



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 995**

51 Int. Cl.:
C07D 307/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08101365 .8**

96 Fecha de presentación : **07.02.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **1958944**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.08.2008**

54 Título: **Proceso para la producción de 5-hidroximetil-furfural con 5-aciloximetil-furfural como producto inter-medio.**

30 Prioridad: **16.02.2007 DE 10 2007 007 629**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.04.2011

73 Titular/es: **EVONIK DEGUSSA GmbH**
Rellinghauser Strasse 1-11
45128 Essen, DE

72 Inventor/es: **Reichert, Dietmar;**
Sarich, Martin y
Merz, Friedhelm

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 356 995 T3

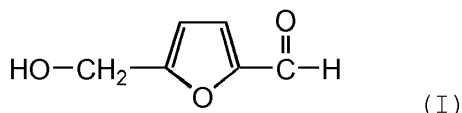
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para la producción de 5-hidroximetil-furfural con 5-aciloximetil-furfural como producto intermedio.

La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la producción de 5-hidroximetil-furfural pasando por un 5-aciloximetil-furfural como producto intermedio. La invención se refiere también a un nuevo proceso para la producción del producto intermedio 5-aciloximetil-furfural.

El 5-hidroximetil-furfural, que tiene la fórmula (I) siguiente



posee, entre otras, propiedades antibacterianas e inhibidoras de la corrosión, y es apropiado para una multiplicidad de reacciones. Es posible preparar a partir del mismo, sin grandes dificultades, furfural-dialcohol, -dialdehído y ácido furfural-dicarboxílico y sus derivados; igualmente, la hidrogenación del anillo conduce a derivados difuncionales de 2,5-tetrahidrofurano. Asimismo son fácilmente accesibles derivados de furano difuncionales sustituidos diferentemente en C-2 y C-5 a partir de 5-hidroximetil-furfural. Los productos intermedios citados anteriormente y otros productos intermedios orgánicos útiles que pueden prepararse a partir de 5-hidroximetil-furfural sirven para la producción de numerosos productos químicos, como por ejemplo disolventes, agentes tensioactivos, agentes fitoprotectores y resinas. Adicionalmente, se ha informado acerca de la utilización de 5-hidroximetil-furfural para el tratamiento de tumores malignos (US-A-5.006.551).

El 5-hidroximetil-furfural es un producto de deshidratación triple intramolecular de hexosas (aldohexosas y ceto-hexosas). Materias primas renovables, como almidón, celulosa, sacarosa o inulina son materias primas baratas para la producción de hexosas, como glucosa y fructosa. El 5-hidroximetil-furfural es en principio un escalón intermedio de la descomposición deshidratante de hexosas a ácido levulínico y ácido fórmico, es decir que lo decisivo es detener la reacción en el momento exacto. Por tanto, la separación de 5-hidroximetil-furfural de los azúcares de partida y subproductos se convierte en un paso esencial en su producción.

Se conocen ya un gran número de procesos diferentes para la producción de 5-hidroximetil-furfural en escala de laboratorio.

Como catalizador para la deshidratación se han descrito diferentes ácidos o sales, p.ej. ácido oxálico (véase W. N. Haworth et al, J. Chem. Soc. 1944, 667), sales, como hidrocioruro de piridina (véase C. Fayet et al, Carbohydr. Res. 122, 59 (1983)), cambiadores de iones ácidos (véase DE-A-30 33 527) o ácidos de Lewis, como cloruro de circonilo (véase SU-A-1 054 349, citado en CA 100, 120866s) o trifluoruro-eterato de boro (véase H. H. Szmant et al, J. Chem. Tech. Biotechnol 31, 135 (1981)).

Para la producción en escala industrial de 5-hidroximetil-furfural, el catalizador empleado debe ser económico y no corrosivo. Por tanto, los catalizadores sólidos específicos para reutilización son inadecuados debido a la fácil formación de subproductos insolubles, dado que una separación del catalizador (p.ej. cambiadores de iones) de estos subproductos es antieconómica o imposible.

Los ácidos de Lewis, tales como cloruro de circonilo o cloruro de aluminio, deben rechazarse asimismo por consideraciones de protección contra la corrosión. Como favorables se contempla por tanto el empleo de ácido sulfúrico o ácido fosfórico, dado que en este caso las soluciones acuosas ácidas de reacción pueden neutralizarse en su caso con bases, y por ejemplo en el caso de la utilización de hidróxido de calcio o carbonato de calcio es posible la transformación de los ácidos catalizadores en sales difícilmente solubles con una separación por filtración.

El medio de reacción de la deshidratación de sacáridos está determinado por su solubilidad. Además de agua, se han empleado particularmente disolventes apróticos dipolares, como dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

La transformación catalizada por yodo del componente fructosa de la sacarosa en 5-hidroximetil-furfural por calentamiento de la sacarosa en dimetilformamida anhidra requiere, además del disolvente caro, una transformación complicada, a saber extracción y cromatografía en papel (véase, T.G. Bonner et al., J. Chem. Soc. 1960, 787).

En dimetilsulfóxido se encuentran, en el caso de la descomposición de fructosa con diversos catalizadores, rendimientos satisfactorios (> 90%) de 5-hidroximetil-furfural (véase H.H. Szmant et al., J. Chem. Tech Biotechnol. 31, 135 (1981)). El aislamiento del producto deseado es sin embargo difícil entre otras cosas debido al alto punto de ebullición del disolvente, y requiere una extracción en varias etapas.

En DE-A-33 09 564 se propone por tanto para el aislamiento del 5-hidroximetil-furfural a partir de soluciones que contienen dimetilsulfóxido una derivatización en 5-acetoxi-metilfurfural. Esto requiere, además de una

destilación a vacío, dos pasos de reacción (acetilación, desacetilación) y por consiguiente consumo de tiempo y productos químicos.

Varios procesos utilizan como medio de reacción mezclas de agua y disolventes orgánicos. En US-A-2.929.823 se añade furfural a soluciones acuosas de sacáridos y se calienta durante un breve periodo de tiempo (0,1-120 s) a 250-380°C. Los subproductos alquitranosos son disueltos por el disolvente orgánico añadido al mismo tiempo que el 5-hidroximetil-furfural. La producción pura del 5-hidroximetil-furfural se revela por tanto sólo difícilmente realizable.

Otro proceso bifásico se describe en DE-A-30 33 527. En este caso se descomponen en condiciones suaves (por debajo de 100°C) soluciones acuosas que contienen fructosa con cambiadores de cationes ácidos, en presencia de un disolvente orgánico, que no es miscible con el agua, pero que exhibe sin embargo un poder de disolución satisfactorio para 5-hidroximetil-furfural. El principal inconveniente de este proceso radica en que es necesario un exceso muy grande del disolvente orgánico, referido a la fase acuosa (> 7:1), y los disolventes requeridos son caros y tóxicos. Adicionalmente, la muy buena solubilidad del 5-hidroximetil-furfural en agua hace extraordinariamente difícil cualquier extracción del producto con disolventes orgánicos a partir de soluciones acuosas.

En la publicación de C. Fayet et al, Carbohydr. Res. 122 (1983), 59, se describe la descomposición de sacáridos sin disolvente, pero con cantidades equimolares de catalizador. El catalizador, hidrocloreto de piridina, es sin embargo inadecuado para una aplicación industrial del proceso. Adicionalmente, después de la adición de agua debe realizarse una extracción prolongada (20 h) con acetato de etilo.

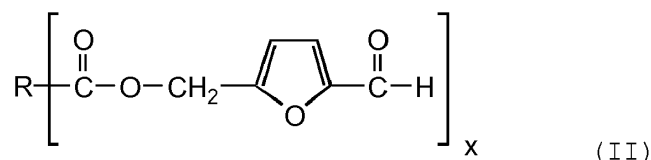
Esto se pone de manifiesto también en la publicación de D.W. Brown et al, J. Chem. Tech. Biotechnol. 32, 920 (1982), donde se dice literalmente que los métodos más recientes para la producción de 5-hidroximetil-furfural tenían el inconveniente de que el producto se encuentra en fase acuosa o en un disolvente polar, de lo cual se deriva la dificultad de su aislamiento.

En EP-A 0 230 250 se describe un proceso para la producción de 5-hidroximetil-furfural, en el cual sacáridos en solución acuosa, eventualmente con adición de disolventes orgánicos, se descomponen por encima de 100°C con un catalizador ácido. La mezcla de reacción se cromatografía después de la separación de los disolventes eventualmente presentes con utilización exclusiva de agua como disolvente en columnas cambiadoras de iones, una fracción mixta que se obtiene en el caso de cantidad mayor de adición se cromatografía nuevamente y el 5-hidroximetil-furfural se separa cristalizado de las fracciones respectivas. De hecho, el proceso descrito conduce supuestamente a 5-hidroximetil-furfural de alta pureza, pero el cromatografiado múltiple y la cristalización son complicados y caros en escala industrial.

Otros procesos para la producción de 5-hidroximetil-furfural se publican por ejemplo en Bull. Soc. Chem. France 1987, 5, 855; J. Chem. Tech. Biotechnol. 1992, 55, 139; FR-A-2 669 635; FR-A-2 664 273; US-A-3.483.228; US-A-2.917.520; US-A-3.071.599; US-A-3.066.150 y US-A-2.750.394.

Como se deduce de los ejemplos anteriores, el mayor problema en el caso de la producción de 5-hidroximetil-furfural, particularmente en escala industrial, es la separación de este producto de los materiales de partida, subproductos y disolventes. La finalidad de la presente invención es por tanto proporcionar un proceso para la producción de 5-hidroximetil-furfural, en el cual el producto se obtiene en estado de alta pureza. En este contexto, el proceso de producción debe ser realizable con rendimientos aceptables de 5-hidroximetil-furfural y económicamente. Particularmente en el caso de la utilización posterior de 5-hidroximetil-furfural como medicamento, es decisivo que en la producción no se utilice sustancia alguna que presente toxicidad importante.

La finalidad se resuelve por un proceso para la producción de 5-hidroximetil-furfural pasando por un 5-aciloximetil-furfural como producto intermedio. El objeto de la presente invención es por tanto no sólo un proceso para la producción de 5-aciloximetil-furfural según la fórmula (II)



en la cual

x es = 1 ó 2,

R es un resto alquilo, alqueniilo, arilo o heteroarilo, cuando x es = 1,

R es un resto alquileno, alqueniileno, arileno o heteroarileno, cuando x es = 2,

a partir de un sacárido con 6 átomos de carbono en la unidad de monosacárido, que comprende los pasos:

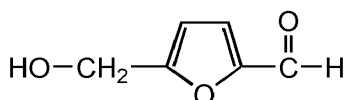
(a) transformación del sacárido con (i) un ácido, que no es un cambiador de iones ácido, en presencia de un catión metálico, seleccionado de iones de metal alcalino, iones de metal alcalinotérreo, iones aluminio y mezclas de los mismos, o (ii) un cambiador de iones ácido en la forma H en presencia de un disolvente polar aprótico, y

5 separación del cambiador de iones ácido, en caso de ser utilizado,

(b) adición a la mezcla del paso (a) de un anhídrido y/o cloruro de un ácido carboxílico R-(-COOH)_x, donde R y x se definen como anteriormente, dejando reaccionar a fin de formar un 5-aciloximetil-furfural, y

(c) obtención del 5-aciloximetil-furfural,

sino también la transformación ulterior del 5-aciloximetil-furfural en 5-hidroximetil-furfural



(I)

10

que comprende los pasos adicionales:

(d) disolución del 5-aciloximetil-furfural en un alcohol,

15

(e) adición de una base, seleccionada de (i) carbonatos e hidrogenocarbonatos de metal alcalino, carbonatos e -hidróxidos de metal alcalinotérreo, sales básicas de los metales alcalinotérreos, carbonato, -hidróxido, -oxihidróxido de aluminio y sales básicas de aluminio, mezclas de los mencionados y (ii) cambiadores de iones básicos en la forma OH, a la solución del paso (d), dejando reaccionar, a fin de formar 5-hidroximetil-furfural, y

(f) obtención del 5-hidroximetil-furfural.

20

La materia prima para la producción de 5-aciloximetil-furfural o 5-hidroximetil-furfural es un sacárido con 6 átomos de carbono en la unidad monosacárido. En principio se comprenden también en el concepto "sacárido" mezclas de sacáridos diferentes. También pueden emplearse opcionalmente como materias primas mezclas que, además del sacárido, contienen otras sustancias, con tal que éstas no dificulten el proceso y el sacárido esté presente en cantidad suficiente. Con el concepto "sacárido" se dan a entender monosacáridos, oligosacáridos y polisacáridos. Los monosacáridos y oligosacáridos se agrupan también como "azúcares". La unidad monosacárido con 6 átomos de carbono se designa también como "hexosa", comprendiendo en este caso el concepto "hexosa" tanto las aldohexosas como las cetohehexosas. Ejemplos de monosacáridos apropiados como materiales de partida son fructosa, glucosa, manosa, alosa, altrosa, gulosa, idosa, galactosa y talosa. Ejemplos de oligosacáridos apropiados como material de partida son los disacáridos, como por ejemplo sacarosa, isomaltosa, gentiobiosa, melibiosa, trehalosa, manopiranosil-manopiranososa, maltosa, lactosa, trehalosa y celobiosa, y trisacáridos, como por ejemplo rafinosa. Ejemplos de polisacáridos apropiados como material de partida son los fructanos, oligosacáridos con 10 a 40 unidades fructosa), como por ejemplo inulina, así como almidón y celulosa. Preferiblemente, el sacárido empleado es un azúcar o una mezcla de sacáridos, que contiene azúcar. De modo particularmente preferido, el sacárido empleado se selecciona de D-fructosa en forma libre, un sacárido, que contiene D-fructosa en forma combinada (p.ej. sacarosa, inulina), y una mezcla de sacáridos, que contiene D-fructosa en forma libre y/o un sacárido, que contiene D-fructosa en forma combinada.

25

30

35

La producción de 5-hidroximetil-furfural correspondiente a la invención se realiza pasando por un 5-aciloximetil-furfural de acuerdo con la fórmula (II) como producto intermedio. En la fórmula (II), R representa un grupo monovalente o divalente. Cuando x es = 1, entonces R es un grupo alquilo, preferiblemente alquilo C₁ a C₂₀; un grupo alqueno, preferiblemente etenilo; un grupo arilo, preferiblemente fenilo, o un grupo heteroarilo, como por ejemplo piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirrolilo, furanilo o tiofenilo. Cuando x es = 2, entonces R es un grupo alquileo, preferiblemente alquileo C₁ a C₂₀; un grupo alqueniilo, preferiblemente eteniliilo; un grupo arileno, preferiblemente fenileno, o un grupo heteroarileno, como por ejemplo piridileno, pirimidileno, pirazinileno, pirrolileno, furanileno o tiofenileno. De modo particularmente preferible, R es metilo, es decir que se produce 5-aciloximetil-furfural como producto intermedio.

40

45

En el paso (a) del proceso correspondiente a la invención, el sacárido se hace reaccionar (i) con un ácido en presencia de un catión metálico o (ii) con un cambiador de iones ácido en la forma H en presencia de un disolvente aprótico polar. Se realiza entre otras cosas la deshidratación del sacárido a 5-hidroximetil-furfural.

50

En la variante (i), el ácido puede ser cualquier ácido que disuelva tanto el sacárido como la sal que proporciona el catión metálico. Son particularmente apropiados ácido oxálico, ácido acético y ácido clorhídrico y sus combinaciones, siendo preferidos ácido oxálico y ácido oxálico en combinación con ácido acético. En el paso (a) (i) no se añade preferiblemente ningún otro disolvente aparte del ácido, es decir el ácido se utiliza preferiblemente en forma sustancialmente anhidra, no interfiriendo la reacción contenidos pequeños de agua, que pueden resultar de la

producción industrial del ácido. En la variante (i), se renuncia de modo particularmente preferible a la presencia de disolventes que más tarde pueden separarse sólo difícilmente, como por ejemplo dimetilsulfóxido. En el caso de emplear ácido acético, tiene lugar ya en el paso (a) una acetilación parcial con formación de 5-acetoximetil-furfural.

El catión metálico en el paso (a) (i) se selecciona de iones de metal alcalino, iones de metal alcalinotérreo, iones aluminio y mezclas de los mismos. Se prefieren iones Mg^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ y Al^{3+} , siendo particularmente preferido Mg^{2+} . El catión metálico se añade ventajosamente en forma de una sal sólida; son muy adecuados los cloruros, v.g. $MgCl_2$, pero también los bromuros, v.g. $MgBr_2$, y los fluoruros, v.g. MgF_2 . Sin pretender quedar ligados a esta teoría, se supone que el catión, v.g. Mg^{2+} , estabiliza en un "complejo azúcar-catión" la forma furanosa de la hexosa, de la cual se cree que juega un papel importante en la formación del compuesto de furano, y por consiguiente cataliza la deshidratación.

De acuerdo con una forma de realización preferida, el sacárido y la sal que contiene el catión metálico se cargan inicialmente, se calientan eventualmente, y se añade luego el ácido. En principio, sin embargo, es posible también cualquier otro orden de sucesión de las incorporaciones.

Típicamente, el sacárido y el catión metálico se emplean en una realización molar de 0,5:1 a 2:1, referida a la unidad monosacárido, preferiblemente de 1:1 a 1,5:1, siendo particularmente preferida la utilización del sacárido y el catión metálico en cantidades aproximadamente equimolares. Dado que el ácido en la variante (i) del paso (a) sirve también simultáneamente como disolvente, se emplea habitualmente el mismo en gran exceso, por ejemplo en un exceso molar de 2 a 20 veces, referido a la unidad monosacárido.

En el paso (a), variante (ii), el sacárido se transforma con un cambiador de iones ácido en la forma H en presencia de un disolvente aprótico polar y se separa de nuevo éste antes de la realización del paso (b), p.ej. por filtración. El cambiador de iones ácido es un cambiador de iones catiónico orgánico o inorgánico, habitualmente orgánico. En el caso de un cambiador de iones orgánico se trata de un polielectrolito sólido, en la mayoría de los casos en forma granular, con una cadena principal de polímero tridimensional, insoluble en agua y de alto peso molecular (matriz), en la cual están incorporados numerosos "grupos de anclaje" cargados. Sus contraiones flojamente unidos pueden cambiarse por otros iones cargados del mismo signo. Como resinas matriz se emplean principalmente copolímeros de estireno, preferiblemente con poliestireno reticulado con divinilbenceno, y polímeros acrílicos, como por ejemplo los copolímeros de acrilato, metacrilato y acrilonitrilo, que están reticulados en cada caso con divinilbenceno. En el caso de un cambiador de iones ácido en la forma H los grupos de anclaje son grupos ácidos en su forma protonizada (forma ácida), es decir que los contraiones intercambiables son H^+ . En el paso (a) (i) de la presente invención se utiliza preferiblemente un cambiador de iones ácido fuerte de la forma H, que lleva grupos ácido sulfúrico en su forma protonizada como grupos de anclaje. Es posible también el empleo de cambiadores de cationes ácidos débiles, que llevan grupos ácido carboxílico en su forma protonizada; sin embargo, en este caso el tiempo de reacción se prolonga. Se prefiere particularmente una resina de copolímero estireno-divinilbenceno con grupos ácido sulfónico protonizados como grupos de anclaje.

Típicamente, el cambiador de iones ácido se emplea en una cantidad que corresponde a un gran exceso molar de los grupos de anclaje ácidos referido a la unidad monosacárido del sacárido empleado, preferiblemente un exceso molar de 2 a 20 veces, más preferiblemente 10 a 20 veces. El número de los grupos de anclaje ácidos y por consiguiente la cantidad necesaria del cambiador de iones se calcula a partir de la capacidad del cambiador, que habitualmente se expresa en equivalentes/l o equivalentes/kg.

Ejemplos de los disolventes polares apróticos apropiados en el paso (a) (ii) comprenden dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidona (NMP), dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo y sus mezclas. Se prefieren DMSO y NMP, siendo particularmente preferido NMP.

Típicamente el sacárido y el disolvente polar aprótico se emplean en una relación molar de 1:2 a 1:20, preferiblemente de 1:2 a 1:10.

En una forma de realización preferida, el paso (a) se realiza a una temperatura de 80 a 140°C, preferiblemente de 80 a 110°C, durante un tiempo de reacción de 4 a 7 horas, preferiblemente de 4 a 6 horas. En caso de ser convenientes tiempos de reacción más largos, pueden aplicarse también temperaturas inferiores. Por arriba la temperatura está limitada por el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

En el paso (b), se añade a la mezcla del paso (a) un anhídrido y/o cloruro de un ácido carboxílico $R(-COOH)_x$, donde R y X se definen como anteriormente, y se realiza la acilación para dar un 5-aciloximetil-furfural. Como se ha indicado ya anteriormente, R es preferiblemente metilo, es decir en el paso (b) se añaden preferiblemente anhídrido acético y/o cloruro de acetilo, siendo particularmente preferido el anhídrido acético, y se forma 5-acetoximetil-furfural. Si en el paso (a) se acidifica con ácido acético y tiene lugar ya por tanto en este primer paso una acetilación parcial, se completa entonces en el paso (b) la acetilación por adición de anhídrido acético y/o cloruro de acetilo.

Otros anhídridos y cloruros ilustrativos, que pueden emplearse en el paso (b) de la presente invención, se deducen directamente de los ejemplos mencionados con anterioridad para el grupo R. Debe entenderse que, a fin de obtener un 5-aciloximetil-furfural con $x = 2$, tienen que emplearse los ácidos dicarboxílicos correspondientes.

Debido a su estructura molecular, muchos ácidos dicarboxílicos forman anhídridos cíclicos. Son muy apropiados por ejemplo los anhídridos económicos de los ácidos maleico, fumárico, piridil-2,3-dicarboxílico y pirazin-2,3-dicarboxílico.

En una forma de realización preferida de la presente invención, el paso (b) se realiza en presencia de un catalizador básico, p.ej. 4-(N,N-dimetilamino)piridina. El catalizador básico se añade habitualmente en cantidades catalíticas, por ejemplo en una relación molar de catalizador a unidad monosacárido de 1:10 a 1:100.

Debido al agua de reacción que se forma, se añaden en la variante (i) del presente proceso el anhídrido y/o cloruro del ácido carboxílico R-(-COOH)_x típicamente en un gran exceso molar. Preferiblemente, se utiliza una relación de equivalentes de unidad monosacárido del sacárido empleado inicialmente a anhídrido y/o cloruro del ácido carboxílico R-(-COOH)_x de al menos 1:4, más preferiblemente de 1:4 a 1:12.

En la variante (ii) del presente proceso se emplean la unidad monosacárido y el anhídrido y/o cloruro del ácido carboxílico R-(-COOH)_x típicamente en una relación de equivalentes de 1:0,7 a 1:3, preferiblemente de 1:0,8 a 1:1,2, siendo particularmente preferible la utilización de la unidad monosacárido y del anhídrido y/o cloruro de ácido carboxílico R-(-COOH)_x en cantidades aproximadamente equivalentes (es decir, cantidades equimolares para x = 1). Sin pretender quedar ligados a esta teoría, se supone que el agua de reacción que se forma se une al cambiador de iones.

Preferiblemente, el paso (b) se realiza bajo agitación.

Típicamente, el paso (b) se realiza a una temperatura de 0 a 40°C con un tiempo de reacción de 0,5 a 3 horas. En caso de ser convenientes tiempos de reacción respectivamente más largos, pueden aplicarse temperaturas inferiores. Dado que la reacción de acilación es exotérmica, eventualmente tiene que realizarse enfriamiento. Por arriba, la temperatura está limitada por el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

A fin de desplazar el equilibrio de la reacción de acilación en el paso (b) hacia la derecha, es ventajoso separar de la mezcla el ácido carboxílico R-(-COOH)_x que se forma. Esto puede realizarse por medidas convencionales, p.ej. por destilación, eventualmente con adición de un disolvente orgánico aprótico inmiscible con el agua, como por ejemplo tolueno, xileno, terc-butilmetiléter (MtBE), metilisobutilcetona (MIBK), siendo particularmente preferido MtBE. En este caso se obtiene 5-aciloximetil-furfural disuelto en el disolvente orgánico. Si en el paso (a) del proceso correspondiente a la invención se opera según la variante (ii), es decir en presencia de un disolvente polar aprótico, entonces se separa éste por co-destilación en el paso (b) preferiblemente en su mayor parte. La destilación puede realizarse también entonces con adición del disolvente orgánico aprótico inmiscible con el agua mencionado anteriormente.

En el paso (c) subsiguiente, se obtiene el 5-aciloximetil-furfural, es decir exento de los subproductos indeseables, productos de partida no transformados y opcionalmente disolvente. La purificación del 5-aciloximetil-furfural se realiza según métodos habituales en la técnica, p.ej. por extracción, filtración, destilación y sus combinaciones. Para la extracción se añade agua y un disolvente orgánico aprótico inmiscible con el agua como se ha descrito arriba, en el caso de que el último no se haya añadido ya en el paso (b). Es ventajosa además la adición de carbón activo, a fin de fijar al mismo los subproductos polímeros que no son solubles en el agua ni el disolvente orgánico. El carbón activo puede separarse luego por filtración junto con los subproductos sólidos, opcionalmente con adición de un adyuvante de filtración, como por ejemplo Celita®. La fase acuosa se separa luego de la fase orgánica, en la cual se encuentra el producto deseado 5-aciloximetil-furfural, se elimina por destilación el disolvente orgánico y el 5-aciloximetil-furfural remanente se destila para purificación final, preferiblemente a vacío. Sin embargo, la modalidad de tratamiento del producto intermedio 5-aciloximetil-furfural no es esencial para la presente invención, siendo posible cualquier otro proceso apropiado para la obtención del 5-aciloximetil-furfural.

Típicamente, los rendimientos de 5-aciloximetil-furfural, referidos a sacárido, son 20 a 80%, preferiblemente 30 a 80%, más preferiblemente 40 a 80% y muy preferiblemente 42 a 80%.

En caso de que el 5-aciloximetil-furfural se transforme ulteriormente en 5-hidroximetil-furfural, en el paso (d) se disuelve el mismo en un alcohol, preferiblemente un alcohol alifático primario o secundario, como por ejemplo metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol, hexanol, isopropanol o isobutanol, o en alcohol bencílico, opcionalmente con aplicación de calor. De modo particularmente preferible se utiliza metanol como el alcohol, en el cual, por ejemplo, el 5-acetoximetil-furfural se disuelve ya fácilmente a la temperatura ambiente (aprox. 20-25°C). Típicamente, el 5-aciloximetil-furfural se disuelve en el alcohol en una relación molar de 1:5 a 1:10.

A continuación, en el paso (e) se añade una base, seleccionada de (i) carbonatos e hidrogenocarbonatos de metal alcalino, carbonatos e hidróxidos de metal alcalinotérreo, sales básicas de los metales alcalinotérreos, carbonato, hidróxido, oxi-hidróxido de aluminio y sales básicas de aluminio, mezclas de los mencionados y (ii) cambiadores de iones básicos en la forma OH, y por hidrólisis (saponificación) del grupo aciloxi (grupo éster) se forma el producto 5-hidroximetil-furfural deseado. Bases preferidas son un cambiador de iones básico en la forma OH, carbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de calcio, siendo particularmente preferidos un cambiador de iones básico en la forma OH y carbonato de potasio.

El cambiador de iones básico es un cambiador de iones aniónico orgánico o inorgánico, habitualmente orgánico. Los cambiadores de iones orgánicos y sus polímeros matriz han sido ya descritos anteriormente en general. En el caso de un cambiador de iones básico en la forma OH, los grupos de anclaje son grupos cargados positivamente, y los contraiones intercambiables son OH⁻. En el paso (e) de la presente invención se utiliza preferiblemente un cambiador de aniones fuertemente básico, que lleva grupos amonio cuaternarios, particularmente grupos benciltrimetilamonio (conocidos como "tipo 1") o grupos bencildimetiletanolamonio (conocidos como "tipo 2") como grupos de anclaje y contiene iones hidróxido como contraiones. Pueden emplearse también cambiadores de aniones débilmente básicos con grupos amino terciarios. Es particularmente preferida una resina de copolímero estireno-divinilbenceno con grupos benciltrimetilamonio como grupos de anclaje en su forma OH, p.ej. AMBERLYST® A26 OH, obtenible de Rohm and Haas Company, Philadelphia, EE.UU.

En ambas variantes del paso (e) se emplean el 5-aciloximetil-furfural y la base típicamente en una reacción de equivalentes de 1:0,9 a 1:3, preferiblemente de 1:1 a 1:2, más preferiblemente de 1:1 a 1:1,5, siendo particularmente preferidas cantidades aproximadamente equivalentes de ambas sustancias reaccionantes. En el caso de la utilización de un cambiador de iones básico, su cantidad necesaria se calcula teniendo en cuenta las relaciones de equivalentes mencionadas anteriormente a partir de la capacidad del cambiador, que se expresa habitualmente en equivalentes/l o equivalentes/kg.

La hidrólisis en el paso (e) se realiza preferiblemente a temperatura relativamente baja (aprox. 20-35°C) durante un tiempo de reacción de 1 a 3 horas. Dependiendo del tipo del resto acilo del 5-aciloximetil-furfural, pueden aplicarse también, sin embargo, temperaturas más altas.

En el paso (f) subsiguiente, se obtiene el 5-hidroximetil-furfural, es decir, exento de los subproductos indeseables, productos de partida no transformados, cambiador de iones sólido, en caso de ser utilizado, y disolvente. La purificación del 5-hidroximetil-furfural se realiza según métodos habituales en la técnica, p.ej. filtración, destilación y/o cristalización. Preferiblemente se separan en primer lugar por filtración los subproductos sólidos y, en caso de ser utilizado, el cambiador de iones, y se destila luego el filtrado, a fin de obtener el 5-hidroximetil-furfural puro. Dado que el 5-hidroximetil-furfural es sensible a la temperatura y tiende entre otras cosas a la formación de polímeros y éteres, se recomienda realizar una destilación molecular o destilación de recorrido corto a vacío, p.ej. con ayuda de un evaporador de recorrido corto, evaporador de película descendente o evaporador de capa fina. En otra forma de realización preferida, el 5-hidroximetil-furfural se obtiene después de la filtración por cristalización en un disolvente apropiado, como por ejemplo dietiléter, diisopropiléter, MtBE o terc-butiletaléter (EtBE), preferiblemente MtBE, a temperatura apropiada.

Típicamente, el rendimiento de 5-hidroximetil-furfural, referido a sacárido, es 10 a 70%, preferiblemente 20 a 70%, más preferiblemente 25 a 70% y muy preferiblemente 30 a 70%.

Típicamente, el 5-hidroximetil-furfural se obtiene según el proceso correspondiente a la invención con una pureza de al menos 90%, preferiblemente al menos 95%, más preferiblemente al menos 98% y muy preferiblemente al menos 99%. Por consiguiente, la pureza es superior a la pureza que puede alcanzarse por procesos comparables exentos de cromatografía. La alta pureza obtenible hace que el 5-hidroximetil-furfural producido de acuerdo con la invención se apropiado para fines cosméticos o farmacéuticos.

En la presente invención se proporciona por primera vez un proceso para la producción de 5-hidroximetil-furfural, que permite una producción en escala industrial de 5-hidroximetil-furfural con alta pureza.

La invención se ilustra adicionalmente a continuación con ayuda de ejemplos de realización.

Ejemplo 1A: Producción de 5-acetoximetil-furfural con utilización de MgCl₂

107 g (0,6 moles) de D-fructosa y 122 g (0,6 moles) de MgCl₂·6H₂O se introducen en un matraz de 2 l de capacidad con 3 bocas, bajo agitación y se calientan durante 30 min a 75°C. La mezcla de reacción se trata con 420 ml de ácido acético anhidro (acético glacial) y se calienta a lo largo de 4 horas a 90-95°C. Después de destilar aprox. 80% del ácido acético, se enfría a la temperatura ambiente y se añaden 5 g (0,04 moles) de 4-(N,N-dimetilamino)-piridina. Con agitación se añaden gota a gota a 30-40°C 616 ml (6,5 moles) de anhídrido acético a la mezcla de reacción y se eliminan por destilación los 600-700 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se trata a aprox. 80°C lentamente con 500 ml de agua, 500 ml de MIBK y 50 g de carbón activo. Después de la filtración en un filtro de presión, se separan las fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se libera de disolvente en el evaporador rotativo y el residuo se destila a vacío a 117-125°C /7 mbar. Rendimiento: 45,9 g (0,27 moles, 45%) de 5-acetoximetil-furfural.

Ejemplo 1B: Saponificación de 5-acetoximetil-furfural con utilización de carbonato de potasio

179,1 g (1,07 moles) del 5-acetoximetil-furfural producido en el Ejemplo 1A se disuelven en 1,1 l de metanol y se tratan bajo agitación con 140 g (1,01 moles) de carbonato de potasio a 20-25°C. Después de una hora, se trata la mezcla de reacción con 10 g de carbón activo, se agita durante 20 min, se separan por filtración los componentes sólidos y se lava posteriormente con 100 ml de MeOH. La solución metanólica clara se concentra a vacío en el evaporador rotativo. El residuo se trata con 300 ml de MtBE. Las sales precipitadas se separan por filtración y se lavan posteriormente con 20 ml de MtBE. La solución se concentra en el evaporador rotativo y el residuo se destila

en un evaporador de recorrido corto a 90°C/0,03 mbar. Rendimiento: 85,2 g (0,68 moles, 63% referido a 5-acetoximetil-furfural, 29% referido a D-fructosa. Alternativamente, el residuo puede tratarse también con MtBE y el producto puede cristalizarse a 0°C (rendimiento: 98,4 g (0,78 moles, 73% referido a 5-acetoximetil-furfural, 33% referido a D-fructosa)).

5 **Ejemplo 2A: Producción de 5-acetoximetil-furfural con utilización de un cambiador de iones ácido**

Se introdujeron en 90 l de NMP 39,4 kg (219 moles) de D-fructosa y 5,9 kg del cambiador de iones ácido Dowex® 50WX8-200 seco (resina de copolímero estireno-divinilbenceno con grupos SO₃H, obtenible de The Dow Chemical Company, Midland, EE.UU.) en la forma H bajo agitación y se calentaron durante 6 h a 110°C. La mezcla de reacción se filtra después del enfriamiento y se lava posteriormente con 8 l de NMP. El filtrado se trata bajo agitación con 390 g (3,2 moles) de 4-(N,N-dimetilamino)piridina y 20,5 l (2,17 moles) de anhídrido acético a 20-25°C en el transcurso de una hora. Después de una hora de reacción posterior, la mezcla de reacción, de color pardo, se libera a vacío (de 50-10 mbar) de disolvente a 90-100°C. El residuo se trata después de enfriamiento con 160 l de MtBE, 60 l de agua y 4 kg de carbón activo. La suspensión se filtra sobre Celita®. Después de la separación de fases, se elimina por destilación el disolvente del filtrado a vacío (20 mbar) a 50°C, y el residuo se destila a vacío a 106-110°C/5 mbar fraccionadamente.

Rendimiento: 15,5 kg (92 moles, 42%) de 5-acetoximetil-furfural.

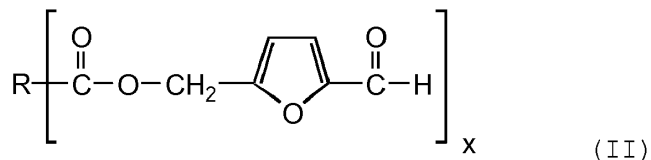
Ejemplo 2B: Saponificación de 5-acetoximetil-furfural con utilización de un cambiador de iones básico

10,9 kg (75 moles) de 5-acetoximetil-furfural se disuelven en 60 ml de metanol y se tratan bajo agitación con 1,1 kg del cambiador de iones fuertemente básico seco Amberlyst® A26OH (resina de copolímero estireno-divinilbenceno con grupos amonio cuaternarios (tipo 1) en forma OH, obtenible de Rohm and Haas Company, Philadelphia, EE.UU.) a 25-30°C. Después de una hora se trata la mezcla de reacción con 1 kg de carbón activo, se agita durante 60 min, se filtra sobre Celita® y se lava posteriormente con 10 ml de metanol. La solución metanólica clara se concentra a vacío a 40°C como máximo. El residuo se trata con 8 l de MtBE y se enfría lentamente a 5°C. El producto precipitado se filtra con succión, se lava posteriormente con 1,5 l de MtBE enfriado en hielo y se seca a vacío a 20°C. Rendimiento: 7,01 kg (56 moles, 83% referido a 5-acetoximetil-furfural, 36% referido a D-fructosa) de 5-hidroximetil-furfural. Alternativamente, es posible destilar el residuo en un evaporador de recorrido corto a 90°C para 0,03 mbar (rendimiento: 5,42 kg (43 moles, 67% referido a 5-acetoximetil-furfural, 28% referido a D-fructosa)).

La pureza del 5-hidroximetil-furfural producido es en todos los ejemplos > 99% como se ha determinado con ayuda de HPLC y NMR.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la producción de un 5-aciloximetil-furfural de la fórmula (II)



en la cual

x es = 1 ó 2,

- 5 R es un resto alquilo, alquenilo, arilo o heteroarilo, cuando x es = 1,

R es un resto alquileno, alquenileno, arileno o heteroarileno, cuando x es = 2,

a partir de un sacárido con 6 átomos de carbono en la unidad de monosacárido, que comprende los pasos:

- 10 (a) transformación del sacárido con (i) un ácido, que no es un cambiador de iones ácido, en presencia de un catión metálico, seleccionado de iones de metal alcalino, iones de metal alcalinotérreo, iones aluminio y mezclas de los mismos, o (ii) un cambiador de iones ácido en la forma H en presencia de un disolvente polar aprótico, y

separación del cambiador de iones ácido, en caso de ser utilizado,

- (b) adición a la mezcla del paso (a) de un anhídrido y/o cloruro de un ácido carboxílico R-(-COOH)_x, donde R y x se definen como anteriormente, dejando reaccionar a fin de formar un 5-aciloximetil-furfural, y

- 15 (c) obtención del 5-aciloximetil-furfural.

2. Proceso según la reivindicación 1,

caracterizado porque R es metilo.

3. Proceso según la reivindicación 2,

caracterizado porque en el paso (b) se añade anhídrido acético.

- 20 4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

caracterizado porque el ácido en el paso (a) (i) se selecciona de ácido oxálico, ácido acético, ácido clorhídrico y sus mezclas.

5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

caracterizado porque el catión metálico en el paso (a) (i) es Mg²⁺.

- 25 6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

caracterizado porque el sacárido empleado en el paso (a) es un azúcar o una mezcla de sacáridos que contiene azúcares.

7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

- 30 caracterizado porque el sacárido empleado en el paso (a) se selecciona de D-fructosa en forma libre, un sacárido que contiene D-fructosa en forma combinada, y una mezcla de sacáridos que contiene D-fructosa en forma libre y/o un sacárido que contiene D-fructosa en forma combinada.

8. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

caracterizado porque el disolvente polar aprótico en el paso (a) (ii) es dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidona.

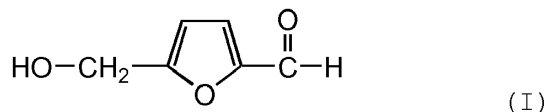
9. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

- 35 caracterizado porque el paso (b) se realiza en presencia de un catalizador básico.

10. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

caracterizado porque el catalizador básico es 4-(N,N-dimetilamino)-piridina.

11. Proceso para la producción de 5-hidroximetil-furfural



5 que comprende la producción de un 5-aciloximetil-furfural según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y los pasos adicionales:

- (d) disolución del 5-aciloximetil-furfural en un alcohol,
- (e) adición de una base, seleccionada de (i) carbonatos e hidrogenocarbonatos de metal alcalino, carbonatos e hidróxidos de metal alcalinotérreo, sales básicas de los metales alcalinotérreos, carbonato, -hidróxido, -oxihidróxido de aluminio y sales básicas de aluminio, mezclas de los mencionados y (ii) cambiadores de iones básicos en la forma OH, a la solución del paso (d), dejando reaccionar, a fin de formar 5-hidroximetil-furfural, y
- 10 (f) obtención del 5-hidroximetil-furfural.

12. Proceso según la reivindicación 11,

caracterizado porque el alcohol para la disolución del 5-hidroximetil-furfural en el paso (d) es metanol.

15 13. Proceso según la reivindicación 11 ó 12,

caracterizado porque la base en el paso (e) es carbonato de potasio.

14. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13,

caracterizado porque la obtención del 5-hidroximetil-furfural en el paso (f) comprende una destilación de recorrido corto del 5-hidroximetil-furfural.

20 15. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13,

caracterizado porque la obtención del 5-hidroximetil-furfural en el paso (f) comprende la cristalización del 5-hidroximetil-furfural en un disolvente apropiado.