

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 130**

51 Int. Cl.:

**C12C 3/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2011 E 11767226 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 2622060**

54 Título: **Método mejorado para la isomerización de los ácidos alfa de lúpulo a ácidos iso alfa**

30 Prioridad:

**30.09.2010 GB 201016430**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**08.09.2015**

73 Titular/es:

**IFAST NV (100.0%)  
Innovative Flavor & Aroma Science & Technology  
Koutergat 2  
1760 Roosdaal, BE**

72 Inventor/es:

**DE VOS, DIRK y  
MERTENS, PASCAL**

74 Agente/Representante:

**LÓPEZ CAMBA, María Emilia**

**ES 2 545 130 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

Método mejorado para la isomerización de los ácidos alfa de lúpulo a ácidos iso alfa.

### 5 **ÁMBITO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la producción de ácidos iso alfa (isohumulonas) mediante la isomerización de los ácidos alfa de lúpulo (humulonas), tal como en la forma de un extracto de lúpulo, utilizando compuestos químicos que contienen carbono (o mezclas de los mismos) con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo de nitrógeno (básico) con un par solitario de electrones (un par solitario de electrones es un par de electrones de valencia sin vinculación o no compartido con otros átomos). Además, la presente invención se refiere a las composiciones de los ácidos iso alfa obtenidos por dicho proceso mejorado de isomerización y a la utilización de dichas composiciones de ácidos iso alfa en aplicaciones de alimentos y bebidas, particularmente como una formulación que proporcione el amargor y/o como una fuente para obtener composiciones de ácidos iso alfa reducidas o hidrogenadas.

### 15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Tradicionalmente, los lúpulos, en forma de conos de lúpulo o de pellets de lúpulo, se agregan durante la etapa de ebullición del mosto en el proceso de fabricación de la cerveza. Esto da como resultado la extracción de ácidos alfa (las humulonas, tales como la humulona, adhumulona, cohumulona, posthumulona y prehumulona) en el mosto dulce, los cuales bajo la influencia de la temperatura (isomerización térmica) son parcialmente isomerizados a los ácidos iso alfa (isohumulonas) correspondientes. Estos ácidos iso alfa son los responsables del característico sabor amargo de la cerveza que contiene lúpulo. Los niveles típicos de ácidos alfa en el mosto al inicio de la ebullición del mosto están por debajo de 0,01% en peso (por debajo de 100 ppm). Las desventajas de este enfoque tradicional de la incorporación del lúpulo para impartir el amargor son la extracción y la isomerización ineficientes del ácido alfa a un pH del mosto, por ejemplo, un pH entre 5,2 y 5,4, lo que típicamente da como resultado unos rendimientos de ácidos iso alfa por debajo del 40% (Documento de patente GB 1.158.697).

Ha llegado a estar claro que la utilización de lúpulo puede ser mejorada mediante la realización de la isomerización del ácido alfa fuera del proceso de elaboración de la cerveza y especialmente bajo el efecto de los compuestos inorgánicos básicos. Una patente utiliza lúpulos en polvo como alimentación para el proceso los que son mezclados con óxidos de metales alcalino térreos y posteriormente calentados bajo condiciones anaeróbicas (documento de patente US 4.123.561). Las desventajas de este proceso son la formación de sabores desagradables y la baja utilización de lúpulo. Por lo tanto, los últimos desarrollos utilizan extractos de lúpulo, obtenidos mediante la extracción de las resinas de lúpulo (entre otros los ácidos alfa) de los conos de lúpulo, en lugar de los lúpulos en polvo.

La utilización de los extractos de lúpulo en lugar de los productos tradicionales de lúpulo tiene múltiples ventajas, entre otras una composición química más consistente y más estable. De manera general, tales extractos de lúpulo son obtenidos en la actualidad por medio de una extracción con dióxido de carbono líquido o supercrítico, que elimina los problemas de la presencia de restos de pesticidas y solventes en los extractos experimentados anteriormente, cuando se aplicaban solventes de extracción orgánicos tales como el hexano. Los extractos de lúpulo obtenidos mediante el dióxido de carbono proporcionan predominantemente ácidos alfa (humulonas) junto a ácidos beta (lupulonas) y los mismos pueden ser además fraccionados con el fin de obtener extractos de lúpulo enriquecidos en ácidos alfa.

A partir de estos extractos que contienen ácidos alfa, la pre-isomerización "off-line" de ácidos alfa fuera del proceso de fabricación de la cerveza (ebullición del mosto) puede ser conseguida utilizando compuestos basados en metales alcalinos y/o en metales alcalinotérreos a través de dos métodos. El primer método aplica un medio de reacción libre de solventes mientras que en el otro método la transformación es realizada después de la adición de los solventes ya sea agua pura o agua mezclada con un solvente orgánico.

El primer enfoque está basado de manera general en los compuestos de metales alcalino térreos, por ejemplo los óxidos metálicos alcalino térreos (por ejemplo, MgO). Estos aceleradores inorgánicos son mezclados con el extracto que contiene el ácido alfa. Sin embargo, durante esos procesos de isomerización, los óxidos son por lo menos disueltos parcialmente y por lo tanto, después de un tiempo largo de reacción a temperatura elevada, los productos de ácidos iso alfa son obtenidos como los complejos de catión de metal alcalino térreo - isohumulato (documento de patente US 5.015.491) con una distribución de isómero de *cis* - y *trans* ácidos iso alfa de 50: 50. Con el fin de obtener los ácidos iso alfa como una fase orgánica, es requerido un paso adicional que implica la acidificación (con, por ejemplo, una solución acuosa de ácido sulfúrico) de las sales de isohumulato de metal alcalino térreo. Esto conduce a una capa de ácido iso alfa, que puede ser decantada desde la capa acuosa separada que contiene las sales de sulfato de metal alcalino térreo. Para obtener el producto comercial, se requiere un proceso de neutralización con un compuesto de potasio que da como resultado una solución acuosa de isohumulatos de potasio disueltos. Este tipo de proceso implica que los compuestos de metales alcalino térreos añadidos inicialmente no pueden ser recuperados como tales desde los productos.

En el otro método, son utilizadas las sales de metales alcalinos y/o las sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo,

las soluciones  $K_2CO_3$  y de  $MgCl_2$  (documentos de patente US 3.765.903; US 3.952.061; US 4.002.683; US 4.758.445). Son requeridas de manera general cantidades estequiométricas de cationes de metales alcalinos y altas temperaturas con el fin de convertir los ácidos alfa en ácidos iso alfa en el agua que contiene el medio de la reacción. Otra vez son necesarios, con el fin de aislar los ácidos iso alfa, una acidificación y un paso de decantación. Adicionalmente, la presencia de agua conduce a la formación de subproductos no deseados de degradación, por ejemplo, los ácidos humulínicos.

En el documento de patente US 5.370.897, una sal de metal alcalino térreo (por ejemplo,  $MgSO_4$ ) y una sal de metal alcalino ( $K_2CO_3$ ) fueron combinadas en un proceso con el fin de acelerar la isomerización del ácido alfa.

El documento de patente U.S. 5.155.276 describe la aplicación de un acelerador heterogéneo vs  $Al_2O_3$ , que requiere adicionalmente una sal de metal alcalino disuelta en por lo menos un ratio molar estequiométrico para el reactivo de ácido alfa. Aunque en este proceso es utilizado un catalizador "insoluble" que puede ser separado de la mezcla de la reacción mediante la filtración después de la reacción de isomerización, el acelerador heterogéneo no es efectivo por sí mismo y necesita un segundo acelerador disuelto. Por otra parte, son requeridos los pasos adicionales de acidificación y decantación con el fin de obtener el producto ácido iso alfa.

El documento de patente FR 2174815 divulga un proceso para la isomerización de los ácidos alfa de lúpulo utilizando preferentemente bases tales como el hidróxido de calcio o el hidróxido de magnesio.

Lo descrito más arriba demuestra claramente que los procesos de isomerización de los ácidos alfa del lúpulo conocidos en la Técnica son operaciones complejas, que comprenden el uso de los compuestos inorgánicos solubles acelerantes de la reacción y que incluyen la acidificación y la decantación con el fin de eliminar los aceleradores inorgánicos, lo que da como resultado, de esta manera, en altos niveles de productos residuales, a menudo con la formación no deseada de subproductos de degradación. Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad de unos métodos mejorados para la isomerización de los ácidos alfa de lúpulo.

#### **RESUMEN DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a un proceso para la isomerización de ácidos alfa de lúpulo a ácidos iso alfa de lúpulo que comprende el mezclado de una alimentación que contiene ácido alfa de lúpulo con por lo menos un compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo de nitrógeno, con un par solitario de electrones, con un valor de  $pK_b$  inferior a 5, en donde la concentración de los compuestos alfa-ácido en la mezcla de reacción en el inicio de la reacción de isomerización es de por lo menos un 0,5 en peso %.

Preferiblemente, dicha alimentación que contiene ácido alfa de lúpulo es un extracto de lúpulo, obtenido más preferiblemente mediante la extracción con dióxido de carbono líquido o supercrítico.

Preferiblemente, dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, es seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos, compuestos de ester derivados de un aminoácido, compuestos de amida derivados de un aminoácido, compuestos salinos derivados de un aminoácido, aminofenoles, aminoalcoholes, aminoazúcares, aminas, iminas, oximas, hidroxilaminas, amidinas, guanidinas, amidas, imidas, ureas, pirimidinas, purinas y derivados oligoméricos o poliméricos (funcionalizados) de estos compuestos; y estos compuestos son moléculas no-cíclicas (cadenas laterales de carbono alifático o insaturados), cíclicas (anillos saturados o insaturados) o heterocíclicas (anillos saturados o insaturados). Los compuestos químicos zwitteriónicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones tienen por lo menos un grupo funcional que contienen un átomo (básico) de nitrógeno con un valor de  $pK_b$  por debajo de 5, más preferiblemente por lo menos un grupo funcional que contienen un átomo (básico) de nitrógeno con un valor de  $pK_b$  por debajo de 4. Alternativamente, los compuestos químicos no zwitteriónicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones comprenden preferiblemente por lo menos un átomo de nitrógeno que está enlazado a dos o tres átomos de carbono, como por ejemplo en el caso de los grupos amino secundarios y terciarios. Dichos compuestos químicos no zwitteriónicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones tienen por lo menos un grupo funcional que contiene un átomo (básico) de nitrógeno con un valor de  $pK_b$  por debajo de 5.

En otra realización preferente de la presente invención, dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones es un compuesto presente de manera general en los productos de la cerveza y/o que ocurren naturalmente en el cuerpo humano. Más preferiblemente dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones es un alfa amino ácido con una configuración D-estereoisómero, un alfa amino ácido con una configuración L-estereoisómero, un beta amino ácido o un gamma amino ácido. Más preferiblemente, dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones es L-prolina o beta-alanina.

En otra realización preferente de la presente invención, la reacción de isomerización de ácido alfa ocurre bajo una atmósfera libre de oxígeno.

5 En otra realización preferente de la presente invención, la concentración de los compuestos de ácido alfa en el medio de reacción, es decir, después de la adición del compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones a la alimentación que contiene ácido alfa, al comienzo de la reacción de isomerización es de por lo menos 1% en peso.

10 En aún otra realización preferente de la presente invención, la reacción de isomerización de ácido alfa ocurre en condiciones libres de solvente o no acuosas. Alternativamente, la reacción de isomerización de ácido alfa de acuerdo con la presente invención, cuando el compuesto químico utilizado que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones no es un aminoácido, puede realizarse en un solvente o una mezcla de solventes. Alternativamente, si es utilizado un aminoácido, en la reacción de isomerización de ácido alfa de acuerdo con la presente invención, como el compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, la relación entre la masa de dicho aminoácido con respecto al agua en el medio de reacción es preferiblemente por lo menos 5:1. Si la reacción de isomerización se realiza en las condiciones de medio acuoso, el pH del medio de reacción para la isomerización del ácido alfa es por lo menos > 5,5, preferiblemente > 6.5, más preferiblemente > 7,0, más preferiblemente > 7,5.

En otra realización preferente de la presente invención, la reacción de isomerización de ácido alfa ocurre en una temperatura de por lo menos 278 K, más preferentemente a una temperatura entre 323 y 383 K.

25 En aún otra realización preferente de la presente invención, la reacción de isomerización de ácido alfa es realizada con una relación molar de ácido alfa en relación con el contenido de nitrógeno de dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones entre 20:1 y 1:10 en el comienzo de la reacción de isomerización.

30 Otra realización preferente proporciona un método para la isomerización de ácidos alfa de lúpulo que comprende la mezcla de un alimentación que contiene ácido alfa de lúpulo con al menos un compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones y que comprende además un paso de una hidrogenación y/o una reacción de reducción. Preferiblemente, dicha hidrogenación y/o reacción de reducción es llevada a cabo en presencia de hidrogeno con catalizadores heterogéneos basados en metal, preferiblemente catalizadores basados en metales nobles, bien en ausencia o en bien en presencia de un solvente, a una temperatura de por lo menos 278 K.

El proceso de la presente invención proporciona una composición de ácidos iso alfa de lúpulo preparada a partir de un extracto de lúpulo que comprende ácidos alfa lúpulo isomerizados y por lo menos un compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones. Preferiblemente, la relación molar de ácidos iso alfa con respecto al contenido de nitrógeno de dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones de dicha composición de ácidos iso alfa de lúpulo está entre 20:1 y 1:10. Más preferiblemente, dicha composición de ácidos iso alfa de lúpulo consta de compuestos de ácidos iso alfa y L-prolina con una relación molar de ácidos iso alfa con respecto a L-Prolina que está entre 3:1 y 1:3. Dicha composición de ácidos iso alfa de acuerdo con la presente invención puede incluir compuestos de ácidos iso alfa de lúpulo que son parcial o totalmente reducidos y/o hidrogenados.

Además, la presente invención se refiere a la utilización de una composición de ácidos iso alfa lúpulo preparada de acuerdo con la presente invención en aplicaciones de alimento, bebida o cerveza, particularmente como una formulación que proporcione el amargor para la cerveza y los productos para bebida. También, dicha composición de los ácidos iso alfa de lúpulo, preparada de acuerdo con la presente invención puede ser utilizada como la alimentación para los procesos de hidrogenación y/o de reducción con la finalidad de conseguir los ácidos iso alfa parcialmente o totalmente hidrogenados o reducidos.

#### 55 **DESCRIPCIÓN DETALLADA**

Con el fin de que los términos utilizados a lo largo de la descripción tengan un significado claro y consistente, se proporcionan las siguientes definiciones:

60 Un "par solitario de electrones " es un par de electrones de valencia sin vinculación o no compartidos con otros átomos.

Un "amino ácido" es una molécula que contiene un grupo amino, un grupo de ácido carboxílico y una cadena (lateral) que varía entre diferentes amino ácidos. En un alfa amino ácido, el grupo amino se une al átomo de carbono inmediatamente adyacente al grupo ácido carboxílico (el carbono alfa). Los distintos alfa amino ácidos difieren en el tipo de cadena lateral unido a su carbono alfa y pueden variar en tamaño desde solamente un átomo de hidrógeno en la glicina a un gran grupo heterocíclico en el triptófano. Existen otros

tipos de amino ácidos cuando el grupo amino está unido a un átomo de carbono diferente; por ejemplo, en un beta amino ácido (tal y como por ejemplo, en beta alanina) el grupo amino está en la posición beta desde el grupo ácido carboxílico, mientras que en un gamma amino ácido (tal y como por ejemplo, en el ácido gamma amino butírico) el átomo de carbono al que se une el grupo amino está separado del grupo de ácido carboxílico por otros dos átomos de carbono.

En el contexto de la presente invención, el término "ácido alfa" incluye cualquier compuesto de ácido alfa presente de manera natural en el lúpulo o en un extracto de lúpulo, tal como la humulona, adhumulona, cohumulona, posthumulona y prehumulona y así como también como un derivado hidrogenado y/o reducido de los mismos, incluyendo un compuesto de ácido alfa dihidro- y tetrahidro y, preferiblemente un ácido alfa tetrahidro-. Asimismo, en el contexto de la presente invención, el término "ácido iso alfa" incluye cualquier compuesto que sea un compuesto ácido alfa isomerizado de lúpulo, tal y como la isohumulona, iso-adhumulona, iso-cohumulona, iso-posthumulone y iso-prehumulona, así como un derivado hidrogenado y/o reducido de los mismos, incluyendo un ácido iso alfa dihidro-, un ácido iso alfa tetrahidro- y un compuesto de ácido iso alfa hexahidro-.

La presente invención proporciona un proceso mejorado para la isomerización de los ácidos alfa de lúpulo (o de ácidos alfa hidrogenados (parcialmente), particularmente ácidos alfa tetrahidro-) a ácidos iso alfa (o de ácidos iso alfa hidrogenados (parcialmente), particularmente ácidos iso alfa tetrahidro-) utilizando un compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones tal y como se define en la reivindicación 1. Sin estar vinculada en teoría, la isomerización de ácidos alfa de lúpulo a ácidos iso alfa es catalizada mediante la adición de estos compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones (o una mezcla de los mismos) a la alimentación que contiene el ácido alfa de lúpulo.

De esta manera, un objetivo de la presente invención se refiere a un método para la isomerización de los ácidos alfa de lúpulo (o de ácidos alfa hidrogenados (parcialmente)) que comprende contactar o mezclar una alimentación que contiene ácido alfa, preferiblemente un extracto de lúpulo y un compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones (o mezclas de tales compuestos), bien en ausencia o bien en presencia de un solvente, preferiblemente a una temperatura de reacción de por lo menos 278 K y preferiblemente en ausencia de oxígeno, tal como se define en la reivindicación 1

En el contexto de la presente invención, la alimentación que contiene los ácidos alfa, preferiblemente un extracto de lúpulo, siendo obtenido dicho extracto de lúpulo preferiblemente mediante la extracción por medio de dióxido de carbono líquido o supercrítico. La alimentación que contiene los ácidos alfa puede ser una alimentación de ácidos alfa puros de lúpulo o un extracto de lúpulo enriquecido con ácidos alfa de lúpulo o una mezcla de ácidos alfa de lúpulo y ácidos beta de lúpulo o una mezcla de ácidos alfa de lúpulo, ácidos beta de lúpulo y aceites de lúpulo o una mezcla de ácidos alfa de lúpulo, ácidos beta de lúpulo, aceites de lúpulo y resinas duras de lúpulo o un extracto de lúpulo o un extracto de lúpulo de dióxido de carbono. La alimentación que contiene ácido alfa también pueden ser los pellets de lúpulo o los lúpulos en polvo.

En un proceso de acuerdo con la invención, puede hacerse uso de una alimentación que contiene ácido alfa que contiene (de manera natural) un compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, como puede ser el caso si se utiliza el lúpulo en polvo o los pellets de lúpulo como la alimentación que contiene el ácido alfa. Por otra parte, en un extracto de lúpulo de dióxido de carbono, el contenido de, por ejemplo, los alfa amino ácidos que ocurren de forma natural con la configuración L-estereoisómero es muy bajo debido a que los amino ácidos (y también los oligopéptidos y los polipéptidos) son prácticamente insolubles en dióxido de carbono denso y de esta manera no son extraídos durante el proceso de la extracción ácida de lúpulo. Sin embargo, típicamente, es añadido dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, a la alimentación que contiene el ácido alfa de lúpulo, adicionalmente a uno o más de dichos compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones que pueden estar ya presentes de forma natural.

El compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones

En el contexto de la presente invención, un adecuado compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, puede ser, pero no está limitado a un amino ácido, un amino fenol, un amino alcohol, un amino azúcar, una amina, una imina, una oxima, una amida, una imida, urea, hidroxilamina, amidina, guanidina, purina, pirimidina o un derivado (funcionalizado) de los mismos o también puede ser un compuesto oligomérico o polimérico (por ejemplo, un oligopéptido o polipéptido/proteína) que contienen por lo menos un átomo de nitrógeno (básico) que contiene un par solitario de electrones. Estructuralmente dicho compuesto pueden ser moléculas no cíclicas (cadenas laterales de carbono insaturadas o alifáticas), cíclicas (anillos saturados o insaturados) o heterocíclicas (anillos saturados o insaturados).

- 5 En una realización preferente dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, puede existir como un zwitterión (tales como, los amino ácidos, por ejemplo, los alfa amino ácidos con la configuración L-estereoisómero o los beta amino ácidos como la beta alanina). Dicho compuesto químico zwitteriónico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, comprende, de esta manera, aparte de otros grupos funcionales, por lo menos la combinación de un ácido (tal como un grupo de ácido carboxílico) y un centro básico (grupo amino).
- 10 Un preferente compuesto químico zwitteriónico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, es un amino ácido con sólo un átomo de nitrógeno (básico) con un par solitario de electrones (p. ej., la glicina, la L-prolina y la beta alanina), más preferiblemente un alfa amino ácido, más preferiblemente los L-estereoisómeros de los mismos, con una cadena lateral no polar (por ejemplo L-prolina) o con una cadena lateral polar, no cargada (por ejemplo L-treonina).
- 15 Otro preferente compuesto químico zwitteriónico que contiene carbono de acuerdo con la presente invención es un amino ácido, más preferiblemente un alfa amino ácido, más preferentemente los L-estereoisómeros de los mismos, con al menos dos átomos (básicos) de nitrógeno con un par solitario de electrones (por ejemplo, el L-triptófano).
- 20 Los compuestos químicos zwitteriónicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo de nitrógeno (básico) con un par solitario de electrones tienen al menos un grupo funcional que contiene un átomo (básico) de nitrógeno con un valor de pKb por debajo de 5 (por ejemplo L-alanina), más preferiblemente por lo menos un grupo funcional que contiene un átomo (básico) de nitrógeno con un valor de pKb por debajo de 4 (por ejemplo L-prolina). Los valores de pKb se definen como las constantes de disociación en una solución acuosa en condiciones estándar; tal tipo de información puede, por ejemplo, encontrarse en el CRC Handbook of Chemistry and Physics y otras publicaciones de referencia.
- 25 En otra realización preferente, dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones no puede existir como un zwitterion. Preferiblemente, dichos compuestos químicos no zwitteriónicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo de nitrógeno (básico) con un par solitario de electrones, comprenden por lo menos un átomo de nitrógeno que está enlazado a dos o tres átomos de carbono, como, por ejemplo, en el caso de los grupos amino secundarios y terciarios. Sin estar limitado por la teoría, la reactividad del grupo amino en tales compuestos que comprenden un grupo amino secundario y/o un grupo amino terciario está equilibrada por el obstáculo estérico de las cadenas que contienen carbono vinculadas a dicho grupo amino. Dichos compuestos químicos no zwitteriónicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno con un par solitario de electrones que tiene por lo menos un grupo funcional que contiene un átomo (básico) de nitrógeno con un valor de pKb por debajo de 5 (por ejemplo, la piperidina).
- 30 En una realización preferente de la presente invención, dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, es un compuesto seguro que tiene el status GRAS (**G**enerally **R**ecognized **A**s **S**afe - Generalmente reconocido como seguro) y/o es un compuesto que ocurre de forma natural en el cuerpo humano o que está generalmente presente en las bebidas, especialmente en los productos de la cerveza. Tales compuestos químicos preferentes que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, incluyen entre otros, los amino ácidos naturales, por ejemplo, los (alfa) amino ácidos tales como la glicina, la L-Prolina, la beta alanina, el ácido gamma amino butírico, la ornitina, etc. Más preferiblemente, dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, es un alfa amino ácido, más preferiblemente con la configuración de L-estereoisómero, más en particular seleccionado del grupo consistente en L-alanina, L-valina, L-leucina, L-isoleucina, L-fenil alanina, L-triptófano, L-metionina, L-prolina, ácido L-aspártico, ácido L-glutámico, L-glutamina, L-serina, L-treonina, L-cisteína, L-tirosina, L-asparagina, L-histidina, L-lisina, L-arginina y L-selenocisteína. Más preferiblemente, dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones es la L-prolina.
- 40
- 45
- 50
- 55 Ventajosamente, como estos compuestos se producen de forma natural, particularmente los compuestos alfa amino ácidos con la configuración L-estereoisómero, están presentes en la cerveza y en las bebidas, dichos compuestos no deben ser separados de la fase de producto ácido iso alfa obtenida después del proceso de isomerización pues como estos compuestos ocurren de manera natural, en particular los L-aminoácidos, son por tanto compatibles con la cerveza.
- 60
- 65 En consecuencia, el producto de ácido iso alfa, obtenido al realizar el método de acuerdo con la presente invención en donde uno o más compuestos que se producen de forma natural (tales como los (alfa) amino ácidos que ocurren de manera natural, por ejemplo los L-amino ácidos (por ejemplo, la L-prolina)) son utilizados como compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, para la reacción de isomerización del ácido alfa, pueden ser aplicados como tales o alternativamente diluidos en un solvente compatible con alimentos o cerveza (por ejemplo agua o etanol), en

- 5 aplicaciones de alimentos y bebidas, especialmente para las cervezas, especialmente como una formulación que proporcione el amargor, sin necesidad de purificación previa adicional antes de la utilización. Alternativamente, los productos de ácidos iso alfa pueden ser separados (parcialmente) de los compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones por medio de técnicas de separación tales como el lavado, la extracción, etc.
- 10 En otra realización preferente de la presente invención, dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones es un amino ácido del tipo ácido alfa amino con una configuración de D-estereoisómero, más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en la D-alanina, la D-valina, la D-leucina, la D-isoleucina, la D-fenil alanina, el D-triptófano, la D-metionina, la D-prolina, el ácido D-aspartico, el ácido D-glutámico, la D-glutamina, la D-serina, la D-treonina, la D-cisteína, la D-tirosina, la D-asparagina, la D-histidina D-lisina, la D arginina y la D-selenocisteína.
- 15 En otra realización preferente de la presente invención, dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones. es un amino ácido con el grupo amino no en la posición alfa del grupo ácido carboxílico, incluyendo pero no limitándose a un amino ácido del tipo beta tal como la beta alanina, etc., o un amino ácido del tipo gamma amino ácido tal como el ácido gamma amino butírico.
- 20 En otra realización preferente de la presente invención dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, es un compuesto ester derivado de un amino ácido compuesto por ejemplo, de un compuesto ester formado por la reacción de L- ó D-amino ácidos con etanol (por ejemplo L-prolina etil ester) o formado por la reacción de beta alanina con etanol, etc.
- 25 En otra realización preferente de la presente invención dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones es un compuesto amida derivado de un amino ácido, por ejemplo, los compuestos amida formados por la reacción de L- ó D-amino ácidos con compuestos de aminas (por ejemplo, L-prolinamida), etc.
- 30 En otra realización preferente de la presente invención dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, es un compuesto salino derivado de amino ácidos, por ejemplo el glutamato mono sódico, el glutamato mono potásico, etc.
- 35 En otra realización preferente de la presente invención dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones es un amino alcohol (es decir, un compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones y por lo menos un grupo alcohol, aparte de otros grupos funcionales), por ejemplo el L-prolinol, esfingosina y sus derivados (esfingolípidos), tris(hidroxi metil) amino metano, trietanolamina, etc.
- 40 En otra realización preferente de la presente invención dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, es un amino azúcar o sus derivados, por ejemplo la meglumina, la glucosamina (y los derivados poliméricos de la misma como chitosan), de riboflavina (vitamina B2) y nucleósidos.
- 45 En otra realización preferente de la presente invención dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, es un oligomero o polímero que contiene nitrógeno, por ejemplo oligopéptidos, polipéptidos, glicoproteínas, melanoidinas, polivinilpirrolidona, polietilenoimina, etc.
- 50 En otra realización preferente de la presente invención dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, está seleccionado de aminas, hidroxilaminas, ureas, purinas, pirimidinas, azoles, iminas, oximas, amidas, imidas, amidinas, guanidinas. Estos compuestos pueden ser no cíclicos (cadenas laterales de carbono insaturadas o alifáticas) o cíclicos (anillos saturados o insaturados) o heterocíclicos (anillos saturados o insaturados). Los ejemplos son piperidina, pirrolidina, piperazina, pirimidina(s), (imid) azole(s), purina(s), picolinas, lutidinas, etc. y sus derivados.
- 55 En otra realización preferente de la presente invención, la reacción de isomerización de ácido alfa es catalizada mediante la adición de las mezclas de los más arriba descritos compuesto (s) químico que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones.
- 60 Debe ser entendido que esta lista no es limitativa y todos los compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, pueden utilizarse dentro de la presente invención. En particular, puede ser utilizada cualquier combinación o mezcla de los
- 65

más arriba descritos compuesto (s) químico que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones.

#### Condiciones de la reacción de isomerización de ácido alfa

5 Preferiblemente, un proceso de isomerización de ácido alfa de lúpulo de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo en niveles de oxígeno en la atmósfera por encima de la mezcla de reacción inferiores al 5%, 4%, 3%, 2% o 1%. Más preferiblemente, durante un proceso de isomerización de ácido alfa de lúpulo de acuerdo con la presente invención una atmósfera libre de oxígeno o inerte es mantenida por encima de la mezcla de reacción. Pueden ser creadas adecuadas atmósferas inertes o libres de oxígeno mediante el uso de gases tales como el helio, el argón, el nitrógeno o el dióxido de carbono o trabajando bajo vacío.

10 La reacción de isomerización de acuerdo con la presente invención puede ser realizada en condiciones libres de solvente o en la presencia de un solvente o mezcla de solventes.

15 En una realización preferente del método de acuerdo con la presente invención, la isomerización de alfa utilizando el más arriba descrito compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, se realiza en condiciones libres de solvente, tal como en el caso cuando se mezcla el más arriba descrito compuesto químico que contiene carbono con un extracto de lúpulo obtenido por la extracción mediante dióxido de carbono líquido o supercrítico o en condiciones no-acuosas cuando se realiza en presencia de un solvente o una mezcla de solventes.

20 Alternativamente, la isomerización de los ácidos alfa de acuerdo con la presente invención, se puede realizar en la presencia de un solvente protico (por ejemplo con grupos hidroxilo), incluyendo H<sub>2</sub>O, EtOH, etc. o mezclas de los mismos. Si la reacción de isomerización se realiza en condiciones acuosas, el pH del medio de reacción para la isomerización del ácido alfa es por lo menos > 5,5 preferiblemente > 6,5, más preferiblemente > 7,0, más preferiblemente > 7,5. De esta manera, es entendido que un método de isomerización de los ácidos alfa de lúpulo de acuerdo con la presente invención ocurre típicamente bajo condiciones diferentes de la etapa de ebullición del mosto del proceso de elaboración de la cerveza, con un pH típico de alrededor de 5,2.

30 La isomerización del ácido alfa de acuerdo con la presente invención usando un compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, es realizada en mezclas de reacción, que pueden estar libres de solventes o pueden incluir uno o más solventes, con un contenido de ácido alfa de por lo menos un 0,5% en peso, 1 % en peso ó 2% de peso en el inicio de la reacción de isomerización. A menor contenido de ácido alfa, como, por ejemplo, en la etapa de ebullición del mosto del proceso de elaboración de la cerveza, con un contenido típicamente en ácido alfa por debajo de 0,01% en peso, el rendimiento de ácidos iso alfa en la isomerización del ácido alfa por medio un compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales la ausencia de un compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno. Esto fue experimentalmente verificado usando piridina, informándose que estaba presente en las cervezas, como el compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, en proporción equimolar a los ácidos alfa en el inicio de la reacción de isomerización, bajo las condiciones estándar de isomerización de ácido alfa aparte de la dilución en H<sub>2</sub>O (pH = 5), tal y como está descrito en el Ejemplo 6.

45 La isomerización del ácido alfa de acuerdo con la presente invención con un compuesto químico zwitteriónico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones (tal como L-Prolina, beta-alanina, etc.) es realizada preferiblemente en ausencia de H<sub>2</sub>O en la mezcla de reacción o con un bajo contenido de H<sub>2</sub>O en la mezcla de reacción. Más preferiblemente, la relación entre la masa del compuesto químico zwitteriónico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario con respecto a H<sub>2</sub>O en la mezcla de reacción es por lo menos de 3:1, 5:1, 7:1 o 10:1. En el caso de un alto nivel de H<sub>2</sub>O en la mezcla de reacción versus el nivel de compuesto químico zwitteriónico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario, como por ejemplo, en la etapa de la ebullición del mosto del proceso de elaboración de la cerveza, el rendimiento observado de ácidos iso alfa era el mismo que un experimento de control en la ausencia de un compuesto químico zwitteriónico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario (véase también el Ejemplo 6).

60 Preferiblemente, la reacción de isomerización de ácido alfa de acuerdo con la presente invención es permitida para continuar por un tiempo suficiente para conseguir más del 50%, 60%, 70% o 80% de conversión de los ácido alfa reactantes, más preferiblemente por lo menos el 90% de conversión de los ácido alfa reactantes, con preferencia de más del 90% de selectividad a productos de ácido iso alfa. Tal y como puede ser entendido por una persona de conocimiento normal en la Técnica, la duración de la reacción para obtener por lo menos un 50%, 60%, 70%, 80% ó 90% de rendimiento de ácidos iso alfa, dada una específica alimentación que contiene ácido alfa (con una composición específica y contenido ácido alfa), es, entre otras cosas, dependiente del compuesto químico usado que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, sobre el ratio de sustrato aplicado a dicho compuesto químico que contiene carbono con uno

o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones y en las condiciones de proceso aplicadas tales como la temperatura de reacción y la presencia o ausencia de solventes o de mezclas de solventes.

5 En otra realización preferente del método de la presente invención, la isomerización del ácido alfa es realizada con una relación molar del ácido alfa con respecto al contenido de nitrógeno del compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, entre 20:1 y 1:10, preferiblemente entre 10:1 y 1:5 ó entre 5:1 y 1:5, más preferiblemente entre 3:1 y 1:3 ó entre 2:1 y 1:2 en el comienzo de la reacción de isomerización.

10 La isomerización de los ácidos alfa de lúpulo a ácidos iso alfa, de acuerdo con la presente invención, es realizada a una temperatura de reacción de por lo menos 278 K. Preferiblemente, la isomerización del ácido alfa es realizada en una temperatura de reacción en la gama de 293 K a 388 K, más preferiblemente en la gama de 323 K a 383 K, más preferentemente en la gama de 353 K a 378 K.

15 La isomerización del ácido alfa de lúpulo, de acuerdo con la presente invención, es realizada preferiblemente con duraciones de la reacción en la gama de 0,1 a 48 horas, más preferiblemente en la gama de 0,5 a 24 horas, más preferiblemente en la gama de 1 a 12 horas.

20 Después de obtener la suficiente/conversión que se pretendía del reactivo ácido alfa (por ejemplo, en el caso de isomerización de ácido alfa en condiciones libres de solvente), la concentración del compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, en la fase que contiene el producto ácido iso alfa puede reducirse o pueden ser separados los productos de ácido iso alfa, a través de las técnicas de separación tales como la extracción, el lavado o de técnicas más  
25 avanzadas de separación conocidas en la Técnica.

En otra realización preferente del método de la presente invención los compuesto (s) químico (s) que contiene (n) carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, compatible con la cerveza, en particular aquellos que generalmente están presentes en productos de  
30 cerveza y/o que ocurren de forma natural en el cuerpo humano, tales como los amino ácidos, especialmente la beta alanina o los alfa amino ácidos con la configuración L-estereoisómero, tal como la L-Prolina, no son retirados de la fase de producto de ácidos iso alfa después de la reacción de isomerización.

35 Se entiende que la reacción de isomerización de acuerdo con la presente invención puede ser seguida o precedida por una reacción de hidrogenación y/o reducción o realizada sustancialmente simultáneamente con una reacción de hidrogenación y/o de reducción, con el fin de formar ácido iso alfa dihidro-, tetrahidro- y/o hexahidro-.

40 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un método para la preparación de productos derivados (hidrogenados y/o reducidos) de ácidos iso alfa desde ácidos alfa de lúpulo que comprende el paso de la mezcla de una alimentación que contiene ácido alfa de lúpulo y un compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, (o una mezcla de dichos compuestos), actuando, en ausencia o en la presencia de un solvente y preferiblemente en ausencia de oxígeno y, que comprende opcionalmente, además el paso de una reacción de hidrogenación y/o de reducción mediante la realización de una reacción de hidrogenación y/o reacción de reducción de los ácidos alfa y/o de los  
45 ácidos iso alfa.

Dichas reacciones de hidrogenación y/o de reducción pueden ser cualquier proceso que da como resultado la formación de ácidos iso alfa dihidro-, tetrahidro- y/o hexahidro-. En la Técnica son bien conocidos muchos procesos de hidrogenación y/o de reducción. Por ejemplo, todos los procesos de reducción conocidos en la Técnica para la  
50 producción de ácidos iso alfa dihidro- (o ácidos iso alfa hexahidro- a través de un intermedio de ácido iso alfa tetrahidro-) utilizan una reducción mediada por hidruro de boro de ácidos iso alfa o derivados de los mismos (Documentos de patente US 3.558.326; US 4.324.810). Los procesos de hidrogenación para producir ácidos iso alfa tetrahidro- (o ácidos iso alfa hexahidro- a través de un intermedio de ácido iso alfa dihidro-) se llevan a cabo en la presencia de H<sub>2</sub> con catalizadores heterogéneos de metales nobles, generalmente basados en el Pd (Documentos de patente US 5.013.571; US 5.600.012). En una realización preferente dichos procesos de hidrogenación se llevan a cabo en presencia de H<sub>2</sub> con catalizadores basados en metales, tales como basados en metales (nobles). Estos procesos de hidrogenación son llevados a cabo en presencia de H<sub>2</sub> con catalizadores basados en, por ejemplo, Ag, Au, Co, Cu, Ir, Ni, Pd, Pt, Rh, Ru, etc.

60 En una realización preferente, la combinación de la isomerización del ácido alfa con una reacción de hidrogenación produce como resultado la formación de ácidos iso alfa hexahidro-, pero no requiere una reacción de reducción adicional, tal como una reducción de hidruro de boro alcalino metálica. De esta forma, presente la invención también se refiere a un método para la derivación de los ácidos alfa que comprende los pasos de

65 (i) mezclar una alimentación que contiene ácido alfa, preferiblemente un extracto de lúpulo y un compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de

nitrógeno, con un par solitario de electrones (o mezclas de tales compuestos) ya sea en ausencia o en presencia de un solvente y preferentemente en ausencia de oxígeno y

(ii) contactar los ácidos iso alfa obtenidos y un catalizador heterogéneo que contiene rutenio, ya sea en la ausencia o en la presencia de un solvente y manteniendo esta mezcla bajo una atmósfera que contiene hidrógeno (bien hidrogeno gas puro o hidrógeno diluido con otro gas, tal como un gas inerte como nitrógeno, helio, argón o anhídrido carbónico o una mezcla de los mismos) a una temperatura de por lo menos 278 K.

Ventajosamente, como resultado de la reacción de isomerización de la presente invención, son obtenidos ácidos iso alfa que son ricos en ácido *cis*- iso alfa, que son más estables químicamente que los ácidos *trans* iso alfa. La invención permite obtener ácidos iso alfa con un ratio de *cis*: *trans* que es preferiblemente igual o superior a 65: 35, más preferiblemente que es igual a o más alta que 70: 30 y más preferiblemente que es igual a o más alta que 75:25.

De esta forma, la presente invención se refiere a un método para la producción de una composición de ácido iso alfa, con un ratio *cis*:*trans* de preferiblemente por lo menos 65: 35, más preferiblemente por lo menos 70: 30 o más preferiblemente por lo menos 75:25, que comprende los pasos de (i) mezclar una alimentación que contiene ácido alfa y un compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones (o una mezcla de dichos compuestos), bien en la ausencia o en la presencia de un solvente adecuado y preferiblemente en ausencia de oxígeno y (ii) someter dicha mezcla de reacción a una temperatura de por lo menos 278 K.

Ventajosamente, la reacción de isomerización de ácido alfa, de acuerdo con la presente invención, puede ser llevada a cabo sin, y no requiere la adición de compuestos inorgánicos tales como los aceleradores de isomerización, tales como los compuestos solubles de metales alcalinos o metales alcalino térreos, tales como aquellos utilizados en las reacciones de isomerización conocidas en la Técnica. Específicamente, no es necesario utilizar los adicionales hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de magnesio o bicarbonato de calcio. Una vez más, debe entenderse que esta lista no es limitativa.

El proceso de isomerización de ácido alfa de acuerdo con la presente invención puede llevarse a cabo en un reactor por lotes en el cual el compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones (o una combinación de dichos compuestos) y una alimentación que contiene ácido alfa son cargados en el recipiente de la reacción en el inicio del proceso. También es posible utilizar otros procedimientos y diseños de reactor (por ejemplo, también para los procesos de modo continuo) que son generalmente conocidos por las personas especializadas en los procesos químicos.

#### La composición de ácido iso alfa

Un segundo objetivo de la presente invención proporciona una composición de ácidos iso alfa obtenible por los métodos de acuerdo con la presente invención, en donde dicha composición de ácidos iso alfa consta de compuestos de ácidos iso alfa con un ratio *cis*: *trans* de preferiblemente por lo menos 65: 35, más preferiblemente de por lo menos 70: 30 o más preferiblemente de por lo menos 75:25.

En una realización preferente dicha composición de ácido iso alfa, preferiblemente preparado a partir de un extracto de lúpulo, comprende uno o más compuestos de ácidos iso alfa (hidrogenados o no y/o reducidos o no) y uno o más compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones. Preferiblemente, dicha composición de ácidos iso alfa es una composición líquida de ácidos iso alfa. Dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, puede ser cualquiera de los más arriba descritos compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, pero preferiblemente dicho compuesto que contiene carbono es un compuesto seguro con estatus GRAS y/o es un compuesto que ocurre de manera natural en el cuerpo humano o que está generalmente presente en las bebidas, particularmente en los productos de cerveza, tales como los amino ácidos que ocurren de forma natural, en particular los alfa amino ácidos con una configuración L-estereoisómero.

Preferiblemente, en dicha composición de ácidos iso alfa el ratio molar de los ácidos iso alfa del amino ácido con respecto al nitrógeno contenido de un amino ácido o de otro compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, está entre 20:1 y 1:10, preferiblemente entre 10:1 y 1:5 ó entre 5:1 y 1:5, más preferiblemente entre 3:1 y 1:3 ó entre 2:1 y 1:2. En una realización preferente, dicha composición de ácido iso alfa se compone de uno o más compuestos de ácidos iso alfa (hidrogenados o no y/o reducidos o no) y un amino ácido con una relación molar de ácidos iso alfa con respecto a dicho amino ácido entre 3:1 y 1:3, más preferiblemente entre 2:1 y 1:2. Preferiblemente dicho amino ácido es L-prolina o beta alanina.

La composición de los ácidos iso alfa, de acuerdo con la presente invención, se puede utilizar como un proceso de hidrogenación y / o un proceso de reducción con el fin de obtener los ácidos iso alfa hidrogenados o reducidos, tales como los ácidos iso alfa dihidro-, los ácidos iso alfa tetrahidro, los ácidos iso alfa hexahidro, etc.. Por otra parte, los productos de los ácidos iso alfa pueden ser separados de la composición de los ácidos iso alfa, de acuerdo con la presente invención, por medio de técnicas de separación tales como lavado, extracción o procedimientos más avanzados, etc. y, en consecuencia, utilizados como la alimentación para los procesos de hidrogenación y/o de reducción con el fin de obtener los compuestos de ácidos iso alfa.

En una realización preferente, dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, de acuerdo con la presente invención, no es separado de los ácidos iso alfa de dicha composición antes de la reacción de hidrogenación y reducción.

De esta manera, la presente invención también se refiere a una composición de ácidos iso alfa que se puede obtener por los métodos de acuerdo con la presente invención, en donde dicha composición de ácidos iso alfa consta de compuestos ácidos iso alfa con un ratio *cis:trans* (de los isómeros de ácidos iso alfa y/o compuestos de ácido iso alfa hidrogenados o reducidos) preferiblemente de por lo menos de 65:35, más preferiblemente por lo menos 70: 30. En una realización preferente dicha composición de los ácidos iso alfa consta de los compuestos de ácidos iso alfa y/o los compuestos de ácidos iso alfa hidrogenados y/o reducidos, tales como los ácidos iso alfa dihidro-, ácidos iso alfa tetrahidro- y/ó ácidos iso alfa hexahidro-.

En una realización preferente dicha composición de ácidos iso alfa consta de uno o más compuestos de ácidos iso alfa (hidrogenados o no y/o reducidos o no) y uno o más de los compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones. Dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, puede ser cualquiera de los más arriba descritos compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones. En una realización preferente, dicha composición de los ácidos iso alfa consta de uno o más de los compuestos de ácido iso alfa derivados de los productos de lúpulo (hidrogenados o no y/o reducidos o no) y uno o más de los compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, que se producen de manera natural en el cuerpo humano y que generalmente se presentan en los productos de la cerveza, tales como los amino ácidos que ocurren de manera natural, particularmente los alfa amino ácidos con la configuración de L-estereoisómero, tal como la L-prolina.

Alternativamente, los productos de los ácidos iso alfa (hidrogenados o no y/o reducidos o no) pueden ser separados de la composición de los ácidos iso alfa, de acuerdo con la presente invención. por medio de las técnicas de separación tales como lavado, extracción o procedimientos más avanzados, etc.

Dicha composición de los ácidos iso alfa (que comprende uno o más compuestos de ácidos iso alfa (hidrogenado o no y/o reducidos o no) de acuerdo con la presente invención, puede ser utilizada como tal o diluida en un solvente compatible con los alimentos o en un solvente compatible con las bebidas, preferiblemente un solvente compatible con la cerveza, como la formulación que proporciona el amargor para las cervezas. En una realización preferente, el compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, de acuerdo con la presente invención, no está separado de los compuestos de ácido iso alfa (hidrogenados o no y/o reducidos o no).

A continuación serán explicados los detalles de la invención haciendo referencia a los Ejemplos:

*Ejemplo 1. Isomerización de ácidos alfa, libre de solventes (alimentación que contiene ácidos alfa y ácidos iso alfa ) con compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario a 363 K*

Todos los experimentos de la isomerización libre de solventes, se realizaron por triplicado para la fiabilidad estadística. La composición inicial de la alimentación de ácido alfa fue: 94,1% de ácidos alfa y 5,9% de ácidos iso alfa. Las diferentes cantidades de los compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones fueron añadidas a 0,36 g de alimentación con ácido alfa (reactivo de ácido alfa= $10^{-3}$  mol). A continuación, la mezcla de la reacción fue agitada y calentada a 363 k durante 6 h. Todos los recipientes de reacción fueron presurizados con gas nitrógeno de 0,2 MPa.

Los análisis de las muestras se realizaron por medio de un dispositivo HPLC equipado con una bomba binaria, desgasificador de vacío, muestreador automático, termostato de columna y detector de selección de diodo. Fueron utilizadas en serie dos columnas Zorbax C18 Extend (150 mm de longitud x 4,6 mm de diámetro interno, llenas con partículas de 5  $\mu$ m). La fase móvil consistió en 5 mM de acetato de amonio en etanol al 20% (v/v) ajustado a un pH de 9,95 con amoníaco (solvente A) y una mezcla compuesta por un 60% de acetonitrilo (60%) y un 40% de etanol

(v/v) (solvente B). El ratio de flujo fue establecido en 0,4 mL/min y la elución del gradiente de solvente fue realizada: 0 - 12 min: 0 - 16% de B, 12-14 min: 16 -25% de B, 14-44 min: 25-40% de B, 44-54 min: 40 - 60% de B, 54-64 min: 60 - 90% de B, 64-70 min: 90-100% de B. La temperatura de la columna fue mantenida a 308 K. Fueron inyectados 100 µL volúmenes de muestras filtradas. La detección de UV fue realizada a 256 nm para los productos ácidos iso alfa y a 330 nm para los sustratos de ácido alfa. Las muestras de los experimentos de isomerización libre de solventes fueron analizadas después de la adición de 1 mL de etanol.

**Tabla 1.** Isomerización de ácidos alfa, libre de solventes (alimentación que contiene ácidos alfa y ácidos iso alfa ) con compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario a 363 K

	Compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen nitrógeno (básico)	Peso del compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen nitrógeno (básico)	Rendimiento de ácidos iso alfa
entrada 1	Piridina (ref)	0,079 g	13,4 %
entrada 2	2-metil-piridina (ref)	0,093 g	14,2 %
entrada 3	2,6-dimetil-piridina (ref)	0,107 g	13,9 %
entrada 4	piperidina	0,085 g	18,1 %
entrada 5	pirrol	0,067 g	10,5 %
entrada 6	pirrolidina	0,071 g	24,6 %
entrada 7	Purina (ref)	0,120 g	9,9 %
entrada 8	/	/	7,6 %

Condiciones de la reacción: Ratio molar reactivo:(compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario) = 1; Reactivo 0,36 g; 363 K; 6 h.

A una temperatura de la reacción de 363 K, fueron convertidos 0,36 g de ácidos alfa con 0,079 g de piridina (ratio molar reactivo: piridina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 13,4% después de 6 h (Tabla 1, entrada 1). En el experimento de control sin adición de un compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario, fue obtenido un rendimiento de ácidos iso alfa de 7,6% bajo las mismas condiciones de reacción (Tabla 1, entrada 8). Bajo las mismas condiciones de reacción, 0,093 g de 2-metil-piridina (ratio molar reactivo: 2-metil-piridina = 1) dio como resultado un rendimiento de ácidos iso alfa de 14,2% (Tabla 1, entrada 2). Bajo las mismas condiciones de reacción, 0,107 g de 2,6-dimetil-piridina (ratio molar reactivo: 2, 6-dimetil-piridina = 1) dio como resultado un rendimiento de ácidos iso alfa de 13,9% (Tabla 1, entrada 3). En las mismas condiciones de reacción, 0,085 g de piperidina (ratio molar reactivo: piperidina = 1) dio como resultado un rendimiento de ácidos iso alfa de 18,1% (Tabla 1, entrada 4). Bajo las mismas condiciones de reacción, 0,067 g de pirrol (ratio molar reactivo: pirrol = 1) dio como resultado un rendimiento de ácidos iso alfa de 10,5% (Tabla 1, entrada 5). Bajo las mismas condiciones de reacción, 0,071 g de pirrolidina (ratio molar reactivo: pirrolidina = 1) dio como resultado un rendimiento de ácidos iso alfa de 24,6% (Tabla 1, entrada 6). En las mismas condiciones de reacción, 0,120 g de purina (ratio molar reactivo: purinas = 1) dio como resultado un rendimiento de ácidos iso alfa de 9,9% (Tabla 1, entrada 7).

Ejemplo 2. Isomerización de ácidos alfa, libre de solventes. (alimentación con ácidos alfa: extracto enriquecido en ácidos alfa) con compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario a 363 K

Todos los experimentos de la isomerización libre de solventes, se realizaron por triplicado para la fiabilidad estadística. La composición inicial de la alimentación de ácido alfa fue: 79,7% de ácidos alfa, 1,9% de ácidos iso alfa y ácidos beta 1,5%. Las diferentes cantidades de los compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, fueron añadidas a 0,45 g de alimentación con ácidos alfa (reactivo ácido alfa = 0,36 g ó reactivo ácido alfa =  $10^{-3}$  mol). A continuación, la mezcla de la reacción fue agitada y calentada a 363 K durante 6 h. Todos los recipientes de reacción fueron presurizados con gas nitrógeno de 0,2 MPa.

Los análisis de las muestras fueron realizados tal y como está descrito en el Ejemplo 1.

5 A una temperatura de la reacción de 363 K, fueron convertidos 0,36 g de ácidos alfa con 0,079 g de piridina (ratio molar reactivo: piridina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 19,2% después de 6 h (Tabla 2, entrada 1). En el experimento de control sin la adición de un compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario, fue obtenido un rendimiento de ácidos iso alfa de 4,2% bajo las mismas condiciones de reacción (Tabla 2, entrada 6). Bajo las mismas condiciones de reacción, 0,085 g de piperidina (ratio molar reactivo: piperidina = 1) dio como resultado un rendimiento ácidos iso alfa de 24,7% (Tabla 2, entrada 2). Bajo las mismas condiciones de reacción, 0,071 g de pirrolidina (ratio molar reactivo: pirrolidina = 1) dio como resultado un rendimiento de ácidos iso alfa de 28,9% (Tabla 2, entrada 3). Bajo las mismas condiciones de reacción, 0,157 g de dipentilamina (ratio molar reactivo: dipentilamina = 1) dio como resultado un rendimiento de ácidos iso alfa de 25,3% (Tabla 2, entrada 4). Bajo las mismas condiciones de reacción, 0,143 g de tripropilamina (ratio molar reactivo: tripropilamina = 1) dio como resultado un rendimiento de ácidos iso alfa de 26,1% (Tabla 2, entrada 5).

**Tabla 2.** Isomerización de ácidos alfa, libre de solventes (alimentación con ácidos alfa: extracto enriquecido en ácidos alfa) con compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario a 363 K

	Compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen nitrógeno (básico)	Peso del compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contiene nitrógeno (básico)	Rendimiento de ácidos iso alfa
entrada 1	Piridina (ref)	0,079 g	19,2 %
entrada 2	piperidina	0,085 g	24,7 %
entrada 3	pirrolidina	0,071 g	28,9 %
entrada 4	dipentilamina	0,157 g	25,3 %
entrada 5	tripropilamina	0,143 g	26,1 %
entrada 6	/	/	4,2 %
Condiciones de la reacción: Ratio molar reactivo:(compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario)=1; Reactivo 0,36 g; 363 K; 6 h.			

20 Ejemplo 3. Isomerización de ácidos alfa, libre de solventes (alimentación que contiene ácidos alfa y ácidos iso alfa) con compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario, como una parte de un grupo funcional en el compuesto químico que contiene carbono o aparte de otros grupos funcionales en el compuesto químicos que contiene carbono, a 363 K

25 Los experimentos de la isomerización y los análisis de las muestras se realizaron como se ha descrito en el Ejemplo 1.

30 **Tabla 3.** Isomerización de ácidos alfa, libre de solventes (alimentación que contiene ácidos alfa y ácidos iso alfa) con compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario, como una parte de un grupo funcional en el compuesto químico que contiene carbono o aparte de otros grupos funcionales en el compuesto químicos que contiene carbono, a 363 K

	Compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen nitrógeno (básico)	Tipo de molécula/ grupos funcionales	Peso del compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen nitrógeno (básico)	Rendimiento de ácidos iso alfa
entrada 1	L-prolina	amino ácido/ imino ácido	0,115 g	31,2%
entrada 2	glicina	amino ácido	0,075 g	14,6%

entrada 3	D-prolina	amino ácido/ imino ácido	0,115 g	33,7%
entrada 4	beta-alanina	beta amino ácido	0,089 g	27,4%
entrada 5	niacina (ref)	beta amino ácido	0,123 g	15,7%
entrada 6	L-prolinol	amino alcohol	0,101 g	22,4%
entrada 7	glucosamina	amino azúcar	0,179 g	19,4%
entrada 8	Picolinamida (ref)	amina + grupo amida	0,122 g	13,7%
entrada 9	gly-gly-gly	Oligopéptido	0,063 g	9,5%
entrada 10	polivinilpiridina	polímero que contiene N	0,105 g	11,9%
entrada 11	/	/	/	7,6%
Condiciones de la reacción: Ratio molar reactivo:(compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario) = 1; Reactivo 0,36 g; 363 K; 6 h.				

5 A una temperatura de la reacción de 363 K, fueron convertidos 0,36 g de ácidos alfa con 0,115 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 31,2% después de 6 h (Tabla 3, entrada 1). En el experimento de control sin la adición de un compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario, fue obtenido un rendimiento de ácidos iso alfa de 7,6% bajo las mismas condiciones de reacción (Tabla 2, entrada 6). Bajo las mismas condiciones de reacción, 0,075 g de glicina (ratio molar reactivo: glicina = 1) dio como resultado un rendimiento de ácidos iso alfa de 14,6% (Tabla 3, entrada 2). Bajo las mismas condiciones de reacción, 0,115 g de D-prolina (ratio molar reactivo: D-prolina = 1) dio como resultado un rendimiento de ácidos iso alfa de 33,7% (Tabla 3, entrada 3). Bajo las mismas condiciones de reacción, 0,089 g de beta alanina (ratio molar reactivo: beta alanina = 1) dio como resultado un rendimiento de ácidos iso alfa de 27,4% (Tabla 3, entrada 4). Bajo las mismas condiciones de reacción, 0,123 g de niacina (ratio molar reactivo: niacina = 1) dio como resultado un rendimiento de 15,7% de ácidos iso alfa (Tabla 3, entrada 5). Bajo las mismas condiciones de reacción, 0,101 g de L-prolinol (ratio molar reactivo: L-prolinol = 1) dio como resultado un rendimiento de ácidos iso alfa de 22,4% (Tabla 3, entrada 6). Bajo las mismas condiciones, 0,179 g de glucosamina (ratio molar reactivo: glucosamina = 1) dio como resultado un rendimiento de ácidos iso alfa de 19,4% (Tabla 3, entrada 7). Bajo las mismas condiciones, 0,122 g de picolinamida (ratio molar reactivo: picolinamida = 1) dio como resultado un rendimiento de ácidos iso alfa de 13,7% (Tabla 3, entrada 8). Bajo las mismas condiciones, 0,063 g de gly-gly-gly (ratio reactivo molar: (N-contenido de gly-gly-gly) = 1) dio como resultado en un rendimiento de ácidos iso alfa de 9,5% (Tabla 3, entrada 9). Bajo las mismas condiciones de reacción, 0,105 g de polivinilpiridina (ratio molar reactivo: (contenido de N de polivinilpiridina) = 1) dio como resultado un rendimiento de ácidos iso alfa de 11,9% (Tabla 3, entrada 10).

25 Ejemplo 4. Isomerización de ácidos alfa, libre de solventes (alimentación con ácidos alfa: extracto enriquecido en ácidos alfa) con compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario, como una parte de un grupo funcional en el compuesto químico que contiene carbono o aparte de otros grupos funcionales en el compuesto químicos que contiene carbono, a 363 K

30 Los experimentos de la isomerización se realizaron tal y como está descrito en el Ejemplo 2. Los análisis de las muestras fueron realizados tal y como esta descrito en el Ejemplo 1.

35 A una temperatura de la reacción de 363 K, fueron convertidos 0,36 g de ácidos alfa con 0,115 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 24,5% después de 6 h (Tabla 4, entrada 1). En el experimento de control sin la adición de un compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario, fue obtenido un rendimiento de ácidos iso alfa de 4,2% bajo las mismas condiciones de reacción (Tabla 4, entrada 7). Bajo las mismas condiciones de reacción, 0,075 g de glicina (ratio molar reactivo: glicina = 1) dio como resultado un rendimiento de ácidos iso alfa de 11,7% (Tabla 4, entrada 2). Bajo las mismas condiciones de reacción, 0,115 g de D-prolina (ratio molar reactivo: D-prolina = 1) dio como resultado un rendimiento de ácidos iso alfa de 27,1% (Tabla 4, entrada 3). Bajo las mismas condiciones de, 0,089 g de beta-alanina (ratio reactivo molar: beta alanina = 1) dio como resultado un rendimiento de ácidos iso alfa de 25,3% (Tabla 4, entrada 4). Bajo las mismas condiciones de reacción, 0,101 g de L-prolinol (ratio molar reactivo: L-prolinol = 1) dio como resultado un rendimiento de ácidos iso alfa del 19,2% (Tabla 4, entrada 5). Bajo las mismas condiciones de la reacción, 0,195 g de N-metil glucamina (ratio molar reactivo: N-metil glucamina = 1) dio como resultado un rendimiento de ácidos iso alfa de 26,4% (Tabla 4,

entrada 6).

- 5 **Tabla 4.** Isomerización de ácidos alfa, libre de solventes (alimentación con ácidos alfa: extracto enriquecido en ácidos alfa) con compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario, como una parte de un grupo funcional en el compuesto químico que contiene carbono o aparte de otros grupos funcionales en el compuesto químicos que contiene carbono, a 363 K

	Compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen nitrógeno (básico)	Tipo de molécula/grupos funcionales	Peso del compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contiene un nitrógeno (básico)	Rendimiento de los ácidos iso alfa
entrada 1	L-prolina	aminoácido/ imino-ácido	0,115 g	24,5 %
entrada 2	glicina	amino ácido	0,075 g	11,7 %
entrada 3	D-prolina	aminoácido / imino-ácido	0,115 g	27,1 %
entrada 4	beta-alanina	beta amino- ácido	0,089 g	25,3 %
entrada 5	L-prolinol	amino alcohol	0,101 g	19,2 %
entrada 6	N-metil-glucamina	amino azúcar	0,195 g	26,4 %
entrada 7	/	/	/	4,2 %
Condiciones de la reacción: Ratio molar reactivo:(compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario) = 1; Reactivo 0,36 g; 363 K; 6 h				

- 10 Ejemplo 5. Isomerización de ácidos alfa (alimentación que contiene ácidos alfa y ácidos iso alfa) en la presencia de solventes, con compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario, a 363 K

15 Todos los experimentos de la isomerización libre de solventes, se realizaron por triplicado para la fiabilidad estadística. La composición inicial de la alimentación de ácido alfa fue: 94,1% y 5.9% de ácido iso alfa fue agregado a un volumen de 1 mL de un solvente o una mezcla de solventes. Después de la adición de la L-Prolina, la mezcla de la reacción fue agitada y calentada hasta 363 K durante 6 h. Todos los recipientes de reacción fueron presurizados con gas de nitrógeno de 2,0MPa.

20 Para los análisis de las muestras, fue aplicado el mismo procedimiento HPLC tal y como está descrito en el Ejemplo 1, excepto para la preparación de las muestras. Las muestras fueron analizadas después de la dilución en un volumen de 5 mL de etanol.

25 A una temperatura de la reacción de 363 K, fueron convertidos 0,36 g de ácidos alfa con 0,115 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 31,2% después de 6 h (Tabla 5, entrada 1). A una temperatura de la reacción de 363 K, 0,36 g de ácidos alfa en 1 mL de carbonato de propileno fueron convertidos con 0,115 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 33,7% después de 6 h (Tabla 5, entrada 2). A una temperatura de la reacción de 363 K, 0,36 g de ácidos alfa en 1 mL de acetonitrilo fueron convertidos con 0,115 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 29,7% después de 6 h (Tabla 5, entrada 3). A una temperatura de la reacción de 363 K, 0,36 g de ácidos alfa en 1 mL de acetato de etilo fueron convertidos con 0,115 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 25,4% después de 6 h (Tabla 5, entrada 4).

- 35 **Tabla 5.** Isomerización de ácidos alfa (alimentación que contiene ácidos alfa y ácidos iso alfa) en la presencia de solventes, con compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un

átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario, a 363 K

	Solvente	Rendimiento de los ácidos iso alfa
entrada 1	/	31,2%
entrada 2	1 ml de carbonato de propileno	33,7 %
entrada 3	1 ml de acetonitrilo	29,7 %
entrada 4	1 ml de acetato de etilo	25,4 %
Condiciones de la reacción: ratio molar del reactivo: L-prolina = 1; Reactivo: 0,36 g 0,115 de L-prolina; 363 K; 6 h.		

5 Ejemplo 6. Isomerización de ácidos alfa (alimentación de ácidos alfa: extracto de lúpulo enriquecido en ácidos alfa) en la presencia de solventes, con compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario, a 363 K

10 Todos los experimentos de la isomerización en la presencia de solventes, se realizaron por triplicado para la fiabilidad estadística. La composición inicial de la alimentación de ácido alfa fue: 79,7% de ácidos alfa, 1,9% de ácidos iso alfa y de ácidos beta 1,5%. Con el fin de variar los volúmenes de solventes se añadió 0,45 g de alimentación con ácidos alfa (~ 0,36g de reactivo ácido alfa). Después de la adición del compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario de electrones, la mezcla de la reacción fue agitada y calentada a 363 k durante 6 h. Todos los recipientes de reacción fueron presurizados con gas de nitrógeno de 0,2 MPa.

15 Para los análisis de las muestras, fue aplicado el mismo procedimiento HPLC tal y como se describe en el ejemplo 1, excepto para la preparación de las muestras. Las muestras fueron analizadas después de la dilución quintuple de la mezcla de reacción en etanol.

20 **Tabla 6.** Isomerización de ácidos alfa (alimentación de ácidos alfa: extracto de lúpulo enriquecido en ácidos alfa) en la presencia de solventes, con compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario, a 363 K

	Compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen nitrógeno (básico)	Solvente y volumen del solvente	Rendimiento de los ácidos iso alfa
entrada 1	L-prolina	/	24,5 %
entrada 2	L-prolina	0,25 ml de agua	3,9 %
entrada 3	L-prolina	0,05 ml de etanol	27,3 %
entrada 4	L-prolina	0,25 ml de etanol	28,1 %
entrada 5	L-prolina	0,25 ml de butanona	18,5 %
entrada 6	Piridina (ref)	/	19,2 %
entrada 7	Piridina (ref)	10 ml de agua	14,7 %
entrada 8	Piridina (ref)	100 ml de agua (pH = 5)	5,7 %
entrada 9	Piridina (ref)	1000 ml de agua (pH = 5)	3,3 %
entrada 10	/	1000 ml de agua (pH = 5)	3,2 %

entrada 11	L-prolina	1000 ml de agua (pH = 5)	3,3 %
Condiciones de la reacción: Ratio molar del reactivo:(compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno con un par solitario de electrones) = 1; Reactivo 0,36 g; 0,115 g de L-prolina ó 0,079 g de piridina; 363 K; 6 h.			

- 5 A una temperatura de la reacción de 363 K, fueron convertidos 0,36 g de ácidos alfa con 0,115 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 24,5% después de 6 h (Tabla 6, entrada 1). A una temperatura de la reacción de 363 K, 0,36 g de ácidos alfa en 0,25 mL de agua (agua purificada) fueron convertidos con 0,115 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 3, % después de 6 h (Tabla 6, entrada 2). A una temperatura de la reacción de 363 K, 0,36 g de ácidos alfa en 0,5 mL de etanol fueron convertidos con 0,115 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 27,3% después de 6 h (Tabla 6, entrada 3). A una temperatura de la reacción de 363 K, 0,36 g de ácidos alfa en 0,25 mL de etanol fueron convertidos con 0,115 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 28,1% después de 6 h (Tabla 6, entrada 6). A una temperatura de la reacción de 363 K, 0,36 g de ácidos alfa en 0,25 mL de butanona fueron convertidos con 0,115 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 18,5% después de 6 h (Tabla 6, entrada 5).
- 15 A una temperatura de la reacción de 363 K, fueron convertidos 0,36 g de ácidos alfa con 0,079 g de piridina (ratio molar reactivo: piridina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 19,2% después de 6 h (Tabla 6, entrada 6). A una temperatura de la reacción de 363 K, 0,36 g de ácidos alfa en 0,25 mL de agua (agua purificada) fueron convertidos con 0,079 g de piridina (ratio molar reactivo: piridina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 14.7% después de 6 h (Tabla 6, entrada 7). A una temperatura de la reacción de 363 K, 0,36 g de ácidos alfa en 100 mL de agua (pH=5) fueron convertidos con 0,085 g de piridina (ratio molar reactivo: piridina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 5,7% después de 6 h (Tabla 6, entrada 8). A una temperatura de la reacción de 363 K, 0,36 g de ácidos alfa en 1000 mL de agua (pH=5) fueron convertidos con 0,085 g de piridina (ratio molar reactivo: piridina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 3,3% después de 6 h (Tabla 6, entrada 9). A una temperatura de la reacción de 363 K, 0,36 g de ácidos alfa en 1000 mL de agua (pH=5) fueron convertidos en ausencia del compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 3,2% después de 6 h (Tabla 6, entrada 10). A una temperatura de la reacción de 363 K, 0,36 g de ácidos alfa en 1000 mL de agua (pH=5) fueron convertidos con 0,115 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 3,3% después de 6 h (Tabla 6, entrada 11).

Ejemplo 7. Isomerización de ácidos alfa, libre de solventes, con compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario a 363 K. Variación de la composición de la alimentación

- 35 Todos los experimentos de la isomerización en la presencia de solventes, se realizaron por triplicado para la fiabilidad estadística. La composición inicial de la alimentación de ácido alfa fue: 94,1% de ácidos alfa y 5,9% de ácidos iso alfa En el caso de las entradas 1 y 2, fue agregada la alimentación reactivo que consistió en una alimentación con 0,36 g de ácido alfa y 0,115 g de L-Prolina (ratio molar reactivo: L- prolina = 1). En el caso de las entradas 3 y 4, fue agregada la alimentación reactivo que consistió en una alimentación con 0,27 g de ácido alfa y 0,103 g de extracto de ácido beta y 0,086 g L-Prolina (ratio molar reactivo: L- prolina = 1). En el caso de las entradas 5 y 6, fue agregada la alimentación reactivo que consistió en una alimentación con 0,18 g de ácido alfa y 0,206 g de extracto de ácido beta y 0,058 g L-Prolina (ratio molar reactivo: L- prolina = 1). En el caso de las entradas 7 y 8, la alimentación reactivo consistió en un extracto de lúpulo mediante dióxido de carbono que contiene ácidos alfa, ácidos beta, aceites de lúpulo, etc.; y a 0,058 g L-Prolina le fue añadida una cantidad de este extracto de lúpulo mediante dióxido de carbono que contiene 0,18 g de reactivo acido alfa (ratio reactivo molar: L- prolina = 1).

- Después de eso, la mezcla de reacción fue agitada y calentada a 363 K para tiempos de reacción de 6 h y 20 h. Todos los recipientes de la reacción fueron presurizados con gas de nitrógeno de 0,2 MPa.

- Los análisis de las muestras se realizaron tal y como esta descrito en el Ejemplo 1.

- 55 A una temperatura de la reacción de 363 K, fueron convertidos 0,36 g de ácidos alfa con 0,115 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 31,2% después de 6 h (Tabla 7, entrada 1). A una temperatura de la reacción de 363 K, fueron convertidos 0,36 g de ácidos alfa con 0,115 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa > 90.0% después de 20 h (Tabla 7, entrada 2). A una temperatura de la reacción de 363 K, fueron convertidos 0,27 g de ácidos alfa, en la presencia de 0,103 g de ácidos beta con 0,086 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 33.1% después de 6 h (Tabla 7, entrada 3). A una temperatura de la

reacción de 363 K, fueron convertidos 0,27 g de ácidos alfa, en la presencia de 0,103 g de ácidos beta, con 0,086 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa > 90,0% después de 20 h (Tabla 7, entrada 4). A una temperatura de la reacción de 363 K, fueron convertidos 0,18 g de ácidos alfa, en la presencia de 0,206 g de ácidos beta, con 0,058 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 32,4% después de 6 h (Tabla 7, entrada 5). A una temperatura de la reacción de 363 K, fueron convertidos 0,18 g de ácidos alfa, en la presencia de 0,206 g de ácidos beta, con 0,058 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa > 90,0% después de 20 h (Tabla 7, entrada 6). A una temperatura de la reacción de 363 K, fueron convertidos 0,18 g de ácidos alfa, presentes en un extracto de lúpulo obtenido mediante dióxido de carbono, con 0,058 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 38,7% después de 6 h (Tabla 7, entrada 7). A una temperatura de la reacción de 363 K, fueron convertidos 0,18 g de ácidos alfa, presentes en un extracto de lúpulo obtenido mediante dióxido de carbono, con 0,058 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa > 90,0% después de 20 h (Tabla 7, entrada 8).

**Tabla 7.** Isomerización de ácidos alfa, libre de solventes, con compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario a 363 K. Variación de la composición de la alimentación

	Alimentación de reactivo	Peso de L-prolina	Duración de la reacción	Rendimiento de ácidos iso alfa
entrada 1	0,36 g de la alimentación de ácido alfa	0,115 g	6 h	31,2%
entrada 2	0,36 g de la alimentación de ácido alfa	0,115 g	20 h	> 90,0 %
entrada 3	0,27 g de la alimentación de ácido alfa + 0,103 g de extracto de ácido beta	0,086 g	6 h	33,1 %
entrada 4	0,27 g de la alimentación de ácido alfa + 0,103 g de extracto de ácido beta	0,086 g	20 h	> 90,0 %
entrada 5	0,18 g de la alimentación de ácido alfa + 0,206 g de extracto de ácido beta	0,058 g	6 h	32,4%
entrada 6	0,18 g de la alimentación de ácido alfa + 0,206 g de extracto de ácido beta	0,058 g	20 h	> 90,0 %
entrada 7	0,18 g de los ácidos alfa en el extracto de lúpulo de dióxido de carbono	0,058 g	6 h	38,7%
entrada 8	0,18 g de los ácidos alfa en el extracto de lúpulo de dióxido de carbono	0,058 g	20 h	> 90,0 %
Condiciones de la reacción: Ratio molar reactivo: L-prolina = 1; 363 K.				

Ejemplo 8. Isomerización de ácidos alfa, libre de solventes (alimentación que contiene ácidos alfa y ácidos iso alfa) con compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario a 363 K: Variación de la relación de la temperatura de la reacción y el reactivo: (compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno)

Los experimentos de la isomerización y los análisis de las muestras se realizaron tal y como se ha descrito en el Ejemplo 1, salvo las variaciones en la temperatura de reacción (348 K, 363 K y 378 K en lugar de 363 K), la duración de la reacción (2 h, 6 h y 8 h en lugar de 6 h) y ratio molar reactivo: L-prolina (1, 2 y 4 en vez de 1).

**Tabla 8.** Isomerización de ácidos alfa, libre de solventes (alimentación que contiene ácidos alfa y ácidos iso alfa) con compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario a 363 K: Variación de la relación de la temperatura de la reacción y el reactivo: (compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno)

	Temperatura de la reacción	Proporción molar del reactivo: L-prolina	Duración de la reacción	Rendimiento de ácidos iso alfa
entrada 1	348 K	1:1	6 h	16,7%
entrada 2	363 K	1:1	6 h	31,2%
entrada 3	363 K	2:1	6 h	23,1 %
entrada 4	363 K	4:1	6 h	16,9%
entrada 5	378 K	1:1	2 h	34,1 %
entrada 6	378 K	2:1	2 h	25,2%
entrada 7	378 K	4:1	2 h	18,5%
entrada 8	378 K	1:1	6 h	> 90,0
Condiciones de la reacción: Reactivo 0,36 g; compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno = L-prolina				

A una temperatura de la reacción de 363 K, fueron convertidos 0,36 g de ácidos alfa con 0,115 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 16,7% después de 6 h (Tabla 8, inscripción 1). A una temperatura de la reacción de 363 K, fueron convertidos 0,36 g de ácidos alfa con 0,115 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 31,2% después de 6 h (Tabla 8, entrada 2). Bajo las mismas condiciones de reacción excepto el ratio molar reactivo: L-prolina, los rendimientos ácidos iso alfa del 23,1% (Tabla 8, entrada 3) y del 16,9% (Tabla 8, entrada 4) fueron obtenidos para ratios molares reactivo: L-prolina de respectivamente 2 y 4. A una temperatura de la reacción de 363 K, fueron convertidos 0,36 g de ácidos alfa con 0,115 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de 34,1% después de 2 h (Tabla 8, entrada 5). Bajo las mismas condiciones de reacción excepto el ratio molar reactivo: L-prolina, los rendimientos ácidos iso alfa del 25,2% (Tabla 8, entrada 3) y del 18,5% (Tabla 8, entrada 4) fueron obtenidos para ratios molares reactivo: L-prolina de respectivamente 2 y 4. A una temperatura de la reacción de 363 K, fueron convertidos 0,36 g de ácidos alfa con 0,115 g de L-prolina (ratio molar reactivo: L-prolina = 1) a ácidos iso alfa con un rendimiento de ácidos iso alfa de > 90,0% después de 6 h (Tabla 8, entrada 8).

Ejemplo 9. Isomerización de ácidos alfa, libre de solventes, con compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario a 363 K: Determinación del ratio cis:trans y la estabilidad a largo plazo de los productos de ácidos iso alfa

Para la determinación de los ratios *cis: trans* de los productos de ácido iso alfa, fueron aplicados los análisis UPLC. El dispositivo UPLC estaba compuesto por una bomba binaria, degaseador de vacío, muestreador automático, termostato de columna y detector de selección de diodo. Fue utilizada una columna Acquity HSS C18 (150 mm de longitud x 2,1 mm de diámetro interno, llena de partículas de 1,8 µm). La fase móvil consistió en agua acidificada a un pH de 2,8 con ácido fosfórico (solvente A) y acetonitrilo (solvente B). El flujo fue establecido a 0,5 mL/min y la elución del gradiente de solvente isocrática fue realizada: 48% A y 52% B. La temperatura de columna se mantuvo en 308 K. Fueron inyectados 5 µL volúmenes de las muestras filtradas. Fue realizada la detección UV a 270 nm. Las muestras de los experimentos de isomerización, libre de solventes, fueron analizadas después de la dilución centesimal con 0,5% de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en metanol.

Para las isomerizaciones de ácido alfa con L-prolina a 363 K (tal como en la Tabla 7, entrada 2) y a 378 K (tal como en la Tabla 8, entrada 8) con un rendimiento de ácidos iso alfa > 90,0%, la *cis*-fracción de los productos frescos de ácidos iso alfa fue en cada caso > 75%. En las isomerizaciones de ácido alfa realizadas sin la adición de un compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario a 363 K, fue observado un ratio *cis: trans* para los productos de ácido iso alfa de = 66:34.

Los análisis de HPLC y UPLC revelaron que, tras 50 días de almacenaje en frío (278 K), la fracción de *cis*- ácidos iso alfa en el grupo de productos de ácidos iso alfa seguía siendo > 75%.

Ejemplo 10. Hidrogenación de la fase de producto de la reacción obtenida de la isomerización de alfa ácidos, libre de

solventes, con compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario

5 La alimentación de reactivo de ácidos iso alfa usado en este ejemplo fue una mezcla de L-prolina y ácidos iso alfa, que contenía 0,36 g de ácidos iso alfa. Esta mezcla de alimentación fue preparada siguiendo el procedimiento de la Tabla 8, entrada 8. Fueron añadidos 0,04 g de catalizador Ru/C al 5% (= 0,02 mmol Ru) a esta mezcla de alimentación (= 1 mmol ácidos iso alfa) para los experimentos de hidrogenación de ácidos iso alfa catalizados por Ru. Fueron añadidos 0,04 g de Pd/C al 5% (= 0,02 mmol Pd) a esta mezcla de alimentación (= 1 mmol ácidos iso alfa) para las hidrogenaciones de ácidos iso alfa catalizadas con Pd. A continuación, la mezcla de reacción fue agitada y calentada a 348 K, para una duración de la reacción de 24 h para los experimentos de hidrogenación con el Ru que contiene catalizador y for20 h para los experimentos de hidrogenación con el catalizador basado en Pd. Todos los recipientes de reacción fueron presurizados con gas hidrógeno 2,0 MPa. Después de la reacción de hidrogenación, los catalizadores en polvo (Ru/C y Pd/C) fueron separados de la mezcla de la reacción mediante centrifugación.

15 Los análisis de las muestras fueron realizados, después de la separación de los catalizadores de hidrogenación de la mezcla de reacción, tal y como se ha descrito en el Ejemplo 1 y la detección de UV de los ácidos iso alfa tetrahydro- y ácidos iso alfa hexahidro- fue también realizada a 256 nm.

20 A una temperatura de la reacción de 363 K, fueron convertidos 0,36 g de reactivo ácido iso alfa con 0,04 g de Ru/C al 5% (ratio molar reactivo: rutenio = 50) a ácidos iso alfa hexahidro- con un rendimiento de ácidos iso alfa hexahidro- > 90% después de 24 h (Tabla 10, entrada 1). A la misma temperatura de reacción, la misma cantidad de reactivos de ácidos iso alfa fue convertida con 0,04 g del catalizador de Pd/C al 5% (ratio molar reactivo: paladio = 50) con un rendimiento de ácidos iso alfa tetrahydro-> 90% después de 20 h (Tabla 10, entrada 2).

25 **Tabla 10.** Hidrogenación de la fase de producto de la reacción obtenida de la isomerización de ácidos alfa, libre de solventes, con compuestos químicos que contienen carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo (básico) de nitrógeno, con un par solitario

	Duración de la reacción	Catalizador	Conversión de ácidos iso alfa	Selectividad del producto
entrada 1	24 h	Ru/C al 5 %	> 99 %	> 90 % de los hexahidro-iso-alfa-ácidos
entrada 2	20 h	Pd/C al 5 %	> 99 %	> 90 % de los tetrahydro-iso-alfa-ácidos
Condiciones de la reacción: Ratio molar del reactivo: rutenio = 50; Ratio molar del reactivo: paladio = 50; Reactivo 0,36 g de ácido iso alfa; Catalizador 0,04 g; 348 K				

30

**REIVINDICACIONES**

- 5 **1.** Un proceso para la isomerización de los ácidos alfa de lúpulo a ácidos iso alfa de lúpulo que comprende mezclar una alimentación que contiene los ácidos alfa de lúpulo con, por lo menos, un compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo de nitrógeno, con un par solitario de electrones, con un valor de pKb por debajo de 5, en donde la concentración de los compuestos de ácidos alfa en la mezcla de la reacción en el inicio de la reacción de isomerización es por lo menos de 0,5% en peso.
- 10 **2.** El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual al comienzo de la reacción de isomerización el ratio molar de compuestos ácidos alfa con respecto al contenido de nitrógeno del compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo de nitrógeno con un valor de pKb por debajo de 5 está entre 20:1 y 1:10.
- 15 **3.** El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde dicha alimentación que contiene ácidos alfa de lúpulo es un extracto de lúpulo.
- 20 **4.** El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo de nitrógeno, con un pKb valor por debajo de 5, se selecciona del grupo que consiste de amino ácidos, compuestos ester derivados de un amino ácido, compuestos de amida derivados de un amino ácido, compuestos salinos derivados de un amino ácido, amino fenoles, amino alcoholes, amino azúcares, aminas, iminas, oximas, hidroxilaminas, amidinas, guanidinas, amidas, imidas, ureas, pirimidinas, purinas y derivados oligoméricos o poliméricos (funcionalizados) de estos compuestos; y en donde estos compuestos son no-cíclico (cadenas laterales carbono no saturados o alifáticos), cíclicos (anillos saturados o insaturados) o heterocíclicos (anillos saturados o insaturados).
- 25 **5.** El proceso de acuerdo con la reivindicación 4 en donde dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo de nitrógeno, con un pKb valor por debajo de 5 es un compuesto presentes de manera general en productos de la cerveza o de forma natural en el cuerpo humano.
- 30 **6.** El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 4 y 5, en donde dicho amino ácido es un alfa amino ácido con configuración D-estereoisómero, un alfa amino ácido con configuración L-estereoisómero, un beta amino ácido o una gamma amino ácido.
- 35 **7.** El proceso de acuerdo con la reivindicación 6 en donde dicho amino ácido es L-Prolina o beta-alanina.
- 8.** El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, en donde la reacción de isomerización se produce en condiciones libres de solventes.
- 40 **9.** El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en donde la reacción de isomerización se produce en condiciones no acuosas.
- 45 **10.** El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en donde la reacción de isomerización se produce en un solvente o una mezcla de solventes y en donde dicho compuesto químico que contiene carbono con uno o más grupos funcionales que contienen un átomo de nitrógeno con un valor de pKb debajo de 5 no es un amino ácido.
- 50 **11.** El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 6 y 7 en donde la reacción de isomerización se produce en presencia de agua y en donde la relación entre la masa de dicho amino ácido con respecto al agua es de por lo menos 5:1 en la mezcla de reacción.
- 12.** El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11, en donde la reacción de isomerización se produce en una atmosfera libre de oxígeno.
- 55 **13.** El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, en donde la reacción de isomerización se produce a una temperatura de por lo menos 278 K.
- 60 **14.** El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la reacción de isomerización se lleva a cabo a una temperatura entre 323 K y 383 K.
- 15.** El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 13 que comprende además la realización de una reacción de hidrogenación y/o reducción, en particular una reacción de hidrogenación y/o reducción, en donde dicha reacción de hidrogenación y/o reducción es llevada a cabo en la presencia de hidrógeno con catalizadores heterogéneos basados en metal, bien en la ausencia o bien en la presencia de un solvente a una temperatura de por lo menos 278 K.