

INFLUENCIA DEL CATALIZADOR DE TRANSFERENCIA DE FASES EN LA SÍNTESIS DE HIDROXIMETILFURFURAL (HMF)

INFLUENCE OF THE PHASE TRANSFER CATALYST IN THE SYNTHESIS OF HYDROXYMETHYL FURFURAL (HMF)

**Martha Menes-Arzate¹, Paola San Luis-León², Diana G. Tinajero-Fonseca²,
Francisco Franco-Guerrero², Laura Luna-Ávila², Fernando León-Cedeño^{2*}**

Universidad Nacional Autónoma de México, (1) Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, (2) Facultad de Química, Departamento de Química Orgánica, Av. Universidad No. 3000, 04510 Ciudad de México - México

*autor de contacto (e-mail: leoncfdo@unam.mx)

Recibido: 17/12/2018 - Evaluado: 21/01/2019 - Aceptado: 26/03/2019

RESUMEN

Se presenta la síntesis de 5-hidroximetilfurfural (HMF) empleando condiciones de la química verde, el cual se obtiene a través de la reacción de deshidratación de la fructosa empleando un catalizador ácido y un catalizador de transferencia de fase. Se realizaron diferentes reacciones, en las que se estudiaron: el efecto del tiempo de reacción, el tipo y la cantidad de catalizador de transferencia de fase, manteniendo una temperatura controlada en un intervalo de 96-100 °C. El HMF se purificó por cromatografía en columna utilizando un gradiente de elución. Finalmente se caracterizó mediante sus propiedades espectroscópicas. La finalidad de este trabajo es implementar una nueva práctica en el laboratorio de la asignatura Química Orgánica III (clave 1628), que se enfoca principalmente en la síntesis de los compuestos heterocíclicos orientado a la carrera de Química de Alimentos, de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

ABSTRACT

The synthesis of 5-hydroxymethylfurfural (HMF) using green chemistry conditions is presented, which is obtained through the dehydration reaction of fructose using an acid catalyst and a phase transfer catalyst. Different reactions were carried out, in which the effect of reaction time, type and amount of phase transfer catalyst were studied, maintaining a controlled temperature in a range of 96-100 °C. The HMF was purified by column chromatography using an elution gradient. Finally, it was characterized by its spectroscopic properties. The purpose of this work is to implement a new practice in the laboratory of Organic Chemistry III (code 1628), which focuses mainly on the synthesis of heterocyclic compounds oriented to the career of Food Chemistry, the Faculty of Chemistry of the National Autonomous University of Mexico (UNAM).

Palabras clave: catalizador de transferencia de fases, química verde, química heterocíclica, reacción de Maillard
Keywords: phase transfer catalyst, green chemistry, heterocyclic chemistry, Maillard reaction

INTRODUCCIÓN

El proceso térmico es una de las formas usuales para preservar los alimentos y darles un mayor tiempo de vida de anaquel. Sin embargo, en algunos casos este proceso puede dar lugar a la formación de compuestos orgánicos nocivos para la salud. Por ejemplo, durante la manufactura y el almacenamiento de alimentos ricos en azúcares, como jaleas, jugos, mermeladas, miel, café, leche, bebidas alcohólicas y alimentos infantiles a base de frutas, pueden ocurrir importantes modificaciones químicas que involucran a los carbohidratos. Entre los carbohidratos presentes en estos productos (por ejemplo, fructosa, glucosa o lactosa), y en presencia de un medio ácido, puede ocurrir una reacción de deshidratación, la cual puede dar lugar a la formación de 5-hidroxi-metil-2-furfural (HMF) (Figura 1) (Nikolov & Yaylayan, 2012). Además, durante el calentamiento de los alimentos se presenta la reacción de Maillard, la cual se lleva a cabo entre aminoácidos básicos y azúcares. Durante la primera etapa de esta reacción se forman los compuestos de Amadori, y a partir de estos compuestos también se puede formar el HMF (Machiels & Istasse, 2002). Debido al proceso térmico, la reacción de Maillard permite generar diversos compuestos que contribuyen, en buen grado, a las características sensoriales típicas deseables en un alimento. En consecuencia, el HMF está presente en la mayoría de los alimentos procesados y está ampliamente distribuido en la dieta occidental (Rada-Mendoza *et al.*, 2004). Sin embargo, el exceso de HMF en los alimentos puede ser nocivo para la salud, ya que, el "National Institute of Environmental Health Sciences" (NIEHS) designó al HMF como un potencial cancerígeno (U.S. Department of Health and Human Services, 2010). Así mismo, la presencia del HMF ha sido un buen indicador del proceso de calentamiento y almacenaje de diversos productos. Por lo tanto, el control durante la manufactura y el almacenamiento, por este tipo de indicadores químicos, juegan un papel importante para determinar la calidad de estos productos (Rada-Mendoza *et al.*, 2004).

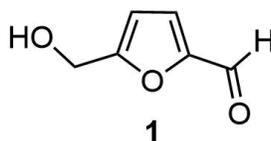


Fig. 1: 5-Hidroxi-metil-2-furfural (HMF).

A través de los años, el estudio de los contaminantes en los alimentos ha adquirido una gran importancia, convirtiéndose en una cuestión fundamental para el mantenimiento de la seguridad alimentaria a nivel mundial. Se han descubierto nuevos riesgos como es el caso del HMF y de la acrilamida, considerados como los más importantes contaminantes químicos que se generan durante el procesado en los alimentos, ya que infieren un alto nivel toxicológico a los mismos (U.S. Department of Health and Human Services, 2010). Durante los últimos años, el HMF ha sido objeto de bastantes investigaciones como un componente químico muy importante derivado de recursos bio-renovables (Van Putten *et al.*, 2013; Climent *et al.*, 2014). En investigación se encuentra una amplia gama de conversiones del HMF en polímeros, a través de su reacción con fenoles dando productos de condensación o bien resinas, dependiendo del pH (Lewkowski, 2005). No menos importante es su uso en farmacia (Mascal & Dutta, 2011).

El HMF se puede sintetizar por medio de la deshidratación de azúcares, particularmente hexosas, ya sea una 2-cetohexosa como la fructosa o bien una aldohexosa como la glucosa; seguida de una ciclación en presencia de un catalizador ácido. La transformación catalítica de hexosas en furanos involucra varios pasos como la deshidratación, la hidrólisis y la isomerización (Solomons & Fryhle, 2014). Sin embargo, la mejor materia prima para su síntesis es la fructosa, ya que esta presenta mejores rendimientos con respecto a la glucosa, en condiciones ácidas. Un catalizador ácido muy empleado en reacciones de deshidratación es la amberlita, la cual es una resina de intercambio iónico del tipo sulfónico fuerte (Coutts, 2007). A pesar de que la glucosa es la materia prima más barata y disponible en abundancia, su deshidratación se lleva a cabo con una menor rapidez de reacción y con una baja selectividad hacia el HMF, comparada con la fructosa. La diferencia en reactividad se ha atribuido a que la glucosa presenta un anillo estructuralmente más estable, (glucopiranososa); por lo tanto, presenta una baja concentración de las moléculas en forma de cadena abierta, que están presentes en la disolución y en consecuencia una baja rapidez de enolización

que es la que determina la rapidez de formación del HMF. En cambio, la fructosa presenta un anillo estructuralmente menos estable (fructofuranosa) y, por lo tanto, hay una mayor concentración de cadenas abiertas en disolución, lo que da como resultado que su rapidez de enolización sea más alta, y por ende genera el HMF con un mayor rendimiento (Solís, 2014). Debido a que la fructosa presenta una baja solubilidad en disolventes orgánicos, la deshidratación se ha descrito empleando agua, líquidos iónicos, DMSO, mezclas eutécticas o sistemas bifásicos, empleando un catalizador ácido (Rosatella *et al.*, 2011) y (Zakrzewska *et al.*, 2011).

JUSTIFICACIÓN

Debido a que el HMF es uno de los compuestos con alto riesgo toxicológico, es necesario conocer las condiciones de reacción para su síntesis en el laboratorio y posteriormente utilizarlo como referencia en la determinación de la cantidad presente del mismo en productos procesados que contienen frutas y mieles. El objetivo de llevar a cabo este estudio es el de implementar una práctica en el laboratorio de la asignatura de Química Orgánica III, para obtener el HMF dada su importancia. Este laboratorio se enfoca principalmente en la síntesis de los compuestos heterocíclicos orientado a la carrera de Química de Alimentos de la Facultad de Química de la UNAM. Esta práctica forma parte de un Manual de Experimentos de Química Orgánica III, de la Carrera Química de Alimentos. Este Manual está en proceso de revisión y formará parte del acervo de esta Universidad, el cual se encontrará en línea.

MATERIALES Y MÉTODOS

La obtención del HMF se llevó a cabo, mediante un estudio sistemático, de la reacción de deshidratación de la fructosa, en el que se variaron las condiciones de reacción, tales como: el tiempo de reacción; el tipo de catalizador de transferencia de fase; y la cantidad del mismo. La primera reacción se llevó a cabo utilizando amberlita como catalizador ácido (Simeonov *et al.*, 2016). Sin embargo, la idea original era sustituirlo, por otro catalizador factible de utilizar en un laboratorio de Licenciatura, por lo que se utilizó el ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH). Una vez que se estableció la metodología para obtener el HMF con un rendimiento aceptable, se adaptó está en un procedimiento experimental a través del cual se pueda llevar a cabo en el laboratorio de la asignatura de Química Orgánica III (1628), para la carrera de Química de Alimentos. Además, se realizaron tres pruebas de identificación:

- La reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina.
- La reacción con acetato de anilino.
- La reacción con el reactivo de Tollens.

Para dar un enfoque de Química Verde (química sostenible) se introdujo un diagrama de flujo, en el que se indica el tratamiento que debe darse a los residuos generados (Figura 2).

Procedimiento general para la obtención del HMF

En un matraz de fondo redondo de 25 mL de dos bocas, provisto de un refrigerante y un termómetro, se adiciona 1 g de fructosa, se disuelve en 0.5 mL de agua destilada, y se adicionan 4 g del catalizador de transferencia de fase. La mezcla de reacción se calienta hasta llegar a una temperatura de 98 - 100 °C; en este momento se adiciona 0.1 g del catalizador ácido (amberlita o ácido *p*-toluensulfónico), la temperatura se mantiene durante 15 minutos. Al finalizar el tiempo de calentamiento, la mezcla de reacción se lava con agua (3x2 mL), posteriormente se neutraliza con bicarbonato de sodio (NaHCO₃) hasta pH = 6 y se satura con cloruro de sodio (NaCl). El producto se extrae con diclorometano (CH₂Cl₂) (3x15 mL), se seca con sulfato de sodio (Na₂SO₄) anhidro, el disolvente se elimina a presión reducida con un rotaevaporador. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna utilizando como soporte sílica gel 60 (0.2 - 0.5 mm) y como eluyente una mezcla hexano:acetato de etilo, en gradiente 70:30 hasta 30:70. El HMF puro se caracterizó por IR, RMN ¹H y ¹³C.

IR (película, ν , cm⁻¹): 3248-34001, 2960, 2874, 1670. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 9.52 (s, 1H), 7.24 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.82 (ba, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 177.8, 161.2, 152.0, 123.5, 109.9, 57.1.

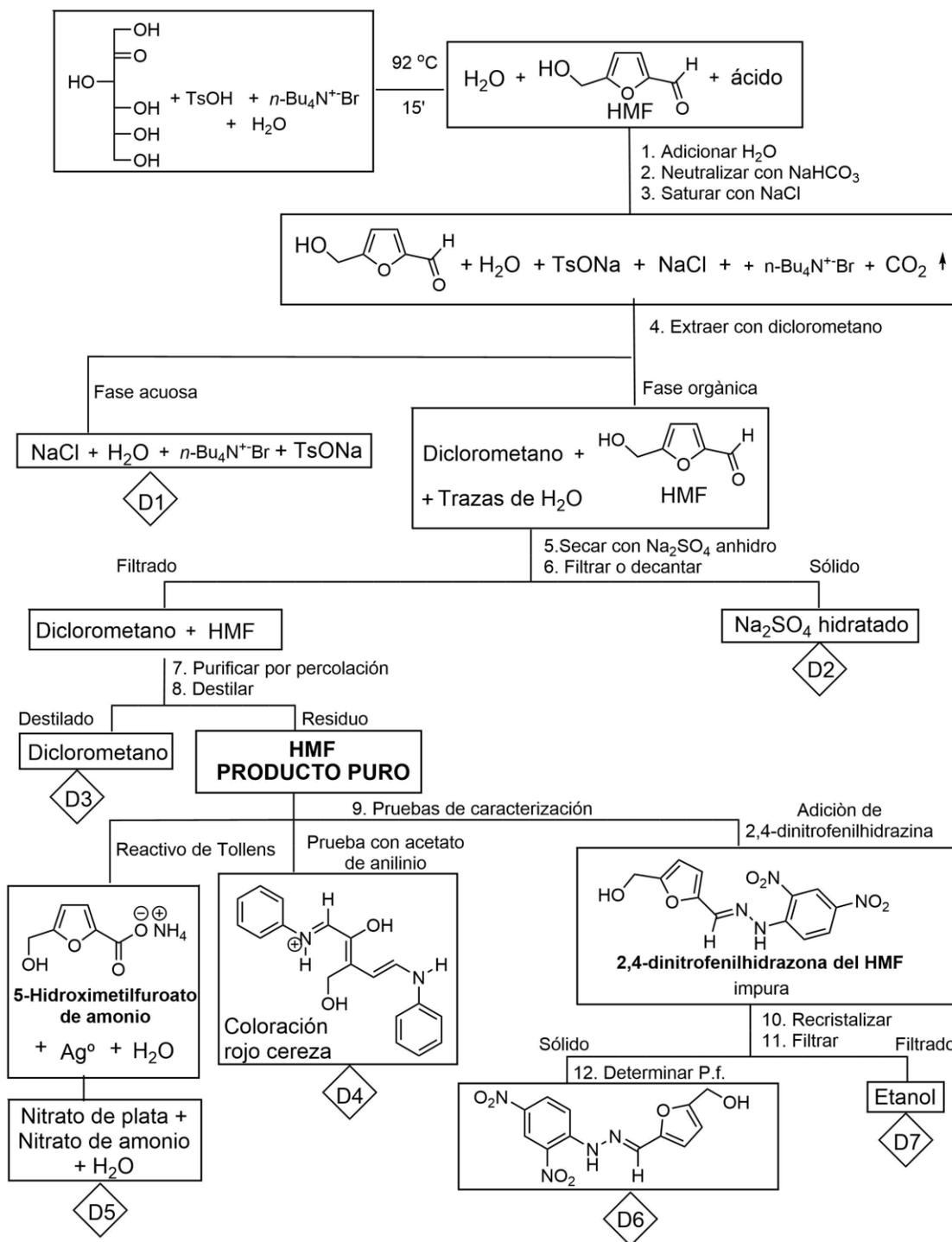


Fig. 2: Diagrama de flujo de la obtención de HMF, por una técnica de Química Verde.

Disposición final de los residuos generados, con respecto a la Figura 2:

D1: Determinar pH. Si es necesario, neutralizar con lejía y desechar con abundante agua en el drenaje.

- D2: Lavar con etanol varias veces y secarlo en estufa. Colocarlo una vez seco en un desecador, para su reutilización. Si no se dispone de una estufa se manda secar (normalmente es una disolución que se desecha neutra).
- D3: Guardar para recuperar por destilación al final del semestre.
- D4: Guardar para incineración.
- D5: Solicitar el tratamiento para recuperar plata (llevar a pH con ácido nítrico y agregar NaCl para precipitar el AgCl)
- D6: Guardar el etanol para destilarlo al final del semestre, si la cantidad de etanol es considerable.
- D7: Filtrar la solución y desechar neutra al drenaje con abundante agua, empacar el sólido para incineración.

Procedimiento de la obtención del HMF adaptado para el laboratorio de licenciatura.

En un matraz de fondo redondo de 125 mL de dos bocas, se coloca 1 g de fructosa, se disuelve en 0.5 mL de agua destilada y se adicionan 2 g de bromuro de tetra-*n*-butilamonio (*n*-Bu₄NBr). Se adapta un refrigerante de agua en posición de reflujo en una de las bocas, y en la otra un termómetro. Posteriormente se calienta la mezcla a ebullición suave con ayuda de un baño María. Una vez que la mezcla de reacción llega a 87 - 89 °C, se adiciona 0.1 g de *p*-TsOH, la mezcla de reacción se mantiene a esa temperatura durante 5 minutos. Posteriormente, al finalizar el tiempo de calentamiento, la mezcla de reacción se lava con agua (3x2 mL), se neutraliza con bicarbonato de sodio y se satura con cloruro de sodio, se extrae con CH₂Cl₂ (3x15 mL). La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se elimina por evaporación a vacío. El producto crudo se purifica mediante una percolada, empleando un embudo de vidrio sinterizado (poro medio) y un matraz Kitazato conectado al vacío) con 5 g de sílica gel y 45 mL de diclorometano. El disolvente se elimina mediante una destilación simple, empleando un baño María. En el matraz se observa un residuo aceitoso, el cual, corresponde al HMF. Para comprobar la obtención de este, se realizan las siguientes pruebas de identificación:

- En un vial o tubo de ensayo se colocan 0.5 mL de una disolución de 2,4-dinitrofenilhidrazina y de 1 a 2 gotas del residuo aceitoso. Una prueba positiva consiste en observar la formación de un sólido de color anaranjado, el cual, se separa por filtración al vacío y se determina el punto de fusión.
- En una tira de papel filtro de 1 cm² impregnada con acetato de anilino, se adiciona de 1 a 2 gotas del residuo aceitoso; se observa el color que toma el papel. Una prueba positiva implica la aparición de un color rojo cereza en el papel.
- En un tubo de ensayo se coloca 0.5 mL del reactivo de Tollens y de 2 a 3 gotas del residuo aceitoso. El tubo se mezcla homogéneamente y se calienta unos minutos en baño María. Una prueba positiva implica el observar la formación de un espejo de plata que se deposita en las paredes del tubo.

Los experimentos de RMN ¹H y RMN ¹³C, se llevaron a cabo en un espectrofotómetro Varian Unity Inova de 300 MHz, en disolución de deutocloroformo con tetrametilsilano como estándar interno. El espectro de IR se realizó en un equipo FIT/FIR Spectrum 400 Perkin Elmer, mediante la técnica de reflectancia totalmente atenuada (ATR).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La reacción de obtención del HMF, se llevó a cabo utilizando D-fructosa como materia prima, ácido *p*-toluensulfónico como catalizador ácido. Los catalizadores de transferencia de fases que se utilizaron fueron: hidróxido de tetra *n*-butilamonio (*n*-Bu₄NOH), bisulfato de tetra *n*-butilamonio (*n*-Bu₄N(HSO₄)) y bromuro de tetra *n*-butilamonio (*n*-Bu₄NBr) (Figura 3).

El tiempo de reacción máximo fue de 15 minutos, pero se monitoreo por cromatografía en placa fina a los 5, 10 y 15 min, para observar si en los primeros 5 minutos ya había conversión. La reacción también se probó reduciendo la cantidad de catalizador de transferencia de fase, a 2 y 1 g. Al llevar a cabo la reacción, quedó establecido que la temperatura y el tiempo de reacción eran determinantes para poder obtener el HMF con buen rendimiento, ya que, tanto a temperatura más alta como a tiempo de reacción mayor, se observa la caramelización de la fructosa,

Tabla 1: Resultados obtenidos en el estudio de la síntesis del HMF.

Entrada	Catalizador de transferencia de fase	Cantidad del catalizador de transferencia de fase (g)	Tiempo de reacción (min.)	Rendimiento (%)
1	<i>n</i> -Bu ₄ NOH	4	15	85.1
2	<i>n</i> -Bu ₄ NOH	4	5	55.7
3	<i>n</i> -Bu ₄ NOH	4	15	77.5
4	<i>n</i> -Bu ₄ N(HSO ₄)	4	5	14.1
5	<i>n</i> -Bu ₄ N(HSO ₄)	4	15	33.7
6	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	4	5	79.7
7	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	4	15	78.1
8	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	2	5	74.6
9	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	2	15	73.6
10	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	1	5	18.6
11	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	1	15	14.4

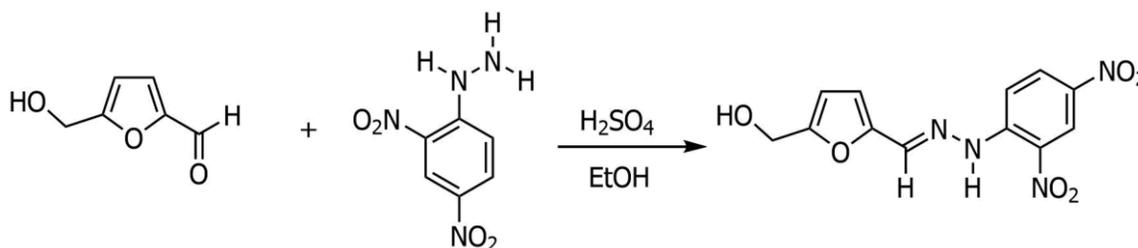


Fig. 5: Reacción del HMF con 2,4-dinitrofenilhidrazina.

- Reacción con acetato de anilinio. La reacción que ocurre entre el HMF y el acetato de anilinio impregnado en el papel filtro, implica la formación de un compuesto altamente conjugado, que absorbe en el espectro visible para dar una coloración rojo cereza, lo cual indica una prueba positiva, es decir, la presencia de HMF (Figura 6).

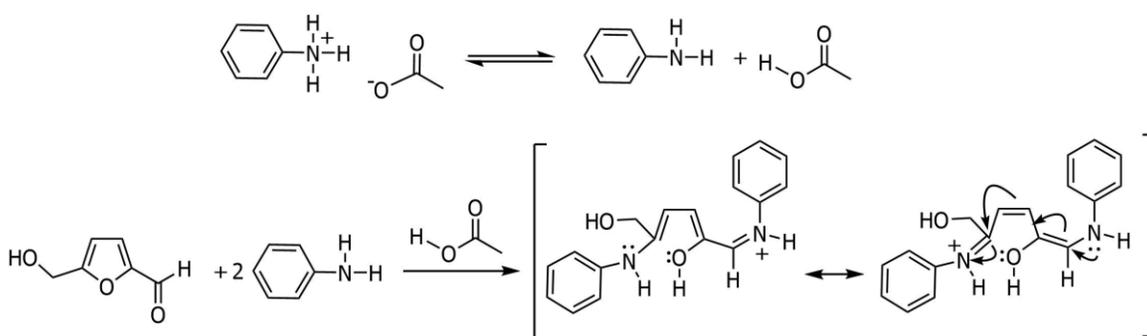


Fig. 6: Reacción del HMF con acetato de anilinio.

- Reacción con el reactivo de Tollens. La reacción entre el grupo aldehído del HMF y el reactivo de Tollens, genera un espejo de plata debido a la reacción óxido-reducción que ocurre entre ellos, en la que la plata que tiene un estado de oxidación 1+ se reduce para generar plata metálica, mientras que el átomo de carbono del aldehído del HMF, se oxida para formar el acetato de amonio del HMF (Figura 7).

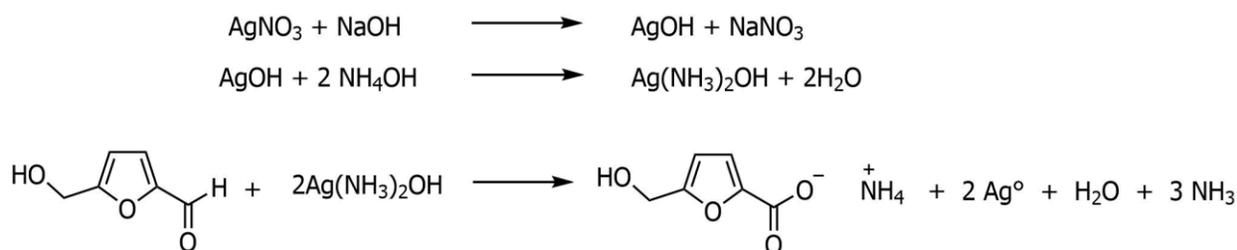


Fig. 7: Reacción del HMF con el reactivo de Tollens.

El HMF obtenido, se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas (IR, RMN ^1H y ^{13}C). A continuación, se discuten y presentan los espectros. La determinación por métodos espectroscópicos se llevó a cabo para confirmar la estructura del HMF, pero estas técnicas no son de uso común en los laboratorios de docencia.

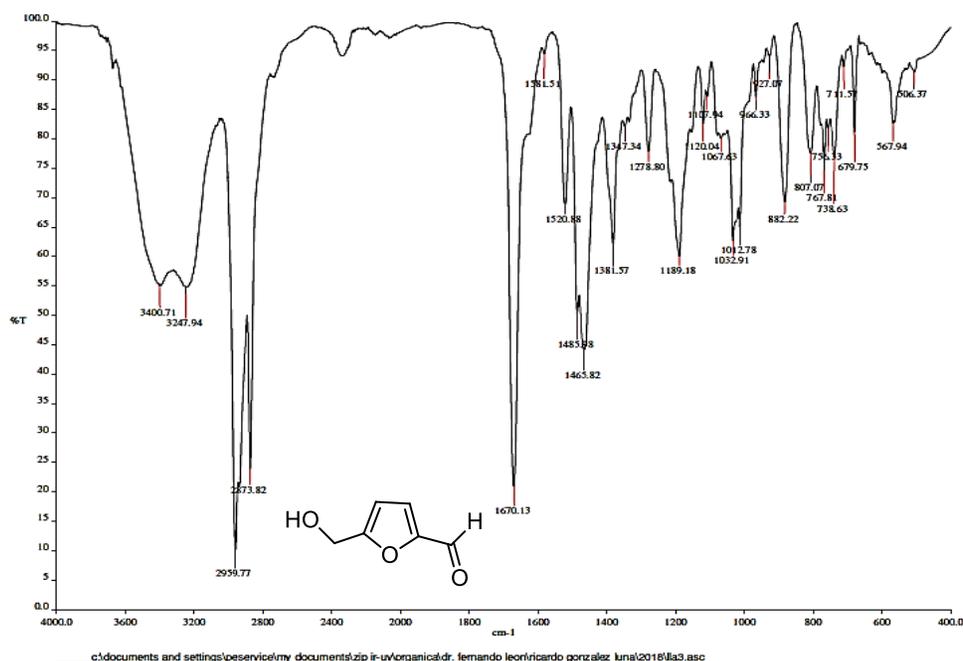


Fig. 8: Espectro de IR del HMF.

El HMF obtenido, se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas (IR, RMN ^1H y ^{13}C). A continuación, se discuten y presentan los espectros. La determinación por métodos espectroscópicos se llevó a cabo para confirmar la estructura del HMF, pero estas técnicas no son de uso común en los laboratorios de docencia.

En el espectro de IR, se observa una banda ancha de 3248-3401 cm^{-1} , característica de la vibración del grupo -OH. En 1670 cm^{-1} , se observa una señal intensa que corresponde al estiramiento del enlace doble C=O unido a un sistema aromático, finalmente las señales en 2960 y 2874 cm^{-1} se asignaron a la vibración asimétrica del enlace =C-O-C= del anillo del furano (Figura 8).

Como se observa en la Figura 9, en el espectro de RMN ^1H , en 9.52 ppm se puede observar un singulete que integra para un hidrógeno, y corresponde al hidrógeno del aldehído, en 7.24 y 6.51 ppm se observan dos dobletes

con constante de acoplamiento de 3.6 Hz, ambos integran para un hidrógeno, y corresponden a los hidrógenos de las posiciones 3 y 4, del anillo del furano. El singulete en 4.68 ppm se asigna al metileno del HMF. La banda ancha en 3.82 ppm, que integra para un hidrógeno, corresponde al hidrógeno del grupo hidroxilo.

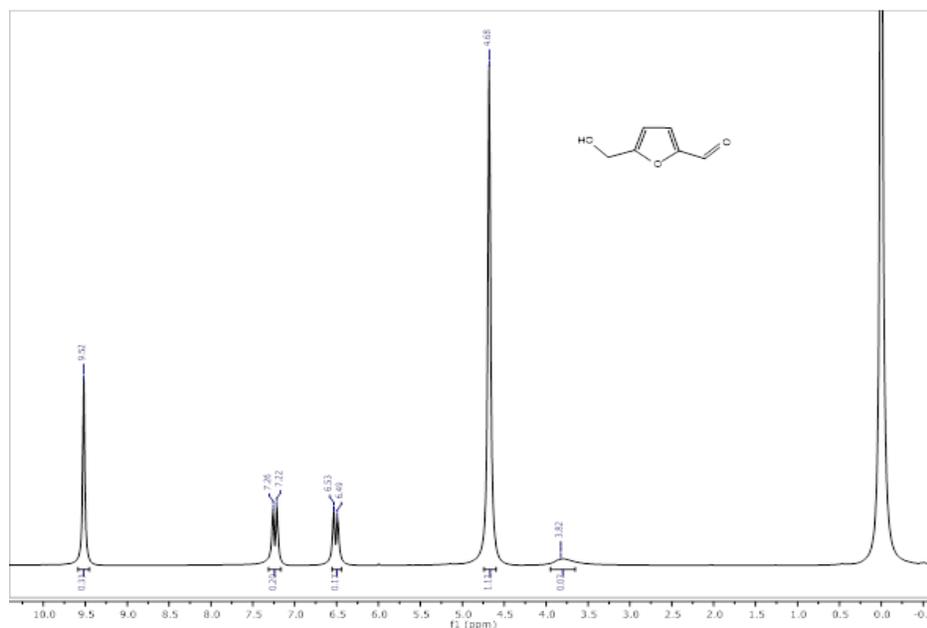


Fig. 9: Espectro de RMN ¹H del HMF.

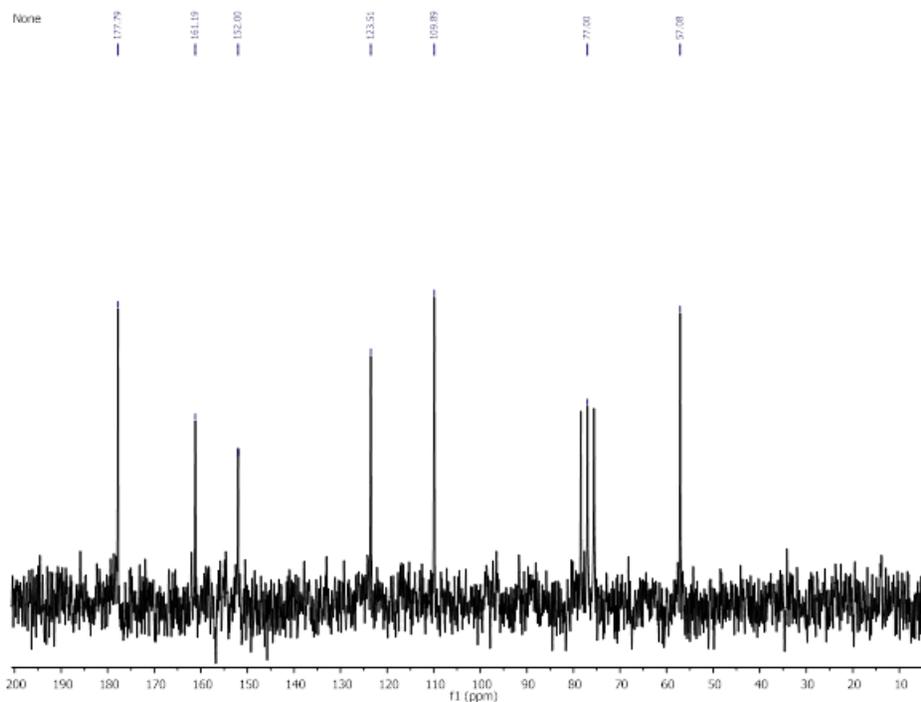


Fig. 10: Espectro de RMN ¹³C del HMF.

En el espectro de RMN ^{13}C , que se muestra en la Figura 10, en 177.8 ppm se observa la señal característica del carbonilo del aldehído de la posición 2 del HMF, las señales en 161.2 y 152.0 ppm corresponden a los átomos de carbono ipso de las posiciones 2 y 5, las señales en 123.5 y 109.9 ppm se asignaron a los átomos de carbono de las posiciones 3 y 4 del anillo de furano. Finalmente, la señal que se observa en 57.1 ppm corresponde al metileno de la posición 5 del HMF.

CONCLUSIONES

Se determinó que de los catalizadores de transferencia de fase que se utilizaron, el que funciona mejor es el bromuro de tetra *n*-butilamonio.

Se logró obtener el HMF con un rendimiento aceptable, el cual consiste en utilizar 4 g de bromuro de tetra *n*-butilamonio, manteniendo la reacción entre 98-100 °C, durante 5 minutos, con un rendimiento del 79.7%, entrada 6 (Tabla 1).

De acuerdo al procedimiento desarrollado para obtener el HMF, este se logró adaptar a un procedimiento experimental factible para que lo puedan realizar los estudiantes de la licenciatura de la carrera Química de Alimentos. En este caso se consideraron los resultados de la entrada 8 (Tabla 1), en la que se emplean 2 g de bromuro de tetra *n*-butilamonio, ya que, se obtiene un rendimiento del 74.6%, el cual, no representa una diferencia significativa con respecto al rendimiento de la entrada 6.

Al procedimiento de la obtención del HMF, que se adaptó para realizarlo en el curso de licenciatura, se le adicionaron tres pruebas de identificación: La reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina, la reacción con acetato de anilino y la reacción con el reactivo de Tollens, las cuales, resultaron positivas.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece el apoyo económico otorgado por el PAPIME de la Facultad de Química de la UNAM. Proyecto PE205317. A la Q. Alejandrina Acosta H., Q. Irene S. Audelo M., y Q. Maricela Gutiérrez F. por los experimentos de espectroscopia. Así como al Dr. Héctor García-Ortega por la revisión del presente manuscrito.

REFERENCIAS

1. Climent, M.J., Corma, A., Iborra, S. (2014). Conversion of biomass platform molecules into fuel additives and liquid hydrocarbon fuels. *Green Chemistry*, 16 (2), 516-547.
2. Coutts, S. Department of Microbiology Monash University (2007). [versión electrónica] <https://www.biocompare.com/Product-Reviews/41304-Amberlite-XAD-1180-Polymeric-Adsorbent-Resin-From-Rohm-Haas/>
3. Kato, H. (1959). Studies on browning reactions between sugars and amino compounds. *J. Agric. Chem. Soc. Japan*, 23 (6), 551-554.
4. Lewkowski, J. (2005, agosto 8). Synthesis, chemistry and applications of 5-hydroxymethylfurfural and its derivatives. Artículo (01-403CR). Bajado enero 22, 2018. *Arkivoc*, 17-54. Desde, <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0002.102>
5. Machiels, D. & Istasse, L. (2002). Maillard reaction: importance and applications in food chemistry. *Ann. Med. Veter.*, 146, 347-352.

6. Mascal, M. & Dutta, S. (2011) Synthesis of ranitidine (Zantac) from cellulose-derived 5-(chloromethyl)furfural. *Green Chem.*, *13*, 3101.
7. Nikolov, P.Y. & Yaylayan, V.A. (2012). Role of the ribose-specific marker furfuryl-amine in the formation of aroma active 1-(furan-2-ylmethyl)-1*H*-pyrrole (or furfuryl-pyrrole) derivatives. *J. Agric. Food Chem.*, *60*, 10155-10161.
8. Rada-Mendoza, M., Sanz, M.L., Olano, A. & Villamiel, M. (2004). Formation of hydroxymethylfurfural and furosine during the storage of jams and fruit-based infant foods. *Food Chem.* *85*, 605-609.
9. Rosatella, A.A., Simeonov, S.P., Frade, R.F.M. & Afonso, C.A.M. (2011). 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) as a building block platform: Biological properties, synthesis and synthetic applications. *Green Chem.* *13*, 754.
10. Simeonov, S.P., Coelho, J.A.S. & Afonso, C.A.M. (2016). Synthesis of 5-(hydroxymethyl)furfural (HMF). *Org. Synth.*, *93*, 29-36.
11. Solís, M.C. (2014). *Alúminas modificadas y sus aplicaciones como catalizadores: para la obtención de hidroximetilfurfural (HMF) a partir de la fructosa y la degradación del tricloroetileno (TCE)*, pp. 14-19. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Nuevo León. México. [versión electrónica] <https://docplayer.es/98846819-Universidad-autonoma-de-nuevo-leon-facultad-de-ciencias-quimicas.html>
12. Solomons, T.W.G. & Fryhle, C.B. (2014). *Organic Chemistry*. Chap. 22, pp. 982-987. 11th ed. New York: John Wiley & Sons.
13. U.S. Department of Health and Human Services (2010). [versión electrónica] https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr554.pdf.
14. Van Putten R.J., Van der Waal J.C., de Jong E., Rasrendra C.B., Heeres H.J. & de Vries J.G. (2013). Hydroxymethylfurfural, a versatile platform chemical made from renewable resources. *Chem. Rev.*, *113* (3), 1499-597.
15. Zakrzewska, M.E., Bogel-Lukasik, E. & Bogel-Lukasik, R. (2011). Ionic Liquid-Mediated Formation of 5-hydroxymethylfurfural—A promising biomass-derived building block. *Chem. Rev.* *111* (2), 397-417.

