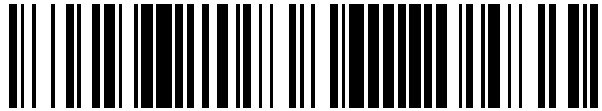


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 667**

51 Int. Cl.:

C07D 493/04 (2006.01)

C07C 69/74 (2006.01)

C07C 29/60 (2006.01)

C07H 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2004 E 04810609 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016 EP 1689697**

54 Título: **Procedimiento para la producción de alcoholes de azúcar anhidros**

30 Prioridad:

14.11.2003 US 712399

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

14.04.2016

73 Titular/es:

**ARCHER-DANIELS-MIDLAND COMPANY (100.0%)
4666 Faries Parkway
Decatur, IL 62526, US**

72 Inventor/es:

**MOORE, KEVIN M. y
SANBORN, ALEXANDRA JAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 566 667 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

Procedimiento para la producción de alcoholes de azúcar anhidros

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente de utilidad de EE.UU. N° de Serie 10/712.399, presentada el 14 de noviembre de 2003, que es una continuación en parte de la solicitud de patente de utilidad de EE.UU. N° de Serie 09/955.672, presentada el 19 de septiembre de 2001, que reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. N° de Serie 60/244.962, presentada el 1 de noviembre de 2000.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere a la producción de alcoholes de azúcar anhidros. Más particularmente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de alcoholes de azúcar anhidros a partir de materiales de partida de alcohol de azúcar o alcohol de azúcar monoanhidro.

Técnica relacionada

- 15 La formación química de moléculas orgánicas de anillo cerrado ha planteado muchos problemas para los químicos orgánicos estructurales. Esto ha sido especialmente cierto con respecto a reacciones de síntesis que implican azúcares y polioles, cuya deshidratación del ácido conduce a compuestos internos anhidro (productos mono- y di-anhidro). Fleche y Huchette, *Staerke* 38:26-30 (1985).

- 20 El primer trabajo en este sector se hizo en 1,4:3,6-dianhidro-D-manitol por Faucommier en 1884. Sólo siguió trabajo esporádico hasta los años 1940 y 1950, cuando se realizó un intenso trabajo en todos los posibles isómeros de 1,4:3,6-dianhidrohexitoles. Stoss y Hemmer, *Adv. Carbohydrate Chem. and Biochem.* 93-173 (1991). Desde entonces, se ha desarrollado en este área una gran cantidad de bibliografía química.

- 25 Los 1,5:3,6-dianhidrohexitoles pertenecen a las llamadas "sustancias derivadas de la biomasa", que se pueden obtener a partir de productos naturales. Por lo tanto, estos compuestos se clasifican como "recursos regenerables." Además, 1,4:3,6-dianhidrohexitoles tales como isosorbida, se pueden utilizar como materiales de partida y compuestos intermedios en diversos esquemas de reacción sintéticos orgánicos. Por ejemplo, isosorbida es útil en la formación de numerosos compuestos farmacéuticos, en la producción de alimentos, la producción de cosméticos, la producción de plásticos y polímeros, y en otros usos industriales tales como en la producción de poliuretano, policarbonato, poliésteres y poliamidas. Stoss y Hemmer, 1991. Ejemplos de compuestos específicos en los que se utiliza isosorbida son isosorbida-dimetil-éter, que es útil como un disolvente industrial, un aditivo farmacéutico y en productos de cuidado personal, y dinitrato de isosorbida, que es útil como un medicamento para aliviar el dolor de los ataques de angina o reducir el número de estos ataques, mejorando el flujo de sangre al corazón.
- 30

- 35 De las isohexidas conocidas, la isosorbida se considera que es la de mayor importancia. Stoss y Hemmer (1991) describen las etapas putativas que conducen desde D-glucitol (al que también se alude en la técnica como sorbitol) a isosorbida. Generalmente se utilizan medios de carácter ácido para deshidratar el sustrato de alcohol de azúcar. Especialmente para mejorar el rendimiento y evitar reacciones secundarias, se han empleado a lo largo de los años algunas modificaciones de las condiciones de reacción, con diversos impactos sobre el rendimiento del producto de isosorbida. Stoss y Hemmer (1991).

- 40 Se conocen varios procedimientos para la producción de alcoholes de azúcar anhidros (incluyendo isohexidas tales como isosorbida). Por ejemplo, la solicitud PCT número PCT/US99/00537 (documento WO 00/14081) describe métodos de recogida y un método de producción continuo con reciclaje del disolvente orgánico. La mayoría de los métodos implican el uso de ácidos concentrados y disolventes orgánicos. Goodwin et al., *Carbohydrate Res.* 79:133-141 (1980) han descrito un método que implica el uso de resina de intercambio catiónico de carácter ácido en lugar de ácidos concentrados, corrosivos, pero con un bajo rendimiento de producto de isosorbida. Una alternativa es el método basado en la sobresaturación tal como se describe en la Patente de EE.UU N° 4.564.692 (Feldmann, et al., 14 de enero de 1986). Sin embargo, continúa habiendo una necesidad en la técnica de un procedimiento para la producción de isosorbida muy pura, con rendimientos razonables.
- 45

El documento WO 02/36598 A1 describe un procedimiento para producir un alcohol de azúcar anhidro por deshidratación de un alcohol de azúcar o alcohol de azúcar monoanhidro, en el que la mezcla deshidratada de alcohol de azúcar anhidro se purifica por destilación en vacío.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de alcoholes de azúcar anhidro a partir de materiales de partida de alcohol de azúcar o alcohol de azúcar monoanhidro.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para producir un alcohol de azúcar anhidro, que comprende calentar un material de partida de alcohol de azúcar pentitol o hexitol o alcohol de azúcar monoanhidro hasta que se funde, deshidratar el material de partida en presencia de un catalizador ácido para formar una mezcla de alcohol de azúcar anhidro y purificar el alcohol de azúcar anhidro a partir de la mezcla de alcohol de azúcar monoanhidro, en el que la purificación comprende la destilación en un evaporador de película.

En una realización, el evaporador de película es un evaporador de película barrida.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS/FIGURAS

FIG 1. Un diagrama esquemático que representa una realización del procedimiento de la presente invención. Material de partida de sorbitol y agua se colocan en un reactor con resina de intercambio iónico de carácter ácido Amberlyst 35 a una temperatura de aproximadamente 98°C a aproximadamente 120°C y una presión de aproximadamente 1333,2 Pa (10 Torr). La mezcla de alcohol de azúcar anhidro resultante se dirige a un primer evaporador de película, en donde se forma un primer destilado de alcohol de azúcar anhidro. El primer destilado de alcohol de azúcar anhidro se dirige a un segundo evaporador de película para purificar adicionalmente el alcohol de azúcar anhidro. Se proporcionan los rendimientos y las purezas de isosorbida obtenidos en las diversas etapas del procedimiento y las ubicaciones dentro del aparato de purificación, y se explican más detalladamente en el Ejemplo 9.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona un procedimiento para producir un alcohol de azúcar anhidro, que comprende: (a) calentar un material de partida de alcohol de azúcar pentitol o hexitol o alcohol de azúcar monoanhidro hasta que se funde; (b) deshidratar el material de partida fundido en presencia de un catalizador ácido para formar una mezcla de alcohol de azúcar anhidro; y (c) purificar el alcohol de azúcar anhidro de la mezcla de alcohol de azúcar anhidro, en el que la purificación comprende la destilación de la mezcla de alcohol de azúcar anhidro en un primer evaporador de película.

En una realización adicional, el primer evaporador de película es un evaporador de película barrida.

En una realización adicional, el catalizador ácido es un catalizador ácido sólido.

En una realización adicional, el catalizador ácido sólido se selecciona del grupo que consiste en resinas de intercambio iónico de carácter ácido y polvos de zeolita de carácter ácido.

En una realización adicional, el catalizador ácido sólido es una resina de intercambio iónico de carácter ácido. En otra realización, la resina de intercambio iónico de carácter ácido se selecciona del grupo que consiste en AG50W-X12, Amberlyst 35, Amberlyst 15, RCP21H y Dowex 50Wx4. En otra realización, la resina de intercambio iónico de carácter ácido es Amberlyst 35.

En una realización adicional, la resina de intercambio iónico de carácter ácido está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 equivalentes gramo a aproximadamente 0,15 equivalentes gramo de resina a material de partida de alcohol de azúcar o alcohol de azúcar monoanhidro.

En una realización adicional, el catalizador ácido sólido es un polvo de zeolita de carácter ácido. En una realización, el polvo de zeolita de carácter ácido se selecciona del grupo que consiste en CBV 3024, 5534G, T-2665 y T-4480.

En una realización adicional, el catalizador ácido es un catalizador ácido soluble. En una realización, el catalizador ácido soluble se selecciona del grupo que consiste en ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico y ácido p-metanosulfónico.

En una realización adicional, la purificación comprende, además, la recristalización del alcohol de azúcar anhidro. En otra realización, la recristalización es una recristalización en estado fundido. En otra realización, la recristalización es una recristalización en disolvente. En una realización, la recristalización en disolvente comprende calentar dicho alcohol de azúcar anhidro con un disolvente, seguido de un enfriamiento gradual a una tasa de aproximadamente 8°C a aproximadamente 12°C por minuto. En una realización, la recristalización en disolvente se lleva a cabo con acetona.

En una realización adicional, la purificación comprende, además, un lavado con disolvente seguido de filtración. En otra realización, el lavado con disolvente se realiza con un disolvente que, por ejemplo, comprende metanol, acetona, acetato de etilo y/o etanol. En otra realización, el lavado con disolvente se realiza con acetona.

En una realización adicional, la purificación comprende, además, la destilación de la mezcla de alcohol de azúcar anhidro en un segundo evaporador de película. En otra realización, el segundo evaporador de película es un evaporador de película barrida. En otra realización, la destilación en el segundo evaporador de película se lleva a cabo bajo las mismas condiciones de temperatura y de presión que la destilación en el primer evaporador de película.

En una realización adicional, el procedimiento comprende, además, la separación del alcohol de azúcar anhidro mediante centrifugación. En otra realización, el procedimiento comprende, además, la separación del alcohol de azúcar anhidro mediante filtración.

5 En una realización adicional, el material de partida de alcohol de azúcar o alcohol de azúcar monoanhidro se selecciona del grupo que consiste en arabinol, ribitol, sorbitol, manitol, galactitol, iditol y sus mezclas. En otra realización, el material de partida de alcohol de azúcar o alcohol de azúcar monoanhidro es sorbitol. En otra realización, el material de partida de alcohol de azúcar o alcohol de azúcar monoanhidro es manitol.

En una realización adicional, el alcohol de azúcar anhidro es dianhidrohexitol. En una realización, el dianhidrohexitol es isosorbida. En otra realización, el alcohol de azúcar anhidro es isomanida.

10 En una realización adicional, la deshidratación se realiza a una temperatura de aproximadamente 98°C a aproximadamente 191°C. En otra realización, la deshidratación se realiza a una temperatura de aproximadamente 98°C a aproximadamente 130°C. En otra realización, la deshidratación se realiza a una temperatura de aproximadamente 98°C a aproximadamente 120°C. En otra realización, la deshidratación se realiza a una temperatura de aproximadamente 120°C a aproximadamente 130°C. En otra realización, la deshidratación se realiza a una temperatura de aproximadamente 125°C a aproximadamente 130°C.

15 En una realización adicional, la deshidratación se realiza a una presión de vacío de desde aproximadamente 1,33 Pa (0,01 Torr) a aproximadamente 5333,9 Pa (40 Torr). En otra realización, la deshidratación se realiza a una presión de vacío de aproximadamente 1,33 Pa (0,01 Torr) a aproximadamente 1333,2 Pa (10 Torr). En otra realización, la deshidratación se realiza a una presión de vacío de aproximadamente 133,3 Pa (1 Torr) a aproximadamente 1333,2 Pa (10 Torr).

20 En una realización adicional, la destilación en el primer evaporador de película se realiza a una temperatura del vapor de aproximadamente 120°C a aproximadamente 190°C y una temperatura del recipiente de al menos el punto de destilación del alcohol de azúcar anhidro deshidratado. En otra realización, la destilación en el primer evaporador de película se realiza a una temperatura del vapor de aproximadamente 160°C a aproximadamente 180°C y a una temperatura del recipiente de al menos el punto de destilación del alcohol de azúcar anhidro deshidratado. En otra realización, la destilación en el primer evaporador de película se realiza a una temperatura del vapor de aproximadamente 165°C a aproximadamente 170°C y una temperatura del recipiente de al menos el punto de destilación del alcohol de azúcar anhidro deshidratado. En otra realización, la destilación en el evaporador de película se lleva a cabo a una temperatura del vapor de aproximadamente 170°C y una temperatura del recipiente de al menos el punto de destilación del alcohol de azúcar anhidro.

25 En una realización adicional, la destilación en el primer evaporador de película se realiza a una presión de vacío de aproximadamente 1,33 Pa (0,01 Torr) a aproximadamente 5332,9 Pa (40 Torr). En otra realización, la destilación en el primer evaporador de película se realiza a una presión de vacío de aproximadamente 1,33 Pa (0,1 Torr) a aproximadamente 1333,2 Pa (10 Torr). En otra realización, la destilación en el primer evaporador de película se realiza a una presión de vacío de aproximadamente 133,3 Pa (1 Torr) a aproximadamente 1333,2 Pa (10 Torr).

30 En una realización, la invención proporciona un procedimiento para producir un alcohol de azúcar anhidro, que comprende: (a) calentar un material de partida de alcohol de azúcar pentitol o hexitol o alcohol de azúcar monoanhidro hasta que se funde; (b) deshidratar el material de partida fundido en presencia de un catalizador ácido sólido para formar una mezcla de alcohol de azúcar anhidro; (c) destilar la mezcla de alcohol de azúcar anhidro en un primer evaporador de película para producir un primer destilado de alcohol de azúcar anhidro; y (d) purificar adicionalmente el alcohol de azúcar anhidro del primer destilado de alcohol de azúcar anhidro.

En una realización adicional, el primer evaporador de película es un evaporador de película barrida.

35 En una realización adicional, la purificación adicional del primer destilado de azúcar anhidro comprende la destilación del primer destilado de alcohol de azúcar anhidro en un segundo evaporador de película. En una realización adicional, el segundo evaporador de película es un evaporador de película barrida.

40 En una realización adicional, la purificación adicional del primer destilado de azúcar anhidro comprende la recristalización en disolvente del primer destilado de alcohol de azúcar anhidro. En otra realización, la purificación adicional del primer destilado de azúcar anhidro comprende la recristalización en masa fundida del primer destilado de alcohol de azúcar anhidro. En otra realización, la purificación adicional del primer destilado de azúcar anhidro comprende un lavado con disolvente, seguido de una filtración.

45 En una realización adicional, la deshidratación se realiza a una temperatura de aproximadamente 120°C a aproximadamente 130°C.

En una realización adicional, la deshidratación se realiza a una presión de vacío de aproximadamente 133,3 Pa (1 Torr) a aproximadamente 1333,2 Pa (10 Torr).

En una realización adicional, la destilación en el primer evaporador de película se realiza a una temperatura del vapor de aproximadamente 165°C a aproximadamente 170°C y una temperatura del recipiente de al menos el punto de destilación del alcohol de azúcar anhidro deshidratado.

5 En una realización adicional, la destilación en el primer evaporador de película se realiza a una presión de vacío de aproximadamente 133,3 Pa (1 Torr) a aproximadamente 1333,2 Pa (10 Torr).

En una realización adicional, el material de partida de alcohol de azúcar o de alcohol de azúcar monoanhidro es sorbitol.

En una realización adicional, el alcohol de azúcar anhidro es isosorbida.

10 En una realización adicional, el catalizador ácido sólido es una resina de intercambio iónico de carácter ácido. En otra realización, la resina de intercambio iónico de carácter ácido es Amberlyst 35. En otra realización, el catalizador ácido sólido es un polvo de zeolita.

15 En una realización, la invención proporciona un procedimiento para producir isosorbida, que comprende: (a) calentar polvo de sorbitol a una temperatura de aproximadamente 98°C a aproximadamente 105°C hasta que se funde; (b) deshidratar el sorbitol fundido en presencia de una resina de intercambio iónico de carácter ácido, bajo una presión de vacío de aproximadamente 133,3 Pa (1 Torr) a aproximadamente 1333,2 Pa (10 Torr), y a una temperatura de aproximadamente 120°C a aproximadamente 130°C para formar una mezcla de isosorbida, en el que la resina de intercambio iónico de carácter ácido está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 equivalentes gramo a aproximadamente 0,15 equivalentes gramo de resina a material de partida de alcohol de azúcar o alcohol de azúcar monoanhidro; (c) someter la mezcla de isosorbida a una primera destilación a una temperatura del recipiente de aproximadamente 160°C a aproximadamente 170°C, una temperatura del vapor de aproximadamente 160°C a aproximadamente 190°C, y una presión de vacío de aproximadamente 133,3 Pa (1 Torr) a aproximadamente 1333,2 Pa (10 Torr) para formar un primer destilado de isosorbida, en el que la primera destilación se lleva a cabo en un evaporador de película barrida; (d) someter el primer destilado de isosorbida a una segunda destilación a una temperatura del recipiente de aproximadamente 160°C a aproximadamente 170°C, una temperatura del vapor de aproximadamente 160°C a aproximadamente 190°C, y una presión de vacío de aproximadamente 133,3 Pa (1 Torr) a aproximadamente 1333,2 Pa (10 Torr) para formar una isosorbida purificada, en el que la segunda destilación se lleva a cabo en un evaporador de película barrida; y (e) recoger la isosorbida purificada.

20 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para producir isomanida, que comprende: (a) calentar manitol a una temperatura de aproximadamente 98°C a aproximadamente 105°C hasta que se funde; (b) deshidratar el manitol fundido en presencia de una resina de intercambio iónico de carácter ácido, bajo una presión de vacío de aproximadamente 133,3 Pa (1 Torr) a aproximadamente 1333,2 Pa (10 Torr), y a una temperatura de aproximadamente 120°C a aproximadamente 130°C para formar una mezcla de isomanida, en el que la resina de intercambio iónico de carácter ácido está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 equivalentes gramo a aproximadamente 0,15 equivalentes gramo de resina a material de partida de alcohol de azúcar o alcohol de azúcar monoanhidro; (c) someter la mezcla de isomanida a una primera destilación a una temperatura del recipiente de aproximadamente 160°C a aproximadamente 170°C, una temperatura del vapor de aproximadamente 160°C a aproximadamente 190°C, y una presión de vacío de aproximadamente 133,3 Pa (1 Torr) a aproximadamente 1333,2 Pa (10 Torr) para formar un primer destilado de isomanida, en el que la primera destilación se lleva a cabo en un evaporador de película barrida; (d) someter el primer destilado de isomanida a una segunda destilación a una temperatura del recipiente de aproximadamente 160°C a aproximadamente 170°C, una temperatura del vapor de aproximadamente 160°C a aproximadamente 190°C, y una presión de vacío de aproximadamente 133,3 Pa (1 Torr) a aproximadamente 1333,2 Pa (10 Torr) para formar una isomanida purificada, en el que la segunda destilación se lleva a cabo en un evaporador de película barrida; y (e) recoger la isomanida purificada.

Materiales de Partida

45 Alcoholes de azúcar típicos, a saber, pentitoles y hexitoles, se utilizan como materiales de partida en el procedimiento de la invención. Tal como se utiliza en esta memoria, "pentitol" se refiere a un alcohol de azúcar o alcohol de azúcar monoanhidro que tiene cinco átomos de carbono (p. ej., ribitol). Tal como se utiliza en esta memoria, "hexitol" se refiere a un alcohol de azúcar o alcohol de azúcar monoanhidro que tiene seis átomos de carbono (p. ej., sorbitol o manitol). Los materiales de partida pueden incluir alcoholes de azúcar o alcoholes de azúcar monoanhidro, o una mezcla de estos alcoholes de azúcar o alcoholes de azúcar monoanhidro. Ejemplos de materiales de partida incluyen, pero no se limitan a, arabinitol, ribitol, D-glucitol (al que también se alude en la técnica como D-sorbitol o sorbitol, y al que se alude en esta memoria como sorbitol), D-manitol (o manitol), galactitol (dulcitol), iditol, y similares. Sorbitol es un material de partida particularmente preferido, debido a que está fácilmente disponible, y debido a que isosorbida puro es muy útil en un cierto número de aplicaciones químicas y farmacéuticas.

55 En la primera etapa del procedimiento de la presente invención, el material de partida seleccionado se funde por métodos estándares que son conocidos en la técnica. Por ejemplo, el material de partida puede ser fundido colocándolo en un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con un agitador, sonda de temperatura y tubería

de vacío. Si, a modo de ejemplo, sorbitol es el material de partida, éste se calienta hasta al menos aproximadamente 100°C a aproximadamente 200°C. Para el polvo de sorbitol, para proporcionar un ejemplo específico, la temperatura de fusión preferida es de aproximadamente 98°C a aproximadamente 105°C; una temperatura de fusión incluso más preferida es de aproximadamente 98°C a aproximadamente 100°C. Una vez fundido, el sorbitol se somete a agitación. Un experto en la técnica estaría familiarizado con los puntos de fusión específicos de otros alcoholes de azúcar y alcoholes de azúcar monoanhidro. Por lo general, están entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 200°C.

Catalizadores y Deshidratación

10 A continuación se añade al material de partida fundido un catalizador que facilite la deshidratación del alcohol de azúcar. Típicamente, los catalizadores utilizados para facilitar la deshidratación de los alcoholes de azúcar son catalizadores ácidos. Las clases de catalizadores ácidos, útiles en la práctica de la presente invención, incluyen, pero no se limitan a, ácidos solubles, resinas de intercambio iónico de carácter ácido y materiales de intercambio iónico inorgánicos.

15 Ácidos solubles. En algunas realizaciones, el catalizador ácido de la presente invención comprende un ácido soluble. Ácidos solubles incluyen, pero no se limitan a ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico y ácido p-metanosulfónico y se prefieren para uso en la presente invención. Un experto en la técnica reconocerá que en la presente invención pueden ser útiles otros ácidos solubles con propiedades similares, aunque no se listen específicamente aquí.

20 Zeolitas. Polvos de zeolita son materiales de intercambio iónico inorgánicos. En algunas realizaciones, el catalizador ácido de la presente invención comprende un polvo de zeolita, específicamente un polvo de zeolita de carácter ácido, y más específicamente, un polvo de zeolita en forma de amonio de tipo ZSM-5. Ejemplos de polvos de zeolita que son útiles en la práctica de la presente invención incluyen, pero no se limitan a CBV 3024 o CBV 5534G (ambos disponibles de Zeolyst International) y/o T-2665 o T-4480 (ambos disponibles de United Catalysis, Inc.). Un experto en la técnica reconocerá que pueden ser útiles en la presente invención otros polvos de zeolita con propiedades similares, aunque no estén específicamente listados aquí.

30 Resinas de Intercambio Iónico de Carácter Ácido. En algunas realizaciones, el catalizador ácido de la presente invención comprende una resina de intercambio iónico de carácter ácido, específicamente una resina de intercambio iónico de carácter ácido de co-polímero de divinilbenceno/estireno sulfonada. Ejemplos de resinas de intercambio iónico de carácter ácido, útiles en la práctica de la presente invención, incluyen, pero no se limitan a AG50W-X12 de BioRad Laboratories, Amberlyst 15 o Amberlyst 35 de Rohm & Haas, RCP21H de Mitsubishi Chemical Corp. y Dowex 50Wx5 (Dow Chemical Co.). La resina de intercambio iónico de carácter ácido de co-polímero de divinilbenceno/estireno sulfonada, Amberlyst 35, es una resina particularmente preferida en la práctica de la presente invención, específicamente para la producción de isosorbida a partir de sorbitol. Un experto en la técnica reconocerá que pueden ser útiles en la presente invención otras resinas de intercambio iónico de carácter ácido con propiedades similares aunque no estén listadas específicamente aquí.

35 La cantidad de catalizador utilizado variará dependiendo de las condiciones de reacción y del material de partida, como apreciarán los expertos en la técnica, pero será en general del orden de aproximadamente 0,01 equivalentes a aproximadamente 0,15 equivalentes en peso. Una cantidad preferida de catalizador es de aproximadamente 0,1 equivalentes en peso.

40 Es posible realizar una o más deshidrataciones del alcohol de azúcar de partida durante la reacción, produciendo, por ejemplo, un alcohol de azúcar mono- o di-anhidro. La reacción también puede ser controlada con el fin de producir una combinación de alcoholes de azúcar mono- y di-anhidro ajustando las condiciones de reacción o los materiales de partida que, como apreciarán los expertos en la técnica, podrían contener tanto alcoholes de azúcar como alcoholes de azúcar monoanhidro.

45 La deshidratación en presencia del catalizador puede llevarse a cabo bajo un vacío, a temperaturas elevadas y con agitación de la mezcla de reacción. El vacío puede ser a lo largo de una presión de aproximadamente 6,67 Pa (0,05 Torr) a aproximadamente 5332,9 Pa (40 Torr), con presiones preferidas de aproximadamente 133,3 Pa (1 Torr) a aproximadamente 1333,2 Pa (10 Torr). Como un ejemplo específico, una presión preferida para la etapa de deshidratación en el procedimiento de la presente invención, en el que isosorbida está hecho de sorbitol, es de aproximadamente 133,3 Pa (1 Torr) a aproximadamente 1333,2 Pa (10 Torr). La temperatura para la deshidratación puede ser de aproximadamente 90°C a aproximadamente 140°C. Específicamente, la temperatura de deshidratación puede ser de aproximadamente 98°C a aproximadamente 130°C y, más específicamente, la temperatura de deshidratación puede ser de aproximadamente 120°C a aproximadamente 130°C. En la producción de isosorbida a partir de sorbitol, por ejemplo, la deshidratación se puede llevar a cabo durante aproximadamente 2 horas, con agitación constante, a una temperatura de aproximadamente 120°C. El agua se puede sacar de la mezcla fundida de sorbitol/catalizador bajo un vacío de aproximadamente 133,3 Pa (1 Torr) a aproximadamente 1333,2 Pa (10 Torr). La reacción de deshidratación se realiza preferiblemente en un reactor que puede funcionar en un modo discontinuo o continuo. En realizaciones en las que el catalizador ácido es un catalizador ácido sólido (p. ej., resina de

intercambio iónico de carácter ácido), el reactor puede preferiblemente poseer o contener cestas a las que se puede añadir el catalizador ácido sólido.

Por supuesto, se apreciará por los expertos en la técnica que, en un procedimiento tal como el de la presente invención, que implica la aplicación tanto de temperaturas elevadas como de vacío, los parámetros específicos del procedimiento, incluyendo el tiempo que se necesita para realizar determinadas etapas hasta la conclusión, variará dependiendo de las temperaturas y las presiones utilizadas. Por ejemplo, los autores de la invención han determinado que niveles altos de vacío para la etapa de destilación daban la temperatura de destilación más baja esperada. Una variable adicional es el material de partida seleccionado, que tendrá un punto de fusión y/o un punto de destilación particular (dependiendo este último del vacío). Esto es igualmente cierto para los procesos de purificación que se describen más adelante. Sin embargo, dada la descripción presentada en esta memoria, está dentro del nivel de experiencia en la técnica optimizar los parámetros del procedimiento de la invención para una aplicación particular. Esto se puede hacer con sólo unos pocos experimentos preliminares, y sin una experimentación excesiva, a la vista de la presente descripción.

Purificación

Después del proceso de deshidratación, se purifica la mezcla de alcohol de azúcar anhidro resultante. De acuerdo con la invención, se utiliza una destilación en vacío, la cual se lleva a cabo utilizando un evaporador de película, específicamente un evaporador de película barrida. Un ejemplo de un aparato evaporador de película barrida que es útil en la presente invención es un procesador de película fina agitado vertical. Ventajas de utilizar un evaporador de película barrida incluyen la manipulación de disoluciones viscosas, la mejora de la pureza del producto y el bajo tiempo de permanencia, lo que conduce a una reducción o eliminación de la degradación del producto. Específicamente con respecto a la producción de isosorbida a partir de sorbitol, el uso de un evaporador de película barrida proporciona un rendimiento de aproximadamente 80% en la destilación, una pérdida despreciable de agua durante la destilación (que resulta en una polimerización reducida), y proporciona la posterior recuperación de isosorbida y sorbitán a partir del residuo. El procedimiento de destilación da lugar a un primer destilado de alcohol de azúcar anhidro.

Tal como se señaló anteriormente, los parámetros para la destilación en vacío variarán dependiendo del material a purificar, y de la temperatura y presión, como se apreciará por los expertos ordinarios en la técnica. La temperatura del recipiente dependerá de la temperatura a la que destila el material a ser purificado (es decir, el punto de destilación) que, de nuevo, dependerá del vacío aplicado en el sistema. Por ejemplo, en el caso de isosorbida, se prefiere un intervalo de temperaturas del vapor de aproximadamente 140°C a aproximadamente 190°C; más preferido es de aproximadamente 160°C a aproximadamente 170°C; incluso más preferido es de aproximadamente 165°C a aproximadamente 170°C. La presión de vacío puede ser de aproximadamente 6,67 Pa (0,05 Torr) a aproximadamente 5332,9 Pa (40 Torr), preferiblemente de aproximadamente 133,3 Pa (1 Torr) a aproximadamente 1333,2 Pa (10 Torr). Por ejemplo, y específicamente con respecto a la destilación en vacío de isosorbida, se prefieren más una presión de vacío de aproximadamente 133,3 Pa (1 Torr) a aproximadamente 1333,2 Pa (10 Torr), una temperatura del recipiente de alrededor de 180°C y una temperatura del recipiente de aproximadamente 160°C a aproximadamente 170°C.

En una realización, con el fin de purificar adicionalmente y aislar el alcohol de azúcar anhidro, el primer destilado de alcohol de azúcar anhidro se somete a una segunda destilación en vacío, específicamente en un evaporador de película, y más específicamente en un evaporador de película barrida. El segundo evaporador de película barrida puede ser del mismo tipo de, o diferente del primer evaporador de película barrida. Las condiciones (p. ej., presión de vacío y temperatura) de la segunda destilación en vacío pueden ser las mismas que, o diferentes de las condiciones de la primera destilación en vacío, cuyos parámetros se describen arriba. El uso de dos evaporadores de película permite la producción y purificación de alcoholes de azúcar anhidro, específicamente isosorbida, sin el uso de disolventes orgánicos potencialmente dañinos.

En otra realización, con el fin de purificar adicionalmente y aislar el alcohol de azúcar anhidro, el primer destilado de alcohol de azúcar anhidro se somete a cristalización en masa fundida. El producto destilado recuperado se calienta hasta su punto de fusión (p. ej., para la isosorbida, a aproximadamente 65°C) hasta que se funde, y después se enfría a lo largo del tiempo hasta que se alcance el punto de cristalización, pero no tanto que el material solidifique. De hecho, se prefiere una consistencia de tipo suspensión espesa, de modo que el material puede ser centrifugado. Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "consistencia de tipo suspensión espesa" se refiere a un destilado de alcohol de azúcar anhidro recristalizado que es una mezcla de líquido con varias partículas finamente divididas. La centrifugación se realiza a una velocidad relativamente alta durante un período de tiempo relativamente corto con el fin de evitar una solidificación del material, y también de evitar que el producto final alcohol de azúcar anhidro purificado deseado se extraiga con las impurezas restantes. Por ejemplo, la centrifugación se puede realizar a aproximadamente 3000 hasta aproximadamente 4000 rpm durante aproximadamente 5 minutos. Sin embargo, un experto en la técnica apreciará que el tiempo de la centrifugación variará dependiendo de la cantidad de material a purificar. El producto alcohol de azúcar anhidro resultante puede ser al menos 98% puro, y en la mayoría de los casos será más de 99% puro (dependiendo de la solidez de la "suspensión espesa"). Alternativamente, el primer destilado de alcohol de azúcar anhidro se somete a recristalización en disolvente para purificar adicionalmente y

aislar el alcohol de azúcar anhidro. Disolventes que son útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a acetona, acetato de etilo y alcoholes de bajo peso molecular tales como etanol y metanol.

5 En otra realización, con el fin de purificar adicionalmente y aislar el alcohol de azúcar anhidro, el primer destilado de alcohol de azúcar anhidro puede ser sometido a un lavado con disolvente, seguido de filtración. Preferiblemente, los disolventes son fríos, específicamente a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 23°C. Disolventes que son útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a acetona, acetato de etilo y alcoholes de bajo peso molecular tales como etanol y metanol. La filtración puede llevarse a cabo por medios que son bien conocidos en la técnica.

La presente invención se describe con mayor detalle en los siguientes ejemplos no limitantes.

10 EJEMPLOS

Ejemplo 1 (Ejemplo de Referencia)

Este Ejemplo describe la producción de isosorbida de muy alta pureza a partir de sorbitol utilizando una realización particularmente preferida del procedimiento de la presente invención.

15 Polvo de sorbitol (180,6 gramos, 0,99 moles) se colocó en un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con un agitador, sonda de temperatura y tubería de vacío. El sorbitol se calentó hasta aproximadamente 100°C hasta que se fundió. Se añadió una resina de intercambio iónico de carácter ácido, Amberlyst 35 (Rohm & Haas) (19,8 gramos) y se aplicó vacío a aproximadamente 133,3 Pa (1 Torr) hasta aproximadamente 1333,2 Pa (10 Torr). La temperatura se incrementó de aproximadamente 120°C hasta aproximadamente 130°C. Estas temperaturas y los parámetros de vacío se mantuvieron durante aproximadamente 2 horas, con agitación constante. La mezcla resultante se destiló a continuación en vacío a aproximadamente 133,3 Pa (1 Torr) hasta aproximadamente 1333,2 Pa 10 Torr, temperatura del recipiente de 180°C y una temperatura del vapor de 170°C. Se recogió el destilado y se sometió a cristalización en masa fundida por calentamiento a aproximadamente 65°C hasta que se fundió, a continuación, enfriamiento durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 35°C, temperatura a la cual se formó una disolución de tipo suspensión espesa. Después, esta disolución se centrifugó rápidamente (con el fin de evitar la solidificación), y el producto de isosorbida resultante tenía una pureza de 99,3%, con un rendimiento global del 48%.

EJEMPLO 2 (Ejemplo de Referencia)

30 Se utilizaron el mismo aparato y las mismas condiciones operativas - excepto las que se especifican a continuación - que en el Ejemplo 1. Tras el calentamiento de sorbitol a aproximadamente 100°C hasta un estado fundido, se añadió una resina de intercambio iónico de carácter ácido, Amberlyst 15 (Rohm and Haas, 24,2 g) y se aplicó vacío a 666 - 933 Pa (5-7 Torr). El calentamiento se aumentó hasta 135°C, y la reacción se dejó en agitación continua durante aproximadamente 2 horas. La mezcla resultante contenía 64,5% de isosorbida y se purificó luego por el proceso descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 3 (Ejemplo de Referencia)

35 Se utilizaron el mismo aparato y las mismas condiciones operativas - excepto las que se especifican a continuación - que en el Ejemplo 1. Tras el calentamiento de sorbitol a aproximadamente 100°C hasta un estado fundido, se añadió una resina de intercambio iónico de carácter ácido, Dowex 50WX4 (18,1 g) y se aplicó vacío a 933 - 1200 Pa (7-9 Torr). El calentamiento se aumentó hasta 135°C, y la reacción se dejó en agitación continua durante aproximadamente 2 horas. La mezcla resultante contenía 64,1% de isosorbida. Luego se realizó la purificación.

40 EJEMPLO 4 (Ejemplo de Referencia)

45 Se utilizaron el mismo aparato y las mismas condiciones operativas - excepto las que se especifican a continuación - que en el Ejemplo 1. Tras el calentamiento de sorbitol a aproximadamente 100°C hasta un estado fundido, se añadió una resina de intercambio iónico de carácter ácido, Amberlyst 35 (Rohm and Haas, 11,7 g) y se aplicó vacío a 1200 - 1600 Pa (9-12 Torr). El calentamiento se aumentó hasta 135°C, y la reacción se dejó en agitación continua durante aproximadamente 2 horas. La mezcla resultante contenía 18,6% de sorbitán y 73,4% de isosorbida. La mezcla se purificó luego utilizando el proceso arriba descrito.

EJEMPLO 5 (Ejemplo de Referencia)

50 Se utilizaron el mismo aparato y las mismas condiciones operativas - excepto las que se especifican a continuación - que en el Ejemplo 1. Tras el calentamiento de sorbitol a aproximadamente 100°C hasta un estado fundido, se añadió la resina de intercambio iónico de carácter ácido, RCP21H (Mitsubishi Chemical Corporation, 12,9 g) y se aplicó vacío a 933 - 1200 Pa (7-9 Torr). El calentamiento se aumentó hasta 135°C, y la reacción se dejó en agitación continua en vacío durante aproximadamente 5 horas. La mezcla resultante contenía 68,9% de isosorbida. La mezcla se purificó luego utilizando el proceso arriba descrito.

EJEMPLO 6 (Ejemplo de Referencia)

Se utilizaron el mismo aparato y las mismas condiciones operativas - excepto las que se especifican a continuación - que en el Ejemplo 1. Sorbitol (221,4 g, 0,99 moles) se calentó a aproximadamente 100°C a un estado fundido. En este momento, se añadió un nódulo de zirconia sulfatada (n° 416/03 Japan Energy Corporation, 57,7g) y se aplicó vacío a 666 - 933 Pa, (5-7 Torr). El calentamiento se aumentó hasta 150°C, y la reacción se dejó en agitación continua durante aproximadamente 7 horas. La mezcla resultante contenía 2,2% de sorbitol, 56,0% de sorbitán y 22,9% de isosorbida.

EJEMPLO 7 (Ejemplo de Referencia)

Polvo de manitol (1082 gramos) se colocó en un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con un agitador, sonda de temperatura y tubería de vacío. El manitol se calentó hasta aproximadamente 100°C hasta que se fundió. Se añadió lentamente una resina de intercambio iónico de carácter ácido, Amberlyst 35 (Rohm & Haas) (60,1 gramos) y se aplicó vacío a aproximadamente 133,3 Pa (1 Torr) hasta aproximadamente 1333,2 Pa (10 Torr). La temperatura se incrementó de aproximadamente 130°C hasta aproximadamente 140°C. Estas temperaturas y los parámetros de vacío se mantuvieron durante aproximadamente 2 horas, con agitación constante. La mezcla resultante se destiló a continuación en vacío a aproximadamente 133,3 Pa (1 Torr) hasta aproximadamente 1333,2 Pa (10 Torr), temperatura del recipiente de 180°C y una temperatura del vapor de 170°C. Se recogió el destilado y se sometió a cristalización utilizando acetona para proporcionar un producto que tiene una pureza isomanida de aproximadamente 97%.

EJEMPLO 8

Isosorbida que se destiló en un evaporador de película barrida era de alrededor de 97% de pureza. Aproximadamente 1143,0 g de la isosorbida se recrystalizaron con aproximadamente 395,0 g de acetona. La temperatura se redujo desde aproximadamente 56°C a aproximadamente 25°C a aproximadamente 10°C por minuto. El rendimiento de isosorbida seca recrystalizada era aproximadamente del 90% (o aproximadamente 999,8 g), y la pureza era de aproximadamente 99,6%. Isosorbida adicional también se recuperó de las aguas madre.

EJEMPLO 9

De acuerdo con el diagrama esquemático de la Figura 1, se añadió sorbitol al reactor 1, en donde se calentó hasta la fusión, y se añadió catalizador. Se realizó una deshidratación de sorbitol y el agua se separó en vacío durante la reacción. El material de producto se transfirió a un primer destilador, específicamente, un evaporador de película, en donde se produjo la primera destilación. Los materiales del recipiente resultantes eran sorbitán, isosorbida y otros materiales. El primer destilado se llevó a un segundo destilador, específicamente un segundo evaporador de película, en donde se produjo la segunda destilación. Los productos finales eran un rendimiento de aproximadamente 80% de isosorbida que tiene aproximadamente 97,1% de pureza, y un rendimiento de aproximadamente 66% de isosorbida que tiene aproximadamente un 99,9% de pureza.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un alcohol de azúcar anhidro, que comprende:
 - (a) calentar un material de partida de alcohol de azúcar pentitol o hexitol o alcohol de azúcar monoanhidro hasta que se funda;
 - 5 (b) deshidratar dicho material de partida fundido en presencia de un catalizador ácido para formar una mezcla de alcohol de azúcar anhidro; y
 - (c) purificar dicho alcohol de azúcar anhidro de dicha mezcla de alcohol de azúcar anhidro, en el que dicha purificación comprende la destilación de dicha mezcla de alcohol de azúcar anhidro en un primer evaporador de película.
- 10 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho catalizador ácido es un catalizador ácido sólido seleccionado del grupo que consiste en resinas de intercambio iónico de carácter ácido y polvos de zeolita de carácter ácido.
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que dicha resina de intercambio iónico de carácter ácido está presente en una cantidad de 0,01 equivalentes gramo a 0,15 equivalentes gramo de resina a material de partida de alcohol de azúcar o alcohol de azúcar monoanhidro.
- 15 4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho catalizador ácido es un catalizador ácido soluble, seleccionado del grupo que consiste en ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico y ácido p-metanosulfónico.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha purificación comprende además la recristalización de dicho alcohol de azúcar anhidro.
- 20 6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que dicha recristalización es una recristalización en disolvente que comprende calentar dicho alcohol de azúcar anhidro con un disolvente, seguido de un enfriamiento gradual a una tasa de 8°C a 12°C por minuto.
7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha purificación comprende un lavado con disolvente seguido de filtración.
- 25 8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha purificación comprende, además, la destilación de dicha mezcla de alcohol de azúcar anhidro en un segundo evaporador de película.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que dicha destilación en dicho segundo evaporador de película se lleva a cabo bajo las mismas condiciones de temperatura y de presión que la destilación en dicho primer evaporador de película.
- 30 10. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende, además, la separación de dicho alcohol de azúcar anhidro mediante centrifugación o mediante filtración.
11. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha destilación en dicho primer evaporador de película se realiza a una temperatura del vapor de 120°C a 190°C y una temperatura del recipiente de al menos el punto de destilación del alcohol de azúcar anhidro deshidratado.
- 35 12. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende:
 - (a) calentar un material de partida de alcohol de azúcar pentitol o hexitol o alcohol de azúcar monoanhidro hasta que se funda;
 - (b) deshidratar dicho material de partida fundido en presencia de un catalizador ácido sólido para formar una mezcla de alcohol de azúcar anhidro;
 - (c) destilar dicha mezcla de alcohol de azúcar anhidro en un primer evaporador de película para producir un primer destilado de alcohol de azúcar anhidro; y
 - (d) purificar adicionalmente dicho alcohol de azúcar anhidro de dicho primer destilado de alcohol de azúcar anhidro.
- 40 13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que dicha purificación adicional de dicho primer destilado de azúcar anhidro comprende la destilación de dicho primer destilado de alcohol de azúcar anhidro en un segundo evaporador de película.
- 45

14. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que dicha purificación adicional de dicho primer destilado de alcohol de azúcar anhidro comprende la recristalización en disolvente, la recristalización en masa fundida o un lavado con disolvente, seguido de una filtración de dicho primer destilado de alcohol de azúcar anhidro.

5 15. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que dicha destilación en dicho primer evaporador de película se realiza a una temperatura del vapor de 165°C a 170°C y una temperatura del recipiente de al menos el punto de destilación del alcohol de azúcar anhidro deshidratado.

16. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el alcohol de azúcar anhidro es isosorbida, comprendiendo el procedimiento:

(a) calentar polvo de sorbitol a una temperatura de 98°C a 105°C hasta que se funda;

10 (b) deshidratar dicho sorbitol fundido en presencia de una resina de intercambio iónico de carácter ácido, bajo una presión de vacío de 133,3 Pa (1 Torr) a 1333,2 Pa (10 Torr), y a una temperatura de 120°C a 130°C para formar una mezcla de isosorbida, en el que dicha resina de intercambio iónico de carácter ácido está presente en una cantidad de 0,01 equivalentes gramo a 0,15 equivalentes gramo de resina a material de partida de alcohol de azúcar o alcohol de azúcar monoanhidro;

15

(c) someter dicha mezcla de isosorbida a una primera destilación a una temperatura del recipiente de 160°C a 170°C, una temperatura del vapor de 160°C a 190°C, y una presión de vacío de 133,3 Pa (1 Torr) a 1333,2 Pa (10 Torr) para formar un primer destilado de isosorbida, en el que dicha primera destilación se lleva a cabo en un evaporador de película barrida;

20 (d) someter dicho primer destilado de isosorbida a una segunda destilación a una temperatura del recipiente de 160°C a 170°C, una temperatura del vapor de 160°C a 190°C, y una presión de vacío de 133,3 Pa (1 Torr) a 1333,2 Pa (10 Torr) para formar una isosorbida purificada, en el que dicha segunda destilación se lleva a cabo en un evaporador de película barrida; y

(e) recoger dicha isosorbida purificada.

25 17. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el azúcar anhidro es isomanida, comprendiendo el procedimiento:

(a) calentar manitol a una temperatura de 98°C a 105°C hasta que se funda;

30 (b) deshidratar dicho manitol fundido en presencia de una resina de intercambio iónico de carácter ácido, bajo una presión de vacío de 133,3 Pa (1 Torr) a 1333,2 Pa (10 Torr), y a una temperatura de 120°C a 130°C para formar una mezcla de isomanida, en el que dicha resina de intercambio iónico de carácter ácido está presente en una cantidad de 0,01 equivalentes gramo a 0,15 equivalentes gramo de resina a material de partida de alcohol de azúcar o alcohol de azúcar monoanhidro;

35 (c) someter dicha mezcla de isomanida a una primera destilación a una temperatura del recipiente de 160°C a 170°C, una temperatura del vapor de 160°C a 190°C, y una presión de vacío de 133,3 Pa (1 Torr) a 1333,2 Pa (10 Torr) para formar un primer destilado de isomanida, en el que dicha primera destilación se lleva a cabo en un evaporador de película barrida;

40 (d) someter dicho primer destilado de isomanida a una segunda destilación a una temperatura del recipiente de 160°C a 170°C, una temperatura de vapor de 160°C a 190°C, y una presión de vacío de 133,3 Pa (1 Torr) a 1333,2 Pa (10 Torr) para formar una isomanida purificada, en el que dicha segunda destilación se lleva a cabo en un evaporador de película barrida; y

(e) recoger dicha isomanida purificada.

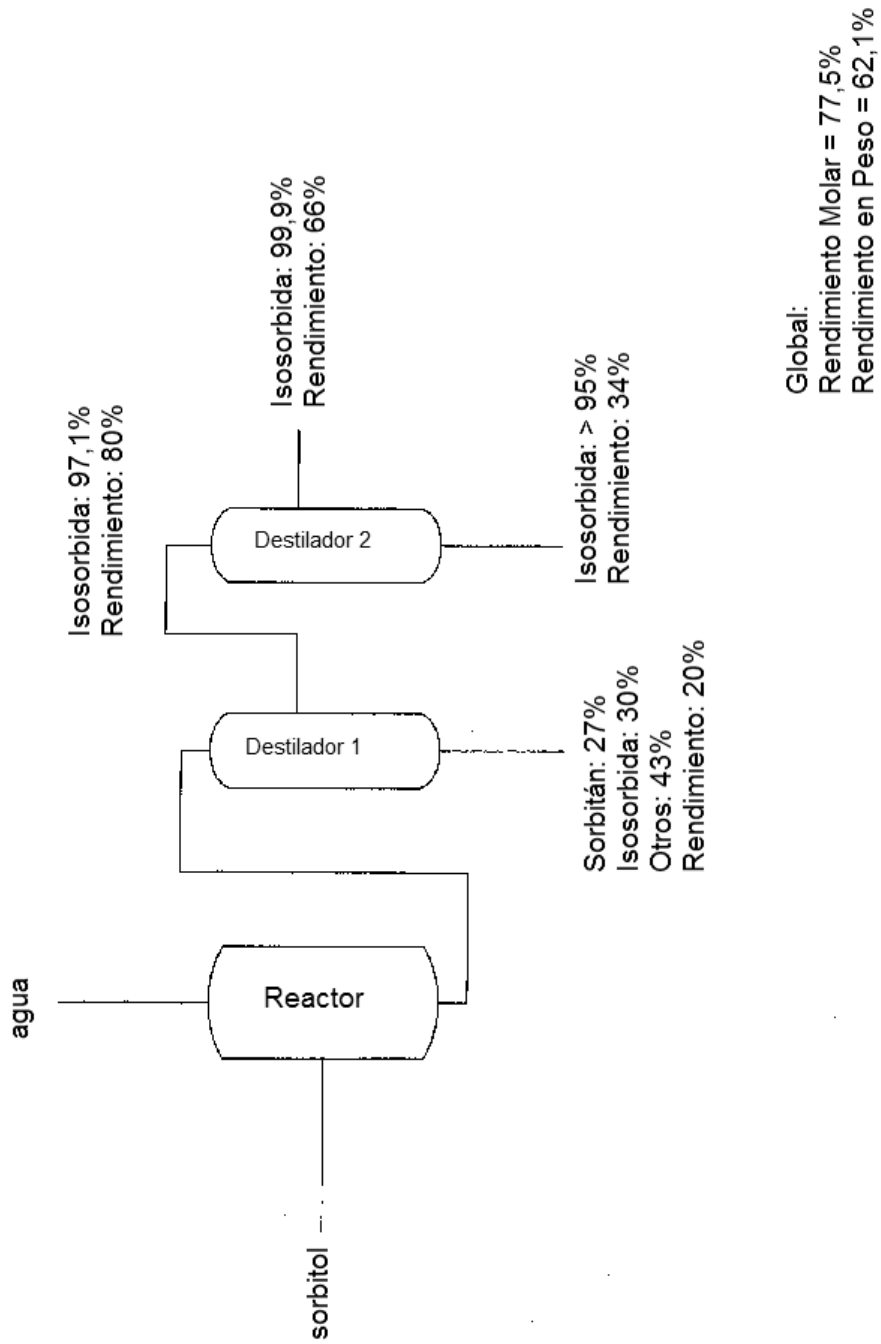


Figura 1