



282310

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
C.F. BOEHRINGER & SOHNE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, domiciliada en MANNHEIM-WALDHOF (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE D-FRUCTOSA"



La isomerización básico-catalizada de d-glucosa, d-manosa y d-fructosa es conocida ya desde hace tiempo; sus descubridores la han denominado "Transposición de Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein" (Rec. trav. chim. Pays-Bas 14, 203/1895 y 15, 92/1896). Desde entonces esta reacción ha venido siendo objeto de minuciosos estudios desde muchos lados. Se comprobó así que la d-glucosa puede ser isomerizada con hidróxido sódico, carbonato sódico, hidróxido cálcico, carbonatos alcalinotérreos, intercambiadores alcalinos de iones, amoniac y piridina; sin embargo, las cantidades de d-fructosa que se forman de este modo llegan como máximo al 20-30% (los rendimientos en fructosa realmente aislada son todavía bastante más



15 bajos, puesto que el aislamiento de la fructosa a partir de seme-
jante mezcla reaccionante sólo es realizable con mucha dificultad
y bastantes pérdidas) Bibliografía recopilada: Gottfried y Benja-
min, Ind, Eng, Chem. 44, 141 (1952); Speck en "Advances in
Carbohydrate Chemistry", vol. 13 pág. 63-103 (1958); Graefe
"Süsswaren", núm. 20 año 2º pág. 1178 (1958).

20 Recientemente apareció una publicación por la que los
rendimientos en d-fructosa en la isomerización alcalina de d-glu-
cosa pueden aumentarse considerablemente si se trabaja en presen-
cia de boratos (Mendicino, J.Am.ChemSoc. 82, 4975/1960). Aparte
de que los rendimientos que se señalan ahí no son reproducibles
(según nuestras investigaciones, por el método de borato se for-
25 ma como máximo un 50% de fructosa), este procedimiento no es apro-
vechable para una fabricación técnica de d-fructosa porque las
cantidades necesarias de bórax, lejía de sosa y disolventes son
tan grandes (3 moles de bórax, 17 moles NaOH y 90 litros de agua
por mol de glucosa), que prácticamente resulta imposible el ais-
30 lamiento de la fructosa a partir de la mezcla reaccionante.

Resumiendo resulta, pues, que - a pesar de la intensi-
va labor realizada en los últimos 50 años -, la isomerización de
glucosa descubierta por Lobry de Bruyn y Alberda van Ekenstein no
ha encontrado hasta ahora ningún aprovechamiento técnico para la
35 fabricación de fructosa. (Klages, Lehrbuch der Org. Chemie, vol.
III, página 260/1958; cfr. al respecto la Enciclopedia Ullmann de
Química técnica, 3ª edición, vol. 9 pág. 661/1957).

Se ha descubierto ahora que con la isomerización básico-
catalítica de d-glucosa se logran excelentes rendimiento en d-
40 fructosa pura si se realiza la transposición con aluminato sódico
o potásico. Con este nuevo procedimiento se transforma como un 70%



de glucosa en fructosa; con un tratamiento adecuado puede aislarse aproximadamente un 45 - 60% en forma pura, mientras que el jarabe residual puede incluirse en el tratamiento al proceder a la siguiente preparación. Fuesto que, además, como materiales de partida pueden emplearse también productos brutos con buen resultado, se tiene por lo tanto, por primera vez, la posibilidad de llevar a cabo una fabricación técnica de d-fructosa a partir de d-glucosa.

El procedimiento sugerido por el invento parte de soluciones acuosas de glucosa, cuyo contenido en tantos por ciento oscila alrededor de 5 - 30%; se trabaja muy ventajosamente con soluciones al 10 - 20%. En lugar de d-glucosa pura pueden emplearse también las correspondientes soluciones en bruto de hidrolizados de almidón o de sacarosa (azúcar invertido). En este último caso, la d-fructosa formada durante la isomerización aumenta la cantidad ya existente como del 50% hasta aproximadamente el 80% de d-fructosa (referido a sacarosa).

La temperatura de reacción puede ser de 20 - 80°; el más ventajoso es el margen de temperatura de 25 - 35°. A 25 - 35°, el tiempo de reacción para glucosa e hidrolizado de almidón es de 56 - 14 horas y, para azúcar invertida, de 30 - 8 horas.

La solución de aluminato necesaria para la transformación se prepara por disolución de aluminio o de hidróxido de aluminio técnico (hidrargillita, bayerita) en lejía sódica o potásica, si bien puede utilizarse asimismo la lejía de aluminato sódico técnica comercial. La cantidad de aluminio debe ser de 0,5 - 1,0 mol (de preferencia 0,75 mol) por mol de d-glucosa (o 190 g de azúcar invertido). Como relación Al : NaOH ó KOH se emplea 1:1,5 a 1:2,



70 de preferencia 1 : 1,9 (lo que equivale a una lejía técnica de aluminato sódico).

Una vez concluida la isomerización se precipita el aluminio como hidróxido y se aspira, o bien lo que es sumamente ventajoso, se le separa por intercambiadores ácidos de iones. La d-fructosa puede aislarse entonces, como de costumbre, en forma de fructosato cálcico; a partir del fructosato se libera entonces la d-fructosa con ácido carbónico y se la recristaliza después de la destilación del agua a partir de metanol.

80 En los siguientes ejemplos se explica con más detalle el procedimiento sugerido por el invento.

EJEMPLO I: d-fructosa a partir de d-glucosa pura

a) con aluminato sódico de aluminio y lejía de sosa

- 1) Preparación de la solución de aluminato sódico: 11,24 g de raspaduras de aluminio se disuelven en 71,0 cm³ de lejía de sosa 11n y 100 cm³ de agua; de la solución de aluminato obtenida se aspira un pequeño residuo.
- 2) Isomerización: Una solución de 100 g de d-glucosa pura en unos 300 cm³ de agua se deslía en la solución de aluminato sódico, se completa con agua hasta 1000 cm³ y en el termotato se la conserva durante 27,5 horas a 30°. La solución reaccionante contiene entonces unos 67 g de d-fructosa y unos 10 g de glucosa (determinado por vía colorimétrica).
- 3) Precipitación del hidróxido de aluminio: Con remoción simultánea se deslía la solución reaccionante en 96 cm³ de ácido clorhídrico 12,1n (temperatura 30-40°). La solución clara de pH 3,8 se diluye luego con agua hasta 2 litros y, a 40°, agitando vigorosamente se agrega despacio y con uniformidad una



100

suspensión de 22 g de carbonato de calcio en unos 60 cm³ de agua. Al hidróxido de aluminio que se precipita de este modo se le sigue agitando durante 30 min. y luego se le aspira, hasta que el filtrado llegue a unos 1700 cm³. La torta filtrada se agita con 300 cm³ de agua durante 30 min. y se vuelve a aspirar hasta que se obtiene unos 350 cm³ de filtrado. En la torta filtrada de hidróxido de aluminio quedan unos 7 g de fructosa.

105

110

- 4) Precipitación de fructosa como fructosato de calcio: Los filtrados reunidos (unos 2050 cm³ de solución amarillenta de pH 6,5) se enfrían hasta 0°. Luego, agitando al mismo tiempo se agrega una suspensión de 28 g de hidróxido cálcico técnico en 50 cm³ de agua y se sigue agitando durante 20 min. Ahora se introducen lentamente otros 28 g de hidróxido cálcico en 50 cm³ de agua y se agita todavía durante 30 min. más a 0°. En una noche refrigerada se aspira a 0° el precipitado de fructosato-calcio, se agita inmediatamente la torta filtrada con 200 cm³ de agua de cal a 0° y se vuelve a aspirar. Los dos filtrados contienen todavía unos 6 g y 0,5 g respectivamente de d-fructosa.

115

120

- 5) Descomposición del fructosato de calcio con anhídrido carbónico: La torta filtrada se agita inmediatamente en un recipiente de V4A con 300 cm³ de agua helada. Mientras se continúa la agitación y el enfriamiento con hielo se introduce a presión anhídrido carbónico hasta que permanezca constante una presión de unos 2 atm. La absorción de anhídrido carbónico termina en pocos minutos. Después de la relajación se

282310



125 deja reposar el precipitado de carbonato cálcico durante 30 min. a 20°; luego se aspira y el carbonato cálcico se lava en la nucha 2 veces con 50 cm³ de agua.

6) Concentración de la solución de fructosa y preparación de la fructosa cristalizada: A 40° de temperatura del baño y 12

130 Torr se concentra primero hasta unos 200 cm³ la solución incolora de fructosa (unos 700 cm³, contenido en d-fructosa unos 53 g). Se aspira el carbonato cálcico formado a partir del bicarbonato cálcico disuelto durante la concentración y a 40° se trata el filtrado a sequedad total. El jarabe incoloro muy viscoso obtenido (57,19 g) se disuelve en 70 cm³ de meta-

135 nol absoluto caliente, se le enfría, inocular con d-fructosa y deja reposar en el armario frigorífico removiéndolo de vez en cuando. Al cabo de unas 20 horas se aspira la d-fructosa cristalizada, se lava con 10 cm³ de metanol absoluto helado, y en el desecador al vacío se seca a través de anhídrido fosfórico. De esta manera se obtienen 38,80 g de d-fructosa incolora (1er. cristalizado); $[\alpha]_D^{20} = -91,6^\circ$ (c = 2 en agua).

140 Por concentración del agua madre al vacío se obtienen otros 6,43 g de d-fructosa incolora (2º cristalizado); $[\alpha]_D^{20} = -90,0^\circ$ (c = 2 en agua). Después de la destilación completa del metanol al vacío y del secado del residuo en el desecador al vacío a través de anhídrido fosfórico se obtienen finalmente 10,07 g de un jarabe ligeramente amarillento (jarabe residual);

145 $[\alpha]_D^{20} = -68,8^\circ$ (c = 2 en agua). Según el resultado de la determinación colorimétrica este jarabe residual contiene todavía 7,2 g de d-fructosa y unos 0,3 g de d-glucosa; se le puede tratar juntamente con uno de los preparados siguientes,

150



232310

en cuyo caso la d-fructosa ahí existente se obtiene asimismo cristalizada.

155 b) Con solución de aluminato sódico técnico.

En lugar de la solución de aluminato sódico citada en el Ejemplo Ia) se emplea una solución de aluminato sódico técnico comercial. Contiene 125 g de Al_2O_3 , 184 g de NaOH y 15,9 g de Na_2CO_3 por litro y, además, todavía diversas impurezas.

160

170 cm^3 de la solución de aluminato (equivalente a 11,24 g Al y 71 cm^3 NaOH lln) se hacen reaccionar con 100 g de d-glucosa en la forma descrita anteriormente, y se terminan de tratar (para acidificar la solución reaccionante alcalina se necesitan, sin embargo, 105 cm^3 de ácido clorhídrico 12,1n en lugar de 96 cm^3): Rendimiento: 54,5 g de jarabe en bruto.

165

La cristalización a partir de metanol suministra:

170

37,97 g de d-fructosa (1er cristalizado)

7.54 g de d-fructosa (2º cristalizado)

45,51 g

y 6,24 g de jarabe residual.

c) Con aluminato sódico a partir de hidrargillita técnica.

Mediante un calentamiento breve hasta 100º se disuelven 38,6 g de hidrargillita técnica (equivalente a 21,22 g Al_2O_3 ó 11,24 g Al) en 71 cm^3 de lejía de sosa lln. Con esta solución se hacen reaccionar 100 g de d-glucosa en la forma que se describe en a). Después del tratamiento análogo se obtienen 55,42 g de jarabe residual. La cristalización

175



2310

180 a partir de metanol suministra:

39,97 g de d-fructosa (1er. cristalizado)

5,33 g de d-fructosa (2º cristalizado)

45,30 g

y 6,53 g de jarabe residual.

185 d) Con aluminato potásico a partir de aluminio y lejía de potasa.

11,24 g de limaduras de aluminio se disuelven en 71,0 cm³ de lejía de potasa lln y 100 cm³ de agua; la solución de aluminato obtenida se aspira para separar de ella un pequeño residuo. Con esta solución se hacen reaccionar 100 g de d-glucosa lo mismo que en a). Después del tratamiento análogo se obtienen 55,3 g de jarabe en bruto.

La cristalización a partir de metanol suministra:

36,11 g de d-fructosa (1er. cristalizado)

6,45 g de d-fructosa (2º cristalizado)

42,56 g

y 10,36 g de jarabe residual, que contiene todavía 7,4 g de d-fructosa.

EJEMPLO II: d-fructosa a partir de polvo industrial.

200 750 g de polvo industrial (contenido de almidón 80-84%)
2550 cm³ de agua y 24,2 cm³ de ácido clorhídrico 12,ln se calientan en un recipiente de V4A, removiéndolos al mismo tiempo en el baño de aceite, durante 1 hora hasta 130º de temperatura interior y durante 15 minutos se les sigue agitando a esta misma temperatura. Luego se enfrían hasta temperatura ambiente y se aspiran las fibras no hidrolizadas y cualquier otra impureza. De esta manera se obtienen 3060 cm³ de solución parda de glucosa.

205



210 El hidrolizado de 111 g de polvo industrial se trata exactamente como se explica en el ejemplo Ia), con aluminato sódico y luego se le acaba de tratar en la forma que señala ahí también. Se obtienen 47,6 g (43,0% calculado en polvo) de jarabe en bruto.

La cristalización a partir de metanol suministra:

215 30,03 g (27,0% calculado en polvo) de d-fructosa (1er. cristalizado) $[\alpha]_D^{20} = - 91,6^{\circ}$,

5,56 g (5,0% calculado en polvo) de d-fructosa (2º cristalizado)

35,59 g (32,0% calculado en polvo) $[\alpha]_D^{20} = - 91,9^{\circ}$ y

9,03 g (8,1% calculado en polvo) de jarabe residual,

$$[\alpha]_D^{20} = - 66,5^{\circ}$$

220 Según el resultado de la determinación colorimétrica, el jarabe residual contiene todavía 6,55 g (5,9% calculado en polvo) de d-fructosa.

EJEMPLO III: d-fructosa a partir de almidón de maíz

225 750 g de almidón de maíz (contenido de almidón 86% aproximadamente), 2550 cm³ de agua y 12,0 cm³ de ácido clorhídrico 12,1n se calientan en un recipiente de V4A, removiéndolos al mismo tiempo, en el baño de aceite, durante 1 hora hasta 130º de temperatura interior, y durante 40 minutos se les sigue agitando a esta misma temperatura. Luego se enfrían hasta temperatura ambiente

230 De esta manera se obtienen 3045 cm³ de solución parduzca de glucosa.

El hidrolizado de 124 g de almidón de maíz se trata exactamente de la misma manera que se explica en el ejemplo Ia), con aluminato sódico y luego se le acaba de tratar exactamente de la



235 misma forma. Se obtienen 53,86 g (43,3% calculado en polvo) de jarabe en bruto. La cristalización a partir de metanol suministra:
 40,24 g (32,5% calculado en polvo) de d-fructosa (1er. cristalizado)
4,49 g (3,6% calculado en polvo) de d-fructosa (2º cristalizado)
 44,73 g (36,1% calculado en polvo)
 y 6,99 g (5,64% calculado en polvo) de jarabe residual, que
 240 contiene todavía 5,1 g de d-fructosa.

EJEMPLO IV: d-fructosa a partir de sacarosa:
 =====

100 g de sacarosa se disuelven en 300 cm³ de agua; la solución se calienta hasta 85º, se deslíe con 0,6 cm³ de ácido clorhídrico 12,1n y se deja 1 hora a 85º. Luego se enfría hasta
 245 temperatura ambiente la solución de azúcar invertido obtenida.

a) Se trata la solución de azúcar invertido como se indica en el ejemplo Ia) durante 15 horas 30º con solución de aluminato sódico (la solución contiene entonces unos 79 g de fructosa y unos 20 g de glucosa), y se la termina exactamente igual.
 250 Se obtienen 65,9 g de jarabe en bruto. La cristalización a partir de metanol suministra:

43,34 g d-fructosa (1er. cristalizado), $[\alpha]_D^{20} = - 92,6^\circ$

9,27 g d-fructosa (2º cristalizado), $[\alpha]_D^{20} = - 90,8^\circ$

52,61 g

255 y 9,71 g de jarabe residual $[\alpha]_D^{20} = - 68,5^\circ$

El jarabe residual contiene todavía 6,8 g de d-fructosa y 0,29 g de glucosa.

b) Separación del aluminio por intercambiadores de iones

260 La solución de azúcar invertido tratada con aluminato sódico como en el ejemplo IVa), es graduada a pH 4 con 95 cm³ de ácido clorhídrico 12,1n; luego se la hace pasar por una

282310



columna de 40 cm de altura con 1,8 litros de amberlita IR-120 (forma H). Después del lavado con 1000 cm³ de agua se gradúa la solución ácida en pH 6,5 con 100 cm³ de lejía de sosa lln y se la termina de tratar tal como se indica en el ejemplo Ia) 4 - 6. De esta manera se obtienen 71,3 g de jarabe en bruto.

265

La cristalización a partir de metanol suministra:

50,82 g d-fructosa (der. cristalizado), $\left[\frac{19}{D} \right] = - 92,12$

270

5,87 g d-fructosa (2ª cristalizado), $\left[\frac{19}{D} \right] = - 92,02$

56,69 g

y 10,75 g de jarabe residual, que contiene todavía 7,7 g de d-fructosa.

EJEMPLO V:

=====

172

La isomerización de 100 g de d-glucosa se realiza tal como se explica en el ejemplo Ia.

280

Para la precipitación del hidróxido de aluminio, la solución reaccionante, removiéndola al mismo tiempo, se deslíe primero con una mezcla de 64,5 cm³ de ácido clorhídrico 12,1n y 35,5 cm³ de ácido sulfúrico 12,5n (temperatura 30-40°). Después, a unos 40° agitándo violentamente, se agrega despacio una suspensión de 12 g de carbonato cálcico en unos 20 cm³ de agua. El precipitado se sigue agitando todavía durante 5 minutos, se aspira a unos 40° e inmediatamente, se lava en la nucha 3 veces con 50 cm³ de agua cada vez. De esta manera se obtiene en forma técnicamente bien filtrable a la trompa, el hidróxido de aluminio precipitado, por lo que en el precipitado no queda ya nada de fructosa.

285

282310



290 Para precipitar la fructosa se enfría el filtrado (1090
cm³) hasta 0° y, de manera análoga a lo que se describe en el ejem-
plo Ia, se le deslíe con 2 veces 25 g de hidróxido cálcico. Después
de acabar el tratamiento en forma análoga se obtienen 61,97 g de
jarabe en bruto; la cristalización a partir de metanol suministra:

54,97 g d-fructosa (1er. cristalizado)
4,30 g d-fructosa (2º cristalizado)
295 59,27 g
y 2,60 g de jarabe residual

N O T A

=====

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

300 1.- Procedimiento para la obtención de d-fructosa, ca-
racterizado porque se trata d-glucosa o substratos conteniendo glu-
cosa en solución acuosa con aluminato sódico o potásico, luego se
separa el aluminio y a la d-fructosa se la aísla entonces como de
costumbre a través de fructosato cálcico.

305 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1,
caracterizado porque la isomerización se realiza a 20 - 80°C., de
preferencia a 25 - 35°C.

310 3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos
anteriores, caracterizado porque como substratos con contenido de
glucosa se emplean los hidrolizados de almidón o sacarosa.

4.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos
anteriores, caracterizado porque por mol de d-glucosa se introdu-
cen 0,5 - 1 mol de aluminato,

282310



315 5.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque el aluminato se separa precipitándolo como hidróxido o eliminándolo mediante un cambiador ácido de iones.

320 6.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque la d-fructosa se aísla de la mezcla reaccionante tratando ésta con hidróxido cálcico, y la fructosa se libera mediante ácido carbónico del precipitado separado de fructosato cálcico, y después de la destilación del agua se recristaliza a partir de metanol.

7.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE D-FRUCTOSA".

325 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 9 NOV 1962

CARLOS FERNANDEZ CANDELAS
P. P.