres y sus metales catalizaron tanto la epimerización como la isomerización de aldosa a D-fructosa con un rendimiento máximo del 50%, mientras que concluyeron que de los procesos ensayados, la única vía con elevada especificidad para la epimerización C(2) de aldosas es la que se emplea AHM como catalizador.

Brunner y Opitz²⁵ presentan en 1997 los resultados del estudio cinético de la epimerización de glucosa- manosa catalizada por complejos de níquel con ligandos aquirales como el N,N,N,N-tetrametil-1,2-diamino-etano y quirales como N,N,N,N-tetrametil-1,2-diamino-1,2-difeniletano en metanol a 60°C durante 5 minutos. Empleando glucosa como sustrato, obtuvieron mezclas con contenidos desde 46,5 % de manosa, 48,9% de glucosa y 4,6% de fructosa, hasta mezclas con 83% de manosa, 7% de glucosa y 10% de fructosa, mientras que, empleando manosa como sustrato, se obtuvieron mezclas de 46,2% de manosa, 49,4% de glucosa y 4,4 % de fructosa.

La epimerización de aldosas en C-2 ha sido ampliamente investigada por diversos autores como Tanase *et al.*²⁶, quienes usaron iones metálicos divalentes de calcio, estroncio y cerio trivalente (Ca²⁺, Sr²⁺, Ce³⁺) en combinación con diaminas, monoaminas y aminoalcoholes. Entre las mezclas evaluadas, la de Ca²⁺-trietanolamina en CD₃OD probó su eficiencia en la epimerización C-2. Para determinar el mecanismo de la reacción se realizaron análisis de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (RMN ¹³C), el análisis de los espectros obtenidos permitió establecer que en este caso la isomerización ocurre vía un rearrreglo esteroespecífico del esqueleto carbonado sobre el enlace que une al C1 con el C2, mientras que la formación de la cetosa ocurre parcialmente a través de una migración de hidrógeno intramolecular y en parte a través de la formación de un enediol intermediario. La selectividad química de esta isomerización demostró ser función del sustrato empleado. El mejor rendimiento reportado para la glucosa por este proceso es la obtención de una mezcla de 38% de D-manosa y 18% de fructosa.

PROCESOS QUE INVOLUCRAN COMPUESTOS NITROGENADOS

Posiblemente el proceso más antiguo reportado para la isomerización de aldosas a cetosas que involucra compuestos nitrogenados, es la transposición de Amadori (1953)²⁷, que consiste en la transposición en los productos de condensación durante la conversión de la aldosa (glucosa) en la glucosamina y posteriormente en 1-amino-1-deoxi cetosa (Figura 2)^{4,6}.

Entre los trabajos recientes que se basan en la transposición de Amadori se encuentran: Yaylayan²⁸ en el que realizan un análisis cinético de la formación y degradación de 1-morpholino-1-deoxi-d-fructosa. Wrodnigg *et al.*²⁹, en el que muestran cómo los productos de Amadori son la clave en la obtención de nuevos glicoconjugados, el trabajo de Hotchkiss *et al.*¹⁹ en el que ilustran la síntesis de ácidos sacarínicos empleando la reacción de Amadori y los de Huyghues³⁰ y Jones *et al.*³¹, en los que se presenta una serie de métodos de síntesis para obtener deoxi- azúcares empleando la reacción de Amadori. En los resultados obtenidos por resonancia magnética nuclear de carbono 13 (¹³C RMN) los autores encontraron que la deoxi-fructosa se encuentra mayoritariamente (69%) como beta-piranosas.

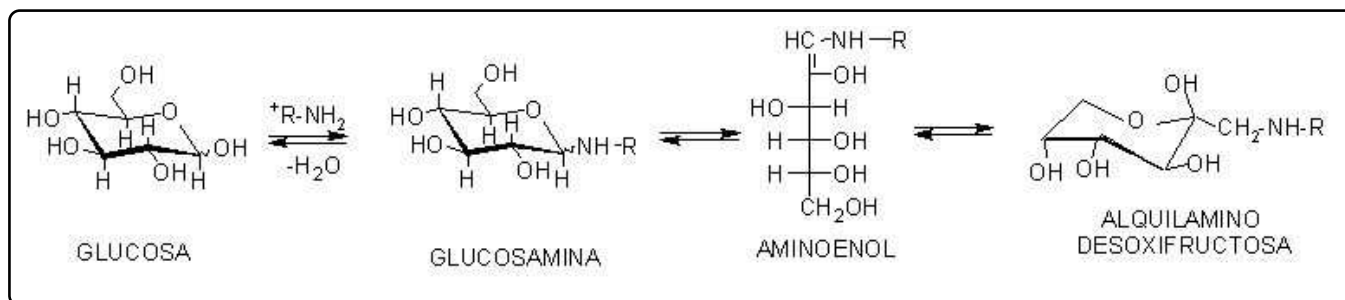


Figura 2. Reacción de la glucosa con una amina para formar la glucosamina correspondiente (1) que se encuentra en equilibrio con su forma de aminoenol (2) y con la alquilamino desoxifruktosa (3) que es el producto de la transposición de Amadori^{4,6}.

En el 2008, los científicos alemanes Brehm *et al.*³², reportaron rendimientos entre el 56 y el 65% en la obtención de 1-5 anhidro-D-fructosa a partir de glucosa vía hidroxilaminolisis de su éster (Figura 3) con un rendimiento del 77%, seguida de deoximinación y β -eliminación de ácido dentro de la hidropirano. Lichtenthaler *et al.*³³ en 1980 habían reportado la síntesis de 1-5 anhidro D-fructosa en 4 pasos desde 1-5 anhidro D-glucitol y en 5 pasos desde D-fructosa, obteniendo un rendimiento de 27% y 36%, respectivamente.

Otros procesos de síntesis que emplean compuestos nitrogenados y que podrían ser útiles para la producción de cetosas desde aldosas, son los que presentan Amrein *et al.*³⁵, empleando bicarbonato de amonio: el amoniaco en este medio de reacción, actúa como una base en las reacciones retro-aldol que conduce a la obtención de fragmentos de azúcares. También facilita las reacciones tipo retro-aldol de iminas en sus formas protonadas y contribuye a la oxidación de los enaminos por glicoxal y otros fragmentos reactivos de azúcares formados. Estos compuestos R-dicarbonilo y R-hidroxi-carbonilo pueden jugar un rol fundamental en la formación de acrilamida, bajo estas condiciones de reacción (Figura 4).

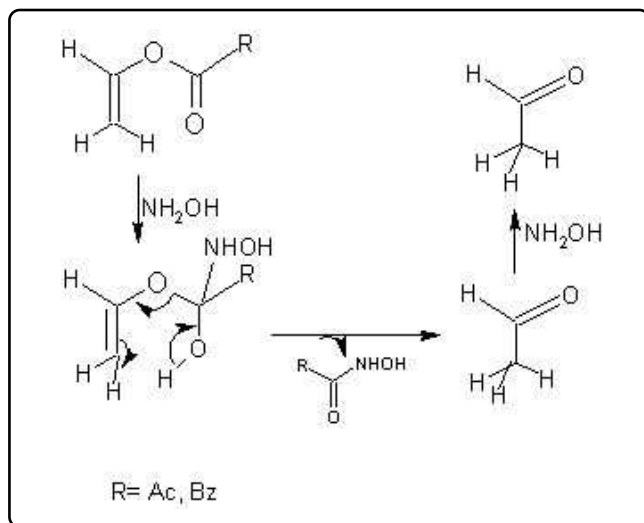


Figura 3. Mecanismo de hidroxilaminolisis de ésteres³⁴.

RUTA DE LAS OSAZONAS

Las cetosas, también han sido obtenidas a partir de aldosas, empleando como vía la generación de glucosonas que posteriormente son reducidas. Este tipo de reacciones es reportado en artículos publicados desde 1937³⁶⁻⁴⁰, así como en textos de química orgánica⁴¹⁻⁴² y en patentes que reivindican diversas metodologías de obtención⁴³, entre otras (Figura 5).

La glucosona (derivada de la glucosa) puede obtenerse por vía química. En el proceso químico la glucosa es oxidada con 1,4 dinitrofenilhidracina produciendo una osazona: la glucosazona que en medio ácido se hidroliza en glucosona (D-arabino-2 hexosilosa)⁴¹.

LÍQUIDOS IÓNICOS

Los denominados líquidos iónicos (IL, compuestos únicamente por cationes) son considerados como "solventes verdes" porque al tener una presión de vapor extremadamente baja, no son inflamables, pueden reciclarse muchas veces y son física y químicamente estables (Figura 6).

Los líquidos iónicos se emplean generalmente para la obtención de furanos para su empleo como combustibles. Generalmente, los furanos se han obtenido a partir de biomasa celulósica empleando líquidos iónicos con cromo y litio, produciendo glucosa que se isomeriza en fructosa que por deshidratación se convierte en 5-hidroximetilfurfural (HMF) y por hidrogenación en 2,5-dimetilfurfano o para la síntesis de otros derivados importantes en la industria química⁴⁴. Sin embargo, la conversión de fructosa a furfurales ocurre rápidamente (1,2 ns) a temperatura y presiones comunes por ser una unidad de furanosa altamente reactiva, lo que hace prácticamente imposible el aislamiento de fructosa en cantidades significativas por este método⁴⁵. El mecanismo propuesto por Binder y Raines⁴⁴ para la deshidratación de fructosa y la isomerización de glucosa se presenta en la Figura 7.

El Seud *et al.*⁴⁶ presentaron una revisión sobre los trabajos realizados en el área de la química de los carbohidratos empleando líquidos iónicos (principalmente imidazolio y piridinio). Los mecanismos de interacción entre IL y carbohidratos se basan en

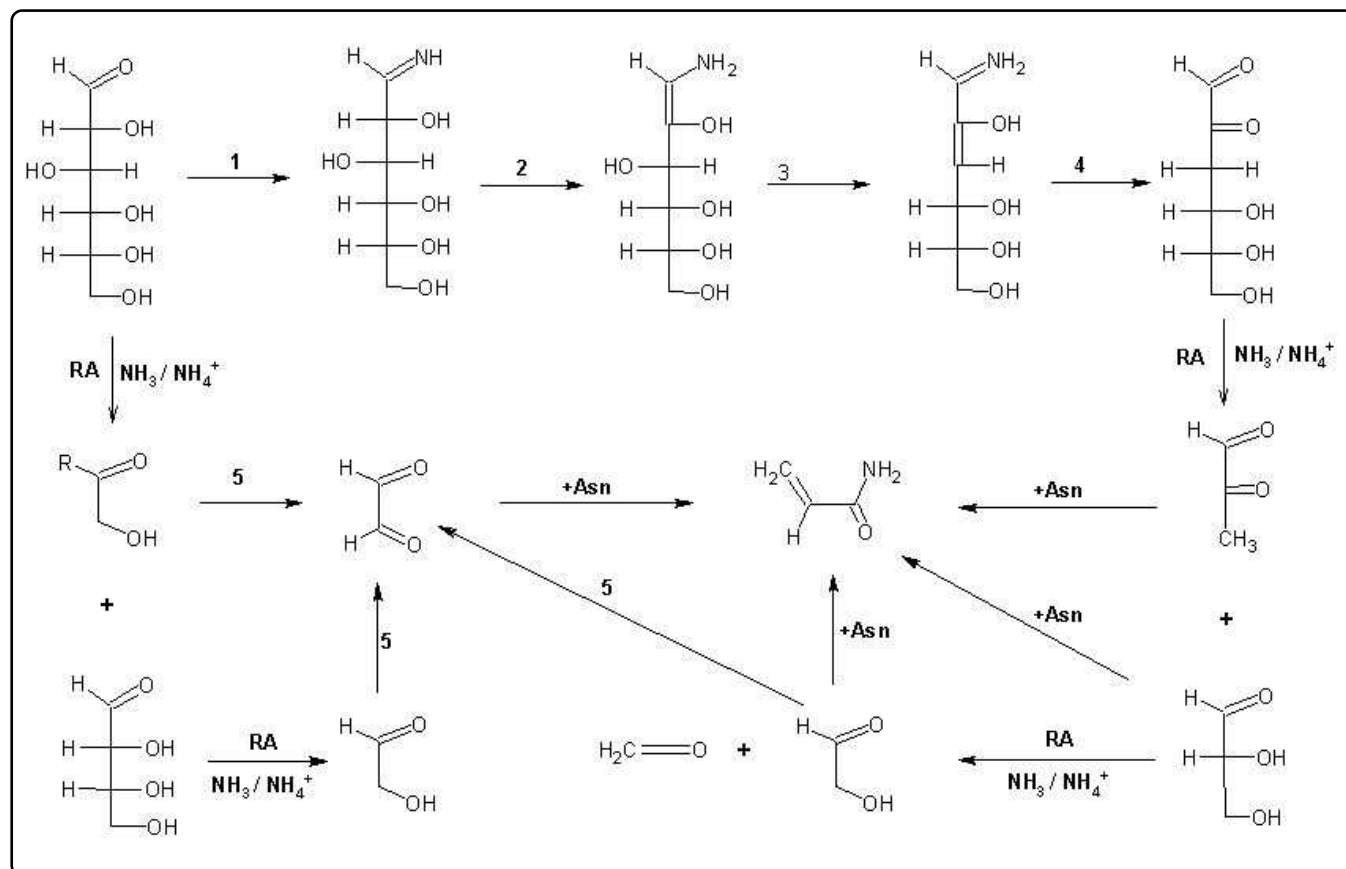


Figura 4. Formación de fragmentos de glucosa considerando el rol de NH_3 como una base (1. Formación de la imina, 2. tautomerismo imin-enamina, 3. deshidratación, 4. hidrólisis (sólo se muestra la forma desprotonada de la imina), 5. oxidación, RA reacción retroaldol³⁵).

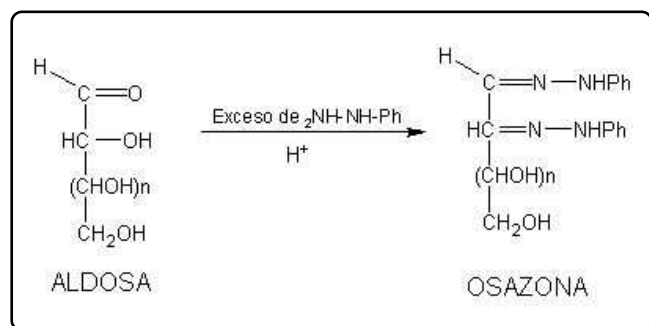


Figura 5. Obtención de osazonas. Geissman⁴⁷.

la polaridad y facilidad de formar puentes de hidrógeno de los líquidos iónicos. Las estructuras moleculares, así como las propiedades de los líquidos iónicos, deben evaluarse para elegir adecuadamente el catión (alifático o heterocíclico) y el anión (simple o complejo).

El poder que tienen los líquidos iónicos para disolver grandes cantidades de sacáridos y carbohidratos biopolímeros ha traído como consecuencia un gran crecimiento en el campo de investigación del empleo de estos solventes que muchas veces

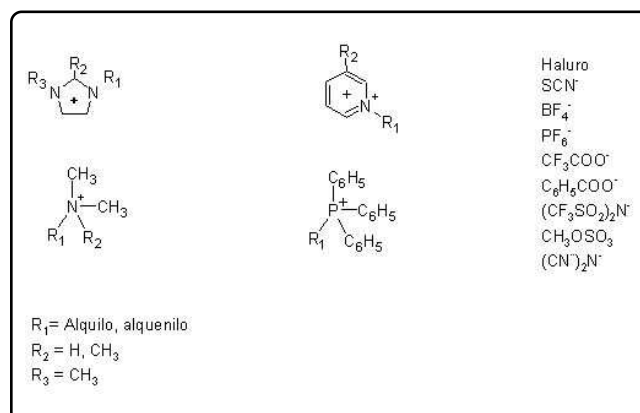


Figura 6. Estructura de los líquidos iónicos más empleados⁴⁴.

presentan efectos catalíticos. Entre las aplicaciones más importantes se tiene: funcionalización de mono y disacáridos de ésteres, carbanilatos y éteres de celulosa y almidón.

Entre las ventajas que los autores resaltan que tienen los líquidos iónicos son: su gran versatilidad y seguridad para trabajar a elevadas temperaturas y su empleo no sólo en la química de los

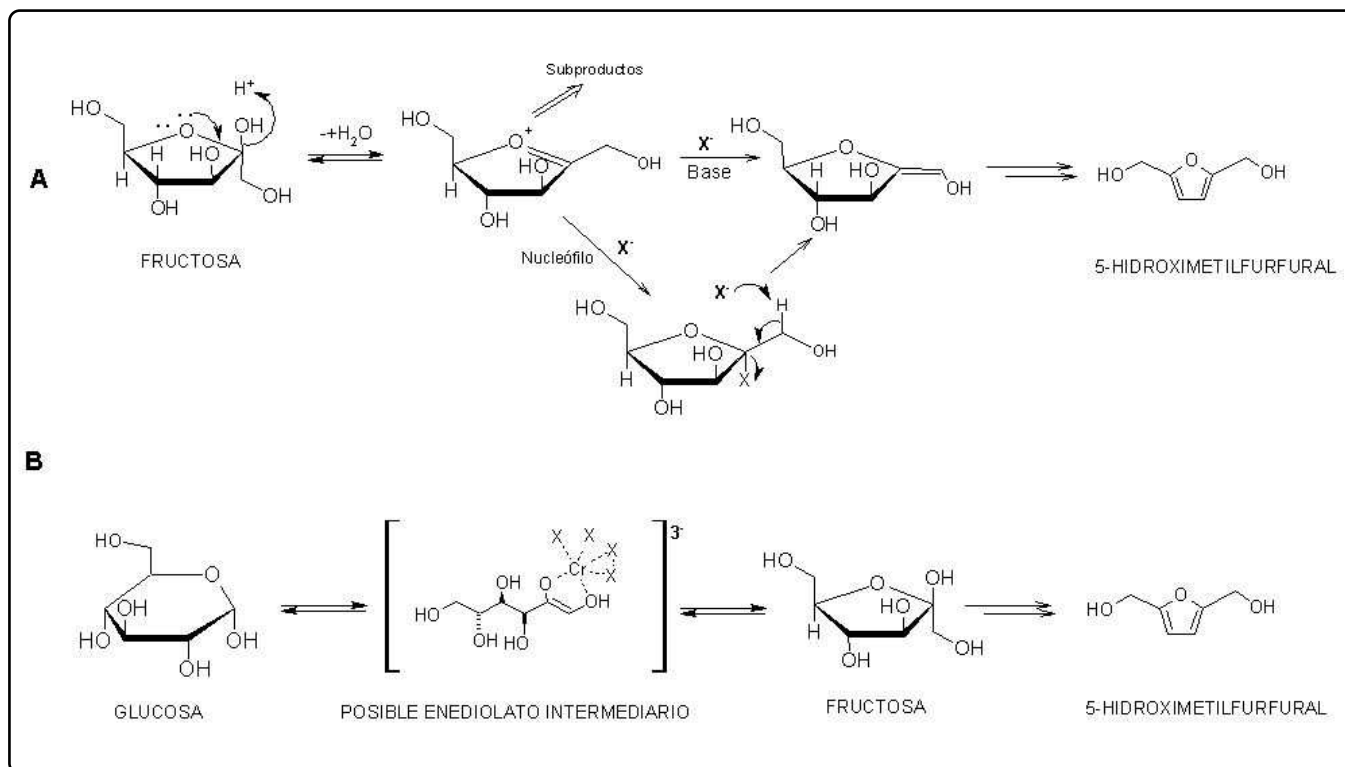


Figura 7. Mecanismo propuesto por Binder & Raines⁴⁴. A) Halogenación nucleofílica en medio básico para conversión de fructosa en HMF. B) Transformación de glucosa en HMF catalizada por cromo. La isomerización de glucosa a fructosa a través de un enediol como intermediario es catalizada por complejos de cromo (II) hexacoordinados. Finalmente, la fructosa se convierte rápidamente en HMF.

carbohidratos, sino también como reactivos para acelerar y mejorar el rendimiento de las reacciones de síntesis de una amplia cantidad de sustratos incluyendo: biomacromoléculas, formación de nanocompuestos y funcionalización para producir importantes derivados sin producir contaminación.

Sievers *et al.*⁴⁸, presentan un artículo sobre el estudio de la hidrólisis de madera de pino empleando líquidos iónicos (1-butil cloruro de 3-metilimidazolio) para disolver carbohidratos y lignina. En la presencia de un ácido como catalizador la fracción de carbohidratos se convierte en productos solubles en agua bajo condiciones de reacción más suaves que las requeridas en fase acuosa. Los productos solubles en agua incluyen: monosacáridos, oligosacáridos, furfural y 5-hidroximetilfurfural (HMF). La fracción de lignina es recuperada como un residuo sólido. Por RMN de C^{13} se encontró que la modificación química de la fracción de lignina ocurre moderadamente. Los autores evaluaron la influencia de la temperatura de reacción, el porcentaje de agua y la concentración de ácido, encontrando que la presencia de agua reduce la solubilidad de los carbohidratos pero contribuye a su conversión. Bajo condiciones severas (alta temperatura y ácido concentrado), se forman productos sólidos de degradación (ácidos húmicos). Los principales constructores de los ácidos húmicos son los azúcares enlazados con otros componentes, formando enlaces

más resistentes a la hidrólisis que los enlaces glicosídicos de los carbohidratos.

CATALIZADORES

Mooreau *et al.*⁴⁹ presentan un trabajo sobre la hidrólisis de precursores de fructosa y glucosa en presencia de zeolitas-H como resinas de intercambio iónico para desarrollar la transformación selectiva de fructosa o precursores de fructosa, sacarosa o inulina en 5-hidroximetilfurfural empleando agua como solvente. Los autores señalan que si el interés es detenerse en glucosa y/o glucosa-fructosa para usos alimenticios y no alimenticios, las zeolitas H-Y convencionales son más convenientes para realizar la hidrólisis, como se presenta en el trabajo de Heper *et al.*⁵⁰ quienes estudiaron la cinética de la adsorción de soluciones acuosas que contenían 25% p/p de glucosa y/o glucosa y/o soluciones equimolares de las dos sobre formas de zeolita de sodio, amonio, calcio y magnesio. La adsorción de glucosa pura resultó más rápida, mientras que la velocidad de la adsorción de fructosa depende de la forma catiónica: se adsorbió más rápidamente en magnesio que en amonio, calcio y sodio (en ese orden). Mientras que la glucosa se adsorbió más rápido que la glucosa sobre Ca-Y y NH_4 -Y. La adición de $CaCl_2$ a la mezcla de Ca-Y y a las soluciones acuosas de glucosa y fructosa mejora la separación al obstaculizar la adsorción de fructosa. La adición de NH_4Cl a la mezcla de la

solución de azúcar y $\text{NH}_4\text{-Y}$, por otra parte tiene un efecto negativo sobre la separación. Se encontró que del $\text{NH}_4\text{-Y}$ se logra desorber aproximadamente el 30% de los azúcares adsorbidos, llegando hasta el 50% para Ca-Y. La adición de otros azúcares al medio disminuyó la capacidad de adsorción de acuerdo al modelo ideal de Langmuir para adsorción multicomponente.

Moreau *et al.*⁵¹ desarrollaron la isomerización de glucosa a fructosa en un proceso discontinuo de isomerización de aldosas a cetosas, en presencia de una serie de catalizadores sólidos de intercambio catiónico tales como zeolitas tipo A, X, Y e hidrotalcitas, bajo condiciones óptimas de operación empleando agua como solvente a 95°C, una concentración inicial de 250 g/L de glucosa con 20% p/p de catalizador, 700-1200 rpm y 8 bar de presión de nitrógeno para evitar reacciones de oxidación. Como resultado del estudio se obtuvo que de los diferentes catalizadores usados el NAX y KX moderadamente básicos resultaron ser los más selectivos (hasta 90% para fructosa) pero generan una baja conversión de glucosa (alrededor del 20%). Sin embargo, la alta selectividad de fructosa es obtenida con conversiones de glucosa tan bajas como el 25%.

Masaru *et al.*⁵² reportaron su trabajo de isomerización glucosa-fructosa en agua caliente comprimida a 473 K en un reactor discontinuo empleando óxido de titanio anatasa y rutilo (al-TiO₂ y r-TiO₂), óxido de zirconio (ZrO₂) y una mezcla de óxido de zirconio (m/c-ZrO₂) monoclinico y tetragonal. Para comprender la actividad catalítica de al-TiO₂, r-TiO₂ y m/c-ZrO₂, los autores trabajaron a pH ácidos y básicos. Los resultados indicaron que a pH básico lo más importante era la cantidad de base añadida, mientras que la densidad de la solución era el factor más importante para la formación de HMF a partir de glucosa. El mecanismo por el cual ocurre la isomerización catalizada por metales aldosa-cetosa en agua también ha sido estudiada por otros autores⁵³.

Lima *et al.*⁵⁴ estudiaron la isomerización de la glucosa en agua a 100°C en la presencia de varios meta-silicatos como catalizadores sólidos básicos, principalmente titanio silicatos ETS-10, ETS-4 y AM_4, un silicato de sodio yttrium análogo al mineral montregianite (AV-1) y silicato de calcio alcalino análogo al mineral rodesita (AV-2) y un calcio silicato análogo al mineral tobermorite (TOB). La producción de fructosa estuvo en el rango del 20 al 40% luego de 2 horas de reacción. Estos resultados son similares a los mejores que se han reportado con zeolitas comerciales Na-X o con NaOH acuoso. Dependiendo de la naturaleza del catalizador, diferentes factores contribuyen a la desactivación; pérdida de cristalinidad, lixiviación de sodio y potasio y pasivación superficial. Dos de los más promisorios materiales AV-1 y TOB resultaron menos estables bajo las condiciones de reacción, como se evidenció por análisis de difracción de rayos X para catalizadores nuevos y usados. El catalizador TOB usado exhibe un desempeño estable cuando fue reciclado y la producción de fructosa con AV-1 aumentó en las

corridas en que este catalizador se empleó reciclado. La actividad de las bases sólidas, con excepción de AV-1, puede ser correlacionado con la basicidad caracterizada por ensayos de condensación de Knoevenagel.

CONCLUSIONES

La literatura presenta un amplio número de trabajos en el área de la isomerización no enzimática de aldosas a cetosas entre los que se destacan los procesos basados en rearrreglos de Amadori, procesos de isomerización en medio alcalino, procesos de epimerización, procesos en los que se genera como compuesto intermediario glucosona (D-arabino 2 hexosulosa), procesos basados en la protección selectiva de los grupos de átomos del sacárido cuya configuración se quiere mantener, así como procesos que emplean líquidos iónicos y catalizadores, principalmente zeolitas y metales como se explicó en este trabajo, sin embargo, a la fecha el estado tecnológico de estos métodos es inmaduro, lo que se refleja en el hecho de que la industria de los alimentos prefiera la madura y bien conocida tecnología de isomerización enzimática, a pesar de los elevados tiempos de residencia requeridos que generan altos costos productivos, por lo que es de gran interés seguir investigando para desarrollar alternativas químicas de isomerización eficientes, altamente selectivas y que requieran menores tiempos de residencia.

REFERENCIAS

- Walker, T.E., Unkefer, C.J. & Ehler, D.S. The Synthesis of Carbon-13 Enriched Monosaccharides Derived from Glucose and Mannose. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **7**(1), 115-132 (1988).
- Dehkord, A.M., Tehrany, M.S. & Safari, I. Kinetics of Glucose Isomerization to Fructose by Immobilized Glucose Isomerase (Sweetzyme IT). *Industrial Engineering Chemical Research* **48**(7), 3271-3278 (2009).
- Gelas, J. The reactivity of cyclic acetals of aldoses and aldoses. *Advanced Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* **39**, 71-156 (1981).
- Ouellete, R.J. & Rawn, J.D. Organic Chemistry (Prentice-Hall, New Jersey, USA, 1996).
- Ziegler, T. Protecting group strategies for carbohydrates. In: Carbohydrate Chemistry (ed. Boons, G.J.) 21-45 (Chapman & Hall, Glasgow, 1997).
- Levy, D.E. & Fugedi, P. The Organic Chemistry of Sugars (CRC Taylor & Francis group, New York, 2006).
- Wuts, P. & Greene, T. Greene's protective groups in organic synthesis. 4a. edición. (John Wiley & Sons, Inc., 2007).
- Rendleman, J.A. Jr. Alkali Metal Complexes of Carbohydrates. *Journal Organic Chemistry*. **31**(6), 1839-1845 (1966).
- Lichtenthaler, F.W. Towards improving the utility of ketoses as organic raw materials. *Carbohydrate Research* **313**, 69-89 (1998).
- Speck Jr. J. The Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein Transformation. *Advances in Carbohydrate Chemistry* **13**, 63-103 (1958).
- Angyal S.J. A short note on the epimerization of aldoses. *Carbohydrate Research* **300**, 279-281 (1997).
- Angyal, S.J. The Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein

- transformation and related reactions. In: Glycoscience: epimerisation, isomerisation and rearrangement reactions of carbohydrates (ed. Stütz, A.E.) 1-14 (Springer-Verlag, Berlin, 2001).
13. Belitz, H., Grosch, W. & Schieberle, P. Food Chemistry. 3a. edición (Spinger-Verlag, 2004).
 14. Ekeberg, D., Morgenlie, S. & Stenström, Y. Isomerisation of aldoses in pyridine in the presence of aluminium oxide. *Carbohydrate Research* **340**, 373-377 (2005).
 15. Wise, C.S., Dimler, R.J., Davis, H.A. & Rist, C.E. Determination of Easily Hydrolyzable Fructose Units in Dextran Preparations. *Analytical Chemistry* **27** (1), 33-36 (1955).
 16. Yaylayan, V.A. & Ismail, A.A. Investigation of the enolization and carbonyl group migration in reducing sugars by FTIR spectroscopy. *Carbohydrate Research* **276**(2), 253-265 (1995).
 17. Paredes, E., Maestre, S.E., Prats, S.Y. & Todolý, J.L. Simultaneous Determination of Carbohydrates, Carboxylic Acids, Alcohols, and Metals in Foods by High-Performance Liquid Chromatography Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry. *Analytical Chemistry* **78**, 6774-6782 (2006).
 18. Badui, S. Química de los Alimentos. 4a. edición (Pearson Addison Wesley, México, 2006).
 19. Hotchkiss, D.J., Jenkinson, S.F., Storer, R., Heinze, T.Y. & Fleeta G.W. Amadori ketoses with calcium hydroxide and the Kiliani reaction on 1-deoxy ketoses: two approaches to the synthesis of saccharinic acids. *Tetrahedron Letters* **47**, 315-318 (2006).
 20. Kabyemela, B.M., Adschiri, T., Malaluan, R.M., & Arai, K. Glucose and Fructose Decomposition in Subcritical and Supercritical Water: Detailed Reaction Pathway, Mechanisms, and Kinetics. *Industrial Engineering Chemical Research* **38**, 2888-2895 (1999).
 21. Tomasik, P., Pakasinski, M. & Wiejak, S. The thermal decomposition of carbohydrates. *Advanced Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* **47**, 279-344 (1989).
 22. Draffin, S.P., Duggan, P.J. & Duggan, S.A. Highly Fructose Selective Transport Promoted by Boronic Acids Based on a Pentaerythritol Core. *Organic Letters* **3**(6), 917-920 (2001).
 23. Donaldr, B., Icharde, T. & Christensen, W. Epimerization and fragmentation of glucose by quaternary ammonium base type anion exchange resins, Farben industrie, a. g. German patent **634,408** (Agosto 1936).
 24. Kolaric, S. & Šunjić, V. Comparative study of C(2) epimerization of D-glucose and D-mannose catalyzed by water soluble organometallic complexes with nitrogen ligands, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **110**, 181-188 (1996).
 25. Brunner, H. & Opitz, D. Epimerization of glucose and mannose in the presence of nickel complexes of optically active ligands. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **118**, 273-282 (1997).
 26. Tanase, T., Takei, T., Hidai, M. & Yano, S. Substrate-dependent chemoselective aldose-aldose and aldose-ketose isomerizations of carbohydrates promoted by a combination of calcium ion and monoamines. *Carbohydrate Research* **333**, 303-312 (2001).
 27. Hodge, J. The Amadori Rearrangement. *Advances in Carbohydrate Chemistry* **10**, 169-205 (1955).
 28. Huyghues-Despointes, A. & Yaylayan, V.A. Kinetics of formation and degradation of morpholino-1-deoxy-d-fructose, in Flavor Technology: Physical Chemistry, Modification, and Process. (eds. Tong, C.H., Tan, C.T. & Ho, C.T.) 20-30 (ACS Symposium Series No. 610, American Chemical Society, Washington, DC, 1995).
 29. Wrodnigg, T.M., Kartusch, C. & Illaszewicz, C. The Amadori rearrangement as key reaction for the synthesis of neoglycoconjugates. *Carbohydrate Research* **343**, 2057-2066 (2008).
 30. Huyghues, A. & Yaylayan, W. Kinetic Analysis of Formation and Degradation of 1-Morpholino-1-deoxy-D-fructose. *Journal Agriculture Food Chemistry* **44**, 1464-1469 (1996).
 31. Jones, N.A. *et al.* Synthesis and NMR studies on the four diastereomeric 1-deoxy-D-ketohexoses. *Tetrahedron: Asymmetry* **18**, 774-786 (2007).
 32. Brehm, M., Gockel, W.H., Jarglis, P. & Lichtenthaler, F.W. Expedient conversion of D-glucose into 1,5-anhydro-D-fructose and into single stereogenic-center dihydropyranones, suitable six-carbon scaffolds for concise syntheses of the soft-coral constituents - bisetone and palythazinel. *Tetrahedron: Asymmetry* **19**, 358-373, 2008.
 33. Lichtenthaler, F.W., El Ashry, E.S.H. & Gockel, V.H. A convenient access to 1,5-anhydroketoses. *Tetrahedron Letter.* **21**(15), 1429-1432, (1980).
 34. March, J. Advanced Organic Chemistry. 4a. edition (John Wiley & Sons, USA, 1992).
 35. Amrein, T.M., Andres, L., Manzardo, G.G. & Amad, R. Investigations on the Promoting Effect of Ammonium Hydrogencarbonate on the Formation of Acrylamide in Model Systems. *Journal Agriculture Food Chemistry* **54**, 10253-10261 (2006).
 36. Barnett, J. & Reichstein, T. d- und l-Tagato-methyllose. *Helvetica Chimica Acta* **20**, 1529-1536 (1937).
 37. Percival, E. The Structure and Reactivity of the Hydrazone and Osazone Derivatives of the Sugars, *Advances in Carbohydrate Chemistry* **3**, 23-44 (1948).
 38. Bayne, S. & Fewster, J. The Osones. *Advances in Carbohydrate Chemistry* **11**, 43-96 (1956).
 39. Hough, L., Priddle, J. & Theobald, R. The Carbonates and Thiocarbonates of Carbohydrates, *Advances in Carbohydrate Chemistry* **15**, 91-158 (1960).
 40. El Khadem, H. Chemistry of osazones. *Advances in Carbohydrate Chemistry* **20**, 139-180 (1965).
 41. Geissman, T.A. Principles of Organic Chemistry. Tercera Edición. (W.H Freeman & Company, San Francisco, 1974).
 42. Mc Murry, J. Química Orgánica. 7a. edición. (Cengage Learning, 2008).
 43. Amon, Jr. *et al.* Process for D-production of D-glucosone, Unites States Patent, Cetus Corporation, Berkeley California **4,423,149** (1983).
 44. Binder, J.B., & Raines, R.T. Simple Chemical Transformation of Lignocellulosic Biomass into Furans for Fuels and Chemicals. *Journal American Chemical Society* **131**, 1979-1985 (2009).
 45. Yao, C. *et al.* Hydrothermal Dehydration of Aqueous Fructose Solutions in a Closed System. *Journal of Physical Chemistry* **111**(42), 15141-15145 (2007).
 46. El Seoud, O.A., Koschella, A., Fidale, L.C., Dorn, S. & Heinze, T. Applications of Ionic Liquids in Carbohydrate Chemistry: A Window of Opportunities. *Biomacromolecules* **8**(9), 2629-2647 (2007).
 47. Geissman, T.A. Principios de Química Orgánica. Segunda Edición (Editorial Reverté S.A., España, 1973). Páginas 536 y 537.
 48. Sievers, C. *et al.* Ionic-Liquid-Phase Hydrolysis of Pine Wood, *Industrial Engineering Chemical Research* **48**(3), 1277-1286

- (2009).
49. Moreau, C., Durand, R., Duhamet, J. & Rivalier, P. Hydrolysis of Fructose and Glucose Precursors in the Presence of H-form Zeolites. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **16(4,5)**, 709-714 (1997).
50. Heper, M., Turker, L. & Kiinca, N.S., Sodium, ammonium, calcium and magnesium forms of zeolite Y for the adsorption of glucose and fructose from aqueous solutions. *Journal of colloid interface science* **306**, 11-15 (2007).
51. Moreau, C., Durand, R., Roux, A. & Tichit, D. Isomerization of glucose into fructose in the presence of cation-exchanged zeolites and hydrotalcites. *Applied Catalysis A: General* **193**, 257-264 (2000).
52. Masaru, W. *et al.* Glucose reactions with acid and base catalysts in hot compressed water at 473 K. *Carbohydrate Research* **340(12)**, 1925-1930 (2005).
53. Nagorski, R.W. & Richard, J.P. Mechanistic Imperatives for Aldose-Ketose Isomerization in Water: Specific, General Base- and Metal Ion-Catalyzed Isomerization of Glyceraldehyde with Proton and Hydride Transfer. *Journal American Chemical Society* **123(5)**, 794-802 (2001).
54. Lima, S. *et al.* Isomerization of D-glucosa to D-fructosa over metallosilicate solid bases. *Applied Catalysis A: General* **339**, 21-27 (2008).