

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 324**

51 Int. Cl.:

C07H 1/00 (2006.01)

C07H 3/02 (2006.01)

C07D 307/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2011 E 11832883 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 2526109**

54 Título: **Isomerización de azúcares**

30 Prioridad:

29.06.2010 US 359782 P

17.02.2010 US 305480 P

10.12.2010 US 421840 P

15.01.2010 US 295637 P

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

05.09.2016

73 Titular/es:

CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY

(100.0%)

1200 East California Boulevard, Mail Code 210-85

Pasadena, CA 91125, US

72 Inventor/es:

MOLINER-MARIN, MANUEL;

ROMAN-LESHKOV, YURIY;

DAVIS, MARK, E. y

NIKOLLA, ERANDA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 581 324 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

Isomerización de azúcares

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica prioridad bajo 35 USC § 1 19 (e) a la Solicitud Provisional de EE. UU. N° 61/295.637, presentada el 15 de enero de 2010, que lleva el título Catalysts for the Isomerization of Sugars (Catalizadores para la isomerización de azúcares), pendiente, la Solicitud Provisional de EE. UU. N° 61/305.480, presentada el 17 de febrero de 2010, que lleva el título Catalysts for the Isomerization of Sugars (Catalizadores para la isomerización de azúcares), pendiente, la Solicitud Provisional de EE. UU. N° 61/359.782, presentada el 29 de junio de 2010, con el título New Catalysts for the Isomerization of Sugars (Nuevos catalizadores para la isomerización de azúcares), pendiente, y la Solicitud Provisional de EE.UU. N° 61/421.840, presentada el 10 de diciembre de 2010, con el título New Catalysts for the Isomerization of Sugars (Nuevos catalizadores para la isomerización de azúcares), pendiente, cada uno de los cuales se incorporan al presente texto por referencia en su totalidad.

15 De acuerdo con 35 U.S.C. art. 202 (c), se reconoce que el gobierno de los Estados Unidos puede tener ciertos derechos en la invención descrita en el presente texto, que se hizo, en parte, con fondos del Departamento de Energía de los EE. UU., Office of Science, Office of Basic Energy Sciences, bajo el número de concesión DE-SC00010004.

Campo de la invención

La invención descrita está en el campo de la isomerización de azúcares.

Fundamento

20 Los procesos químicos basados en hidratos de carbono son de importancia creciente a la vista del deseo de utilizar materias primas renovables, como la biomasa. La isomerización de los azúcares es una importante clase de reacciones utilizadas en diversos procesos industriales basados en hidratos de carbono. La conversión de glucosa en fructosa es uno de estos procesos de particular importancia. Esta reacción se ha usado para la producción de jarabes de maíz de alto contenido de fructosa (HFCS), así como para la producción de productos químicos intermedios valiosos, tales como 5-hidroximetilfurfural (HMF) y ácido levulínico.

25 La isomerización de la glucosa para dar fructosa se puede realizar bajo condiciones suaves usando catalizadores bien sean biológicos o bien químicos. Esta reacción es ligeramente endotérmica ($\Delta H = 3 \text{ kJ/mol}$) y reversible ($K_{eq} \sim 1$ a 298 °K), lo que significa que el grado máximo alcanzable de conversión de glucosa en fructosa está gobernado por el equilibrio termodinámico entre los dos azúcares a la temperatura de reacción.

30 En la técnica el documento EP 0302970 describe una separación adsorptiva de psicosa (una cetosa) en lecho sólido, de otras cetosas y aldosas. Más específicamente, se refiere a un procedimiento para separar psicosa de una mezcla que comprende psicosa, fructosa y una o más cetosas adicionales, y/o aldosas, el cual procedimiento emplea un adsorbente que comprende una zeolita de tipo Y intercambiada con calcio, para la adsorción selectiva de la psicosa de la mezcla de alimentación.

35 En el documento US4373025 se describe un procedimiento para la isomerización de glucosa para dar fructosa con glucosa isomerasa. También se describen medios de extraer la glucosa de la corriente efluente del reactor de isomerización y de recircular dicha glucosa de nuevo al reactor de isomerización. En particular, estos comprenden hacer pasar la corriente efluente de dicha etapa de isomerización a una etapa de separación, separar en dicha etapa de separación la glucosa de dicha corriente efluente y reciclar dicha glucosa a dicha etapa de isomerización.

40 El documento US2005201920 A1 se refiere a un material mesoporoso, en particular un material catalítico, y el uso de la estructura mesoporosa de sílice en donde la estructura mesoporosa lleva incorporados átomos activos químicamente elegidos entre el grupo que consiste en Al, Ti, V, Cr, Zn, Fe, Sn, Mo, Ga, Ni, Co, In, Zr, Mn, Cu, Mg, Pd, Pt y W. El proceso de tratamiento incluye alquilación, acilación, oligomerización, oxidación selectiva, hidrotatamiento, isomerización, desmetalación, descerado catalítico, hidroxilación, hidrogenación, amoximación, isomerización, deshidrogenación, craqueo y adsorción.

45 La isomerización industrial de la glucosa se realiza generalmente usando una enzima inmovilizada, que ofrece la ventaja de una alta conversión y selectividad, pero que también presenta numerosos retos. Los catalizadores enzimáticos no mantienen una alta actividad a lo largo de múltiples ciclos, no pueden ser regenerados con facilidad, y no trabajan en una amplia variedad de temperaturas, valores del pH, concentraciones de sales y otras condiciones del proceso. Además, los catalizadores de isomerización enzimática no se pueden integrar fácilmente en los procesos aguas arriba para la formación de glucosa a partir de biomasa, o en los procesos aguas abajo para la transformación de la fructosa en otros productos químicos intermedios.

50 Por ejemplo, un método de isomerización industrial preferido implica el uso de una enzima inmovilizada (xilosa isomerasa) a 333 °K que genera una mezcla en equilibrio de 42% (peso/peso) de fructosa, 50% (peso/peso) de

glucosa, y 8% (peso/peso) de otros sacáridos. Aunque los rendimientos de fructosa son altos, este proceso enzimático tiene varios inconvenientes que incluyen: (i) la necesidad de diversos procesos de purificación previa a la reacción para eliminar las impurezas de la alimentación que inhiben fuertemente la actividad de la enzima, por ejemplo, los iones de calcio presentes procedentes de una etapa previa de licuefacción / sacarificación del almidón se deben eliminar a niveles inferiores a 1 ppm, (ii) el uso de soluciones tamponadas para mantener un pH óptimo entre 7,0 y 8,0 (Na_2CO_3) y para activar la enzima (MgSO_4) que requiere procesos de intercambio iónico posteriores a la reacción, (iii) una temperatura de operación óptima de 333 °K para maximizar tanto el rendimiento del producto como la vida útil de la enzima que hace imposible velocidades de reacción más rápidas que podrían obtenerse a temperaturas más elevadas, y (iv) costes de explotación más elevados resultantes de la sustitución periódica del lecho de catalizador debido a la degradación irreversible de la actividad sufrida por la enzima a lo largo del tiempo.

En consecuencia, es deseable proporcionar un procedimiento para la isomerización de azúcares con una alta conversión y selectividad, sin los inconvenientes asociados con los catalizadores enzimáticos.

Sumario

Al encontrarse con los retos descritos, se describen procedimientos en el presente texto que incluyen procesos para la isomerización de un monosacárido que incluyen poner en contacto el monosacárido en medio acuoso con una zeolita de alto contenido en sílice que contiene estaño o titanio, incorporado en el entramado de la zeolita, teniendo la zeolita poros capaces de admitir el monosacárido. También se describen procesos para isomerizar un monosacárido que incluyen poner en contacto el monosacárido en medio acuoso con un material de sílice mesoporoso ordenado que contiene estaño o titanio, incorporado en el entramado del material.

Se describen también otros procedimientos para convertir la glucosa en 5-hidroximetilfurfural, que incluyen poner en contacto la glucosa en medio acuoso con una zeolita de alto contenido de sílice que contiene estaño o titanio, que se incorpora en el entramado de la zeolita, teniendo la zeolita poros capaces de admitir la glucosa, para proporcionar fructosa; y deshidratar la fructosa. Se describen otros procesos más para convertir el almidón en 5-hidroximetilfurfural que incluyen hidrolizar el almidón en ácido para proporcionar la glucosa en un medio acuoso ácido; poner en contacto la glucosa en medio acuoso con una zeolita de alto contenido de sílice que contiene estaño o titanio, que se incorpora en el entramado de la zeolita, teniendo la zeolita poros capaces de admitir la glucosa, para proporcionar fructosa; y deshidratar la fructosa.

La descripción general y la descripción detallada que sigue son a título de ejemplo y explicativas y no son restrictivas de la invención, como se define en las reivindicaciones anexas. Otros aspectos de la presente invención pueden ser evidentes para los expertos en la técnica a la vista de la descripción detallada de la invención que se proporciona en el presente texto.

El resumen, así como la siguiente descripción detallada, se entenderán mejor cuando se lean conjuntamente con los dibujos adjuntos. A los efectos de ilustrar la invención, se muestran en los dibujos ejemplos de realización de la invención; Sin embargo, la invención no está limitada a los métodos específicos, composiciones y dispositivos descritos. Además, los dibujos no están necesariamente dibujados a escala. En los dibujos:

La FIG. 1 representa las estructuras y tamaños de poro de varios materiales diferentes sintetizados y probados en relación con la actividad de isomerización de azúcar.

La FIG. 2 representa una estructura de zeolita que contiene titanio en el entramado.

La FIG. 3 representa una imagen de microscopía electrónica de barrido de estaño zeolita beta.

La FIG. 4 representa una imagen de microscopía electrónica de barrido de estaño zeolita beta.

La FIG. 5 representa imágenes de escaneo de microscopía electrónica de titanio zeolita beta (dos entramados superiores) y estaño zeolita beta (parte inferior de dos entramados).

La FIG. 6 representa espectros de reflectancia difusa ultravioleta/visible de Sn-Beta y Ti-Beta.

La FIG. 7 representa los patrones de difracción en polvo de rayos X de Ti-Beta y Sn-Beta.

La FIG. 8 representa la ausencia de cambios morfológicos significativos de Sn-Beta usando microscopía electrónica de barrido después de la conversión de glucosa en HMF en un sistema bifásico. El panel izquierdo representa Sn-Beta antes de la reacción, y el panel derecho representa Sn-Beta después de exponer Sn-Beta en glucosa a una relación molar de 200, relación en volumen de 1: 3 de agua a THF, pH de 1 en HCl, 35 g de NaCl en 100 g de agua.

La FIG. 9 expone una representación esquemática de las rutas de reacción de isomerización de la glucosa catalizada por catalizadores bien sea biológicos o bien químicos.

La FIG. 10 expone una representación esquemática de los mecanismos de isomerización de la glucosa por medio de rutas de reacción (A) catalizada por bases y (B) catalizada por metales.

La FIG. 11 expone una representación esquemática de los mecanismos de isomerización de la glucosa por medio de (A) transferencia de protones y (B) desplazamiento de hidruro intramolecular.

La FIG. 12 representa la ruta de reacción de Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV). R = alquilo o arilo; R1 y R3 = alquilo o hidrógeno; Me = metal.

- 5 La FIG. 13 expone una representación esquemática de la ruta a partir de biomasa a glucosa a HMF a fructosa a los productos corriente abajo.

La FIG. 14 expone una representación esquemática de la ruta a partir de almidón a glucosa a fructosa a HMF.

La FIG. 15 expone una representación esquemática del uso de un sistema bifásico para la reacción de glucosa para formar fructosa para formar HMF.

- 10 La FIG. 16 representa los resultados de una selección de metalosilicatos para la reacción de isomerización de la glucosa. Las condiciones de reacción fueron 10% en peso de glucosa en agua, 140 °C, 90 min, y una relación molar 1: 50 de metal:glucosa.

- 15 La FIG. 17 representa los resultados de la reacción de isomerización de la glucosa catalizada por diversos sólidos que contienen metales (conversión de la glucosa en negro, selectividad de fructosa en blanco). Las condiciones de reacción fueron 10% en peso de glucosa en agua, 413 °K, 90 min, y relación molar 1:50 de metal:glucosa.

- 20 La FIG. 18 representa los perfiles de reacción de isomerización de la glucosa y distribuciones de producto en función del tiempo a 363 °K, 383 °K, y 413 °K para la glucosa (gris), fructosa (blanco), y manosa (negro) usando Sn-Beta como catalizador. Las condiciones de reacción fueron el 10% en peso de glucosa en agua y una relación molar 1:50 de Sn:glucosa. Las barras de error para las representaciones del perfil de reacción en el panel a la izquierda no son visibles debido a que son más pequeños que los iconos de representación del punto de datos.

- 25 La FIG. 19 representa espectros de ¹³C NMR de a) glucosa sin marcar, b) glucosa D2 marcada, c) fracción de glucosa obtenida después de la reacción de la glucosa-D2 con Sn-Beta, d) fracción de glucosa obtenida después de hacer reaccionar glucosa-D2 marcada con NaOH, e) fructosa no marcada, f) fracción de fructosa obtenida después de hacer reaccionar de la glucosa-D2 marcada con Sn-Beta, y g) fracción de fructosa obtenida después de hacer reaccionar reacción de la glucosa-D2 marcada con NaOH.

- 30 La FIG. 20 representa espectros de ¹H NMR de a) glucosa no marcada, b) glucosa-D2 marcada, c) fracción de glucosa obtenida después de hacer reaccionar glucosa-D2 con Sn-Beta, d) fracción de glucosa obtenida después de hacer reaccionar glucosa-D2 marcada con NaOH, e) fructosa no marcada, f) fracción de fructosa obtenida después de hacer reaccionar glucosa- D2 marcada con Sn-Beta, y g) fracción de fructosa obtenida después de hacer reaccionar glucosa-D2 marcada con NaOH.

- 35 La FIG. 21 representa (A) reacción de isomerización de glucosa y distribuciones del producto (glucosa gris, fructosa blanco y manosa negro) después de 45 minutos a 383 °K utilizando Sn-Beta o SnO₂Beta. Las reacciones se llevaron a cabo con una solución de glucosa al 10% en peso, usando la cantidad de catalizador correspondiente para mantener una relación molar 1:100 de metal:glucosa; y (B) espectros UV-Vis de reflectancia difusa para Sn-Beta y SnO₂-Beta.

La FIG. 22 representa perfiles de conversión de isomerización de la glucosa a 383 °K, usando Sn- Beta como catalizador. Las condiciones de reacción fueron 10% en peso de glucosa (marcada o sin marcar) en agua y una relación molar 1:50 de Sn:glucosa.

- 40 La FIG. 23 representa estructuras moleculares para una solución de glucosa no marcada que contiene 35% de glucosa en la configuración α-piranososa (i) y 65% en la configuración β-piranososa (ii). Las mismas relaciones se obtienen para glucosa marcada (glucosa-D2), en donde el 35% está en la configuración α-piranososa (iii) y el 65% está en la configuración β-piranososa (iv).

La FIG. 24 representa espectros de ¹³C NMR de glucosa sin marcar, glucosa-D2 antes del calentamiento, y glucosa-D2 después de calentamiento a 383 °K sin catalizador.

- 45 La FIG. 25 representa los resultados de pruebas de reacción para la conversión de glucosa en HMF usando un sistema bifásico. Las condiciones de reacción de la serie superior de experimentos fueron de relación de volumen 1: 2 de agua a 1-butanol, pH 1 en HCl, y 35 g de NaCl en 100 g de agua. Las condiciones de reacción de la serie inferior de experimentos fueron relación de volumen de agua a fase orgánica 1:3, pH 1 en HCl, T = 180 °C, 35 g de NaCl en 100 g de agua.

- 50 La FIG. 26 representa los resultados de las pruebas de reacción para la conversión de glucosa en HMF usando un sistema bifásico. Las condiciones de reacción fueron una relación molar de Sn-Beta a glucosa de 200, una relación de volumen de agua a 1-butanol de 1:3, pH = 1 en HCl, T = 160 °C, 35 g de sal en 100 g de agua.

La FIG. 27 representa los resultados de las pruebas de reacción para la conversión de glucosa en HMF usando un sistema bifásico. Las condiciones de reacción fueron una relación molar de Sn-Beta a glucosa de 200, una relación de volumen de la fase de agua a 1-butanol de 1: 3, pH = 1 en ácido, T = 160 °C, 35 g de NaCl en 100 g de agua.

5 La FIG. 28 representa los resultados de las pruebas de reacción para la conversión de glucosa en HMF usando un sistema bifásico. Las condiciones de reacción fueron una relación molar de Sn-Beta a glucosa de 200, una relación de volumen de agua a fase orgánica de 1:3, pH 1 en HCl, 35 g de NaCl en 100 g de agua.

10 La FIG. 29 representa los resultados de las pruebas de reacción para la conversión de glucosa en HMF usando un sistema bifásico. Las condiciones de reacción fueron temperatura 160 °C, relación molar de Sn/zeolita Beta a glucosa 1:200, pH 1 en HCl, relación de volumen de agua a 1-butanol de 1:2. Los dos paneles superiores proporcionan datos de reactividad, y el panel inferior proporciona datos de difracción de rayos X (XRD) antes y después de la exposición a HCl a un pH de 1.

La FIG. 30 representa los datos termodinámicos de la isomerización de glucosa a fructosa basándose en datos de Tewari, Y., Applied Biochemistry and Biotechnology 1990, 23, 187.

15 La FIG. 31 representa un patrón de difracción de rayos X de Zn-CIT-6 sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en Andy & Davis, Ind. Eng. Chem. Res. 2004, 43, 2922.

La FIG. 32 muestra una microfotografía electrónica de barrido del Zn-CIT-6 sintetizado, que muestra un tamaño de cristal de 0,5 - 0,6 micrómetros.

La FIG. 33 representa distribuciones de producto para la reacción de isomerización de la glucosa a 110 °C usando el catalizador CIT-6 (SnCH_3Cl_3) en la forma en que ha sido preparado (a la izquierda) y calcinado (a la derecha).

20 Descripción detallada de las realizaciones ilustrativas

El alcance de la presente invención viene ilustrado por las reivindicaciones anexas y cualquier otra descripción es tan solo con fines ilustrativos. La presente invención puede entenderse más fácilmente por referencia a la descripción detallada que sigue, tomada en conexión con las figuras y ejemplos adjuntos que forman parte de esta descripción. Se ha de entender que esta invención no está limitada a los dispositivos, métodos, aplicaciones, condiciones o parámetros específicos descritos y/o mostrados en el presente texto, y que la terminología usada en este texto tiene el propósito de describir realizaciones particulares solamente a título de ejemplo, y no se pretende que sean limitantes de la invención reivindicada. También, como se utiliza en la memoria descriptiva que incluye las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una", "uno", "la" y "el" incluyen el plural, y la referencia a un valor numérico concreto incluye al menos ese valor concreto, a menos que el contexto dictamine claramente otra cosa. El término "pluralidad", como se usa en el presente texto, significa más de uno. Cuando se expresa un margen de valores, otra realización incluye desde el valor particular y/o hasta el otro valor particular. Del mismo modo, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otra realización. Todos los márgenes son inclusivos y combinables.

35 Se ha de apreciar que ciertas características de la invención que, por razón de claridad, se describen en el presente texto en el contexto de realizaciones separadas, se pueden también proporcionar en combinación en una única realización. A la inversa, diversas características de la invención que, por razón de brevedad, se describen en el contexto de una realización simple, se pueden proporcionar también por separado o en cualquier subcombinación. Además, la referencia a los valores establecidos en márgenes incluyen todos y cada uno de los valores dentro de ese margen.

40 Como se usa en el presente texto, cuando se caracteriza la reactividad química de la sustancia reaccionante "x" para formar el producto "y", la conversión se define como los moles de "x" reaccionados dividido por los moles iniciales de "x". La selectividad se define como los moles de "y" producido dividido por los moles de "x" que han reaccionado. El rendimiento se define como los moles de "y" producido dividido por los moles iniciales de "x". Estas cantidades pueden ser descritas en forma fraccionada o como porcentajes. Por ejemplo, para describir la conversión como porcentaje, los moles de "x" que han reaccionado dividido por los moles iniciales de "x", y el resultado se multiplica por 100. Ha de entenderse que a menos que se indique otra cosa, los valores de estas cantidades entre 1 y 100 reflejan porcentajes, no fracciones.

50 En varios procedimientos descritos en el presente texto, los azúcares se isomerizan usando catálisis química. En comparación con la catálisis biológica, la catálisis química que emplea materiales inorgánicos de bajo costo para isomerizar azúcares puede ofrecer ventajas atractivas, incluyendo la operación a través de una gama más amplia de temperaturas y tiempos de vida más largos, velocidades de reacción más rápidas que podrían dar tiempos de residencia en el reactor más cortos, y una mayor resistencia a las impurezas.

55 Por ejemplo, la glucosa experimenta isomerización en presencia de catalizadores básicos a temperaturas que están en el intervalo de 298 a 423 °K; desgraciadamente, los monosacáridos son inestables en medio alcalino y fácilmente se degradan en numerosos subproductos a temperaturas superiores a 313 °K. Por lo tanto, los catalizadores básicos generan típicamente rendimientos de fructosa <10% (las selectividades de fructosa alta [> 90%] se permiten

únicamente a conversiones de glucosa bajas [$< 10\%$]), lo que les hace candidatos improbables para su uso en el procesamiento de glucosa a gran escala.

5 Varios procedimientos descritos en el presente texto hacen uso de centros metálicos de estaño (Sn) o de titanio (Ti) que pueden actuar como ácidos sólidos en medios acuosos cuando se incorporan en el entramado de un material silíceo. Por ejemplo, las zeolitas de poro grande que contienen estos tipos de centros ácidos son activas en la isomerización de aldosas, tales como la glucosa, al tiempo que previenen reacciones de degradación del azúcar que habitualmente se encuentran en los procesos catalizados por base.

10 El uso de centros ácidos de metal puede obtener ventajas de las fuertes interacciones entre estos tipos de centros metálicos y los restos hidroxilo/carbonylo que están presentes en las aldosas. De hecho, informes recientes han demostrado que las zeolitas Sn-Beta son muy activas en la reducción de Meerwein-Ponndorf- Verley (MPV) de compuestos de carbonilo, por la que tiene lugar una transferencia de hidruro desde el grupo hidroxilo de un alcohol al grupo carbonilo de una cetona. Corma A., et al. (2002) Al free Sn-Beta zeolite as a catalyst for the selective reduction of carbonyl compounds (Meerwein-Ponndorf- Verley reaction), J. Am. Chem. Soc. 124 (13): 3194 - 95. Del mismo modo, otros han demostrado que los materiales que contienen Sn catalizan la conversión de triosas, por ejemplo gliceraldehído y dihidroxiacetona, en lactatos de alquilo por medio de una secuencia de reacción de isomerización/esterificación mediada por un ácido de Lewis en presencia de alcoholes. Hayashi Y. y Sasaki Y. (2005) Tin-catalyzed conversión of trioses to alkyl lactates in alcohol solution, Chem. Commun. 21: 2716 - 18; Taarning E, et al. (2009) Zeolite-catalyzed isomerization of triose sugars, ChemSusChem 2 (7): 625 - 27.

20 En varios métodos descritos en el presente texto, se isomeriza un monosacárido, entre otras cosas, poniendo en contacto el monosacárido en medio acuoso con un catalizador. El catalizador puede ser, por ejemplo, un material inorgánico que contiene centros metálicos.

25 En otros métodos descritos en el presente texto, el material inorgánico puede ser un material silíceo. El material inorgánico puede ser también un material poroso, o en particular un tamiz molecular, o en particular un material microporoso tal como una zeolita. Por ejemplo, el material inorgánico puede ser una zeolita de alto contenido de sílice.

30 Aunque muchas zeolitas son aluminosilicatos, las zeolitas que incorporan otros componentes, por ejemplo el zinc, son conocidos en la técnica, al igual que los métodos para sintetizarlas. Algunas zeolitas se denominan altas en sílice, lo que significa que la relación de silicio a aluminio en el entramado es alta, por ejemplo al menos 10:1, o tan alta como 100:1 o incluso superior. Las zeolitas altas en sílice pueden incluso ser totalmente libres de aluminio. Cuanto más alta sea la relación de silicio a aluminio, tanto más neutro e hidrófobo se hace el entramado de la zeolita.

35 En realizaciones en las que el material inorgánico es un material poroso, los poros del material pueden ser diseñados de forma que los poros sean suficientemente grandes para admitir monosacárido u otras sustancias reaccionantes o productos en el interior del material poroso. Por ejemplo, cuando el material inorgánico es una zeolita, puede elegirse una zeolita en particular con un tamaño de poro deseado. El tamaño de poro es una forma de clasificar las zeolitas, y se conocen en la técnica zeolitas con diversos tamaños de poro. El tamaño de poro de la zeolita también puede ser seleccionado para excluir moléculas no deseables o que interfieran.

40 En realizaciones en las que el material inorgánico es un material poroso, el material puede estar diseñado de forma que la reactividad del catalizador se permite en el interior del material, por lo que las sustancias reaccionantes entran en el material a través de los poros, reaccionan para formar productos, y luego los productos salen del material a través de los poros. En otras realizaciones, la reactividad de la superficie puede estar presente, pero también puede ser insustancial, insignificante o totalmente ausente. En algunos ejemplos, el material inorgánico puede contribuir a la actividad catalítica, pero en otros los centros metálicos proporcionan la actividad catalítica.

45 En otros métodos descritos en el presente texto, los centros metálicos se incorporan en el entramado del material inorgánico. Por ejemplo, las zeolitas pueden contener metales en el entramado de la zeolita. Se conocen en la técnica ejemplos de tales zeolitas. Por ejemplo, Corma A. et al. (2001) Sn-zeolite beta as a heterogeneous chemoselective catalyst for Baeyer-Villiger oxidations, Nature 412 (6845): 423 - 25. A pesar de este conocimiento, el éxito en la incorporación de metales en el entramado de una zeolita debe ser probado en general mediante la caracterización de la zeolita.

50 En más métodos descritos en el presente texto, los centros metálicos actúan como ácidos de Lewis. En tales métodos, el metal puede prestar actividad de ácido de Lewis al material inorgánico. Varios metales son conocidos generalmente en la técnica anterior por actuar como ácidos de Lewis, dependiendo de si están presentes como cationes, complejos, o compuestos covalentes, por ejemplo, aluminio, boro, cromo, cobalto, hierro, titanio, estaño y otros. En algunos métodos descritos en el presente texto, por ejemplo, los centros metálicos son estaño o titanio. Otros metales conocidos en la técnica por tener actividad de ácido de Lewis se tienen también en consideración para su incorporación en el catalizador.

En otros métodos descritos en el presente texto, el catalizador puede ser una zeolita que contiene estaño o titanio incorporado en el entramado de la zeolita. Por ejemplo, el catalizador puede ser una zeolita de alto contenido en sílice que contiene estaño o titanio incorporado en el entramado de la zeolita.

5 En varios de los métodos descritos en el presente texto, el catalizador incluye zeolita beta. Generalmente, la zeolita beta es una zeolita definida por la topología *BEA, cuyas características se exponen, por ejemplo, en el Atlas of Zeolite Framework Types, Sexta Edición (Baerlocher et al., 2007). También se contemplan otras zeolitas conocidas en la técnica. La elección de la zeolita depende del tamaño, entramado, forma, y componentes apropiados, dependiendo de la reacción que se ha de catalizar, de las sustancias reaccionantes y de los productos. Por ejemplo, cuando la reacción que se ha de catalizar es la isomerización de la glucosa para formar fructosa, es deseable una
10 zeolita con tamaños de poro capaces de admitir la glucosa y la fructosa, por ejemplo la zeolita beta. Sustancias reaccionantes y productos más grandes precisarían materiales con poros proporcionalmente mayores.

En otros métodos descritos en el presente texto, el catalizador incluye zeolitas tales como TS-1, que es un material de silicato de titanio con la topología MFI. También se contemplan otras diversas zeolitas de poro grande y extragrande, por ejemplo CIT-1, ZSM-12, SSZ-33, SSZ-26, CIT 5, o FAU de alto contenido de sílice.

15 En otros métodos descritos en el presente texto, el material poroso es un material de sílice mesoporosa ordenada. Por ejemplo, un monosacárido se isomeriza, entre otras cosas, poniendo en contacto el monosacárido en medio acuoso con un material de sílice mesoporosa ordenada que contiene estaño o titanio, incorporado en el entramado del material. El material de sílice mesoporosa puede ser, por ejemplo, MCM-41, SBA-15, TUD-1, HMM-33 o FSM-16.

20 En otros métodos más que se describen en el presente texto, el catalizador se pone en contacto con el monosacárido en solución acuosa, entendiéndose una solución en la que el disolvente es agua. Los catalizadores descritos en el presente texto pueden ponerse en contacto con monosacárido en otros disolventes, por ejemplo alcoholes, aunque, como se describe en otra parte en el presente texto, la elección del disolvente afecta significativamente al resultado de la reacción química.

25 En otros métodos descritos en el presente texto, el catalizador se pone en contacto con un hidrato de carbono. Por ejemplo, el catalizador puede ponerse en contacto con un monosacárido, un disacárido, un trisacárido, un oligosacárido o un polisacárido. Además, se puede poner en contacto cualquier combinación de hidratos de carbono con el catalizador, según sea apropiado. Además, pueden ponerse en contacto con el catalizador los hidratos de carbono de cualquier quiralidad.

30 Cuando el hidrato de carbono es un monosacárido, el monosacárido puede ser una aldosa, tal como una aldotriosa, una aldotetrosa, una aldopentosa o una aldohexosa. En particular, las aldosas pueden incluir gliceraldehído, eritrosa, treosa, ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa o talosa.

También cuando el hidrato de carbono es un monosacárido, el monosacárido puede ser una cetosa, tal como una cetotriosa, una cetotetrosa, una cetopentosa o una cetohehexosa. En particular, las cetosas pueden incluir
35 dihidroxiacetona, eritruosa, ribulosa, xilulosa, psicosa, fructosa, sorbosa, o tagatosa.

Otros monosacáridos y derivados de los mismos pueden también ponerse en contacto con los catalizadores descritos en el presente texto, incluyendo piranosas, furanosas, amino azúcares, y similares.

40 Cuando el hidrato de carbono es un disacárido, el disacárido puede ser cualquier combinación de monosacáridos, por ejemplo sacarosa, lactulosa, lactosa, maltosa, trehalosa, celobiosa, kojibiosa, nigerosa, isomaltosa, soforosa, laminarbiosa, gentiobiosa, turanosa, maltulosa, palatinosa, gentiobiulosa, manobiosa, melibiosa, melibulosa, rutinosa, rutinulosa o xilobiosa.

45 Las mezclas de hidratos de carbono también pueden ponerse en contacto con los catalizadores descritos en el presente texto, incluidas las mezclas de hidratos de carbono que son el subproducto de las reacciones de hidrólisis de materiales de biomasa, tales como el almidón y la celulosa, por ejemplo la maltosa y la celobiosa. Además, los oligosacáridos y polisacáridos pueden ponerse en contacto con los catalizadores descritos en el presente texto, por ejemplo fructo-oligosacáridos y galacto-oligosacáridos, así como almidones, celulosas, y quitinas.

50 En otros métodos descritos en el presente texto, el medio acuoso incluye entre aproximadamente 0,001 por ciento en peso de monosacáridos y la solubilidad máxima del monosacárido en el medio a la temperatura elegida. Por ejemplo, el medio acuoso puede incluir entre aproximadamente 0,001 por ciento en peso de monosacárido y aproximadamente 50 por ciento en peso de monosacárido, o entre aproximadamente 10 por ciento en peso de monosacárido y aproximadamente 50 por ciento en peso de monosacárido. El medio acuoso puede incluir también entre aproximadamente 25 por ciento en peso de monosacárido y aproximadamente 50 por ciento en peso de monosacárido. Son industrialmente deseables concentraciones más altas a causa de la mayor utilización del equipo de procesamiento, entre otras razones. La concentración de monosacárido en particular seleccionada depende en
55 parte de la solubilidad del monosacárido seleccionado.

En otros métodos descritos en el presente texto, la reacción de isomerización alcanza sustancialmente el equilibrio termodinámico. Por ejemplo, en la conversión de glucosa a fructosa, las conversiones de equilibrio se representan en la Figura 30. En otros métodos más que se describen en el presente texto, la reacción de isomerización se lleva a cabo por un catalizador químico que proporciona sustancialmente la misma conversión y selectividad como los sistemas enzimáticos de la técnica anterior.

En otros métodos descritos en el presente documento, el pH del medio acuoso es ácido, lo que significa que es menos de 7,0. Aunque los monosacáridos pueden isomerizarse en condiciones no ácidas, por ejemplo como se describe en el presente texto, la isomerización en condiciones ácidas, también descrita en el presente texto, tiene una notable utilidad. De hecho, la capacidad para isomerizar azúcares en una solución ácida es esencial para superar algunos de los principales cuellos de botella encontrados durante la catálisis básica, algunos de los cuales incluyen la neutralización de sitios activos por subproductos ácidos y la baja estabilidad de los azúcares en los entornos alcalinos. Además, trabajando a valores de pH bajos, permite oportunidades para acoplar reacciones catalizadas por ácido arriba y aguas abajo, por ejemplo la hidrólisis o la deshidratación, con la reacción de isomerización de la glucosa, sin necesidad de utilizar operaciones unitarias adicionales. Por ejemplo, en la producción de jarabe de maíz de alto contenido en fructosa (HFCS), la etapa de hidrólisis del almidón (típicamente realizada en un conjunto separado de reactores utilizando bien sea catalizadores ácidos o bien una combinación de enzimas) requerida antes de la etapa de isomerización, se podría combinar con la etapa de isomerización de la glucosa. Del mismo modo, en la producción de HMF, la etapa de isomerización catalizada por una base requerida para convertir la glucosa en fructosa antes de realizar la etapa de deshidratación catalizada por ácido se podría combinar en un solo reactor para obtener altos rendimientos de producto de una manera más eficiente.

En algunos métodos descritos en el presente texto, el pH del medio acuoso está entre aproximadamente 0 y aproximadamente 4. En otros métodos descritos en el presente texto, el pH del medio acuoso está entre aproximadamente 0 y aproximadamente 2. Un pH de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 2, incluyendo 2, es particularmente útil para el acoplamiento de la isomerización con la hidrólisis del almidón y/o la deshidratación de la fructosa para formar HMF.

En otros métodos descritos en el presente texto, el medio acuoso comprende una sal. La sal puede estar presente por varias razones, por ejemplo puede venir de un proceso anterior, y la tolerancia a la sal puede ser ventajosa por razones económicas y de eficiencia. Como otro ejemplo, la sal también puede añadirse intencionalmente con el fin de facilitar el reparto a través de múltiples fases líquidas. En algunos métodos descritos en el presente texto, la sal puede incluir un catión que podría ser cualquier metal, por ejemplo sodio, potasio, magnesio, calcio, litio u otros. Del mismo modo la sal puede incluir un anión tal como acetato, alquilsulfato, alquilfosfato, carbonato, cromato, citrato, cianuro, formiato, glicolato, haluro, hexafluorofosfato, nitrato, nitrito, óxido, fosfato, sulfato, tetrafluoroborato, tosilato, triflato o bis-trifluorosulfonimida. Por ejemplo, la sal puede ser cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, o bromuro de potasio.

En otros métodos descritos en el presente texto, la isomerización se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 250 °C. La elección de la temperatura influye sobre la cinética de la reacción, así como sobre la conversión y la selectividad. Dependiendo de la composición de la solución acuosa, la temperatura máxima para la reacción puede depender de si el reactor está presurizado, y si es así, a qué presión. Por ejemplo, la isomerización se puede llevar a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 90 °C y aproximadamente 180 °C. Como ejemplo adicional, la isomerización se puede llevar a cabo a una temperatura entre aproximadamente 90 °C y aproximadamente 140 °C. Si es posible, pueden ser deseables temperaturas más bajas para conservar energía.

En otros métodos descritos en el presente texto, la isomerización puede llevarse a cabo durante menos de aproximadamente 90 minutos. En general, se debe dejar que una reacción continúe el tiempo suficiente para alcanzar una conversión deseada. Pueden ser deseables tiempos de reacción más cortos desde un punto de vista industrial por razones de eficiencia. Por ejemplo, la isomerización puede llevarse a cabo durante menos de aproximadamente 60 minutos, o menos de aproximadamente 30 minutos. Otra razón para utilizar tiempos de reacción más cortos es el potencial para la acumulación de productos de degradación no deseables.

En otros métodos descritos en el presente texto, las condiciones de la reacción de isomerización del monosacárido se seleccionan de tal manera que se puede utilizar un catalizador de zeolita por tandas durante al menos tres ciclos de reacción sin una reducción significativa en el rendimiento y sin necesidad de calcinación. Un catalizador estable ofrece varias ventajas de importancia industrial, incluyendo una mayor eficiencia, una reducción del coste y mayor fiabilidad. En algunos métodos descritos en el presente texto, un catalizador de Sn-Beta es estable y mantiene su actividad tanto después de su reutilización como después de la calcinación. Por ejemplo, se llevaron a cabo ciclos sucesivos de isomerización de la glucosa sin tratamiento intermedio del catalizador, y se mantuvieron la conversión y la selectividad. En otros ejemplos descritos en el presente texto, incluso cuando el catalizador adolece de una disminución del rendimiento, una etapa de calcinación en aire entre ciclos restablece el rendimiento. El que el catalizador adolezca de una disminución del rendimiento puede depender, en parte, de la elección del catalizador y de la elección de las condiciones de reacción. Por ejemplo, cuando el tiempo de reacción y la temperatura se mantienen en niveles moderados, por ejemplo 383 °K y 30 minutos, no es necesaria una etapa intermedia de calcinación.

En otros métodos descritos en el presente texto, el producto de la isomerización del monosacárido es después deshidratado. Por ejemplo, la deshidratación puede realizarse para formar derivados de furano útiles como productos químicos intermedios. Como ejemplo adicional, la glucosa se convierte en 5-hidroximetilfurfural (HMF), entre otras cosas, poniendo en contacto la glucosa en medio acuoso con una zeolita de alto contenido de sílice que contiene estaño o titanio, incorporada en el entramado de la zeolita, teniendo la zeolita poros capaces de admitir la glucosa, para proporcionar fructosa y después deshidratar la fructosa.

En otros aspectos que combinan isomerización y deshidratación que se describen en el presente texto, el catalizador incluye zeolitas tales como Beta. También se tienen en consideración otras diversas zeolitas de poro grande y poro extragrande, por ejemplo CIT-1, ZSM-12, SSZ-33, SSZ-26, CIT-5, o FAU alta en sílice. En otros métodos que combinan isomerización y deshidratación descritos en el presente texto, el material poroso es un material de sílice mesoporosa ordenada. Por ejemplo, un monosacárido se isomeriza, entre otras cosas, poniendo en contacto el monosacárido en medio acuoso con un material de sílice mesoporosa ordenada que contiene estaño o titanio, incorporado en el entramado del material. El material de sílice mesoporosa puede ser, por ejemplo, MCM-41, SBA-15, TUD-1, HMM-33 o FSM-16.

En otros aspectos adicionales descritos en el presente texto, el producto de la isomerización de monosacárido puede ser mantenido en el medio acuoso mientras que es deshidratado. Por ejemplo, la fructosa puede mantenerse en el medio acuoso mientras fue deshidratada. Este procedimiento ofrece la ventaja de eliminar la necesidad de una etapa de separación, en vez de llevar a cabo las reacciones tanto de isomerización como de deshidratación en el mismo medio acuoso. Los métodos descritos en el presente texto son particularmente adecuados para un procedimiento de este tipo, porque ciertos catalizadores de isomerización descritos en el presente texto son estables en las condiciones necesarias para la deshidratación.

En general, la deshidratación de sacáridos para formar derivados de furano está bien estudiada, y en particular se conoce en la técnica la deshidratación de fructosa para formar HMF. En ciertos métodos descritos en el presente texto, la deshidratación del producto de la reacción de isomerización se lleva a cabo en presencia de un catalizador ácido. Por ejemplo, el catalizador puede ser un ácido inorgánico disuelto en el medio acuoso, tal como HCl. El catalizador también puede ser, por ejemplo, un catalizador ácido sólido tal como una zeolita de alto contenido de sílice protonada que tiene una topología *BEA. Pueden ser útiles también otras fuentes de ácido, tales como resinas de intercambio catiónico, ácidos de Lewis, materiales de sílice-alúmina, materiales de titania-alúmina, ácidos minerales, heteropoliaácidos, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bórico, ácido oxálico, ácido levulinico, ácido cítrico, óxido de niobio, fosfato de vanadio o fosfato de niobio.

Las reacciones de isomerización y de deshidratación se pueden llevar a cabo secuencialmente o simultáneamente, o alguna combinación de las dos. Por ejemplo, un monosacárido se pone en contacto con un catalizador de isomerización y un catalizador de deshidratación en solución acuosa, ambas reacciones pueden proceder juntas. En un ejemplo en particular, si la glucosa se pone en contacto con un catalizador de isomerización en una solución acuosa ácida, la glucosa reacciona primero para formar fructosa y después para formar HMF. Las condiciones de reacción en particular pueden ser, entre otras, cualquiera de las condiciones descritas en relación con la isomerización.

En algunos métodos que combinan la isomerización y la deshidratación descritos en el presente texto, el pH del medio acuoso está entre aproximadamente 0 y aproximadamente 4. En otros métodos descritos en el presente texto, el pH del medio acuoso está entre aproximadamente 0 y aproximadamente 2. En otros métodos que combinan isomerización y deshidratación descritos en el presente texto, el medio acuoso comprende una sal, por ejemplo que incluye un catión que podría ser cualquier metal, por ejemplo sodio, potasio, magnesio, calcio, litio u otros. La sal puede incluir igualmente un anión tal como acetato, alquifosfato, alquilsulfato, carbonato, cromato, citrato, cianuro, formiato, glicolato, haluro, hexafluorofosfato, nitrato, nitrito, óxido, fosfato, sulfato, tetrafluoroborato, tosilato, triflato o bis-trifluorosulfonimida. Por ejemplo, la sal puede ser cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, o bromuro de potasio.

En otros métodos descritos en el presente texto, la isomerización se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 250 °C. La elección de la temperatura influye en la cinética de reacción, así como en la conversión y en la selectividad. Dependiendo de la composición de la solución acuosa, la temperatura máxima para la reacción puede depender de si el reactor está presurizado y, si es así, a qué presión. Por ejemplo, la isomerización puede llevarse a cabo a una temperatura entre aproximadamente 90 °C y aproximadamente 180 °C. Como ejemplo adicional, la isomerización puede llevarse a cabo a una temperatura entre aproximadamente 90 °C y aproximadamente 140 °C. En caso de ser posible, pueden ser deseables temperaturas más bajas para conservar la energía.

En otros métodos descritos en el presente texto, la isomerización puede llevarse a cabo durante menos de aproximadamente 90 minutos. En general, se debe dejar que una reacción continúe el tiempo suficiente para alcanzar la conversión deseada. Pueden ser deseables tiempos de reacción más cortos desde un punto de vista industrial por razones de eficacia. Por ejemplo, la isomerización puede llevarse a cabo durante menos de aproximadamente 60 minutos, o menos de aproximadamente 30 minutos. Otra razón para usar tiempos de reacción más cortos es el potencial de acumulación de productos de degradación indeseables.

En otros métodos descritos en el presente texto, la combinación reacción de isomerización-deshidratación puede llevarse a cabo en un sistema bifásico, por ejemplo como se describe en la patente de EE. UU. nº 7.572.925. Un sistema bifásico implica dos fases líquidas sustancialmente inmiscibles, una acuosa y una orgánica. Un sistema bifásico, en principio, ofrece ventajas para la conversión, selectividad y eficacia de la purificación. En esta solicitud, la isomerización del sacárido tiene lugar en la fase acuosa, al igual que la deshidratación del producto de isomerización. Por ejemplo, tanto la isomerización de la glucosa a fructosa como la deshidratación de la fructosa a HMF tienen lugar en la fase acuosa. Además, los catalizadores para cada una de esas reacciones se proporcionan en la fase acuosa. El producto de deshidratación, por ejemplo HMF, se extrae después en la capa orgánica. Así, por ejemplo, el medio acuoso se puede poner en contacto con un medio orgánico capaz de extraer HMF del medio acuoso, en donde el medio orgánico es sustancialmente inmiscible con el medio acuoso. Esto mantiene la capa acuosa relativamente libre de HMF, mejorando así el rendimiento de la reacción de deshidratación, y proporciona un producto de HMF en un estado relativamente puro en la capa orgánica, simplificando así la purificación. Así, por ejemplo, en algunos métodos descritos en el presente texto, el HMF se produce en el medio acuoso, y se extrae del medio acuoso al medio orgánico a medida que se produce.

Puede utilizarse una amplia variedad de disolventes para el medio orgánico, por ejemplo cualquier alcohol, éter o cetona inmiscible en agua, lineal, ramificado o cíclico, o un hidrocarburo alifático o aromático no sustituido, o un hidrocarburo alifático o aromático sustituido con halo, o mezclas de cualquiera de los anteriores. Por ejemplo, en algunos aspectos descritos en el presente texto, el medio orgánico incluye 1-butanol o THF. Algunos componentes de la capa orgánica pueden incluir compuestos que son algo miscibles con agua. Otros componentes del medio orgánico descritos incluyen, por ejemplo, DMSO, DMF, N-metilpirrolidinona, acetonitrilo, acetona, butanona, pentanona, hexanona, heptanona, y similares.

En otros métodos descritos en el presente texto, se combinan varias reacciones con el fin de convertir el almidón en HMF. Como es bien conocido en la técnica, el almidón puede ser hidrolizado por ácido para formar glucosa. De acuerdo con esta descripción, la isomerización de la glucosa usando catalizadores descritos en el presente texto se comporta bien en condiciones ácidas. Así pues, se describen métodos en el presente texto para la conversión de almidón en 5-hidroximetilfurfural, entre otras cosas, hidrolizando el almidón en ácido para proporcionar la glucosa en un medio acuoso ácido, poniendo en contacto la glucosa en medio acuoso con una zeolita de alto contenido de sílice que contiene estaño o titanio, incorporados en el entramado de la zeolita, teniendo la zeolita poros capaces de admitir la glucosa, para proporcionar fructosa, y deshidratando la fructosa. Estas tres reacciones se pueden combinar, por ejemplo, se describen métodos que incluyen mantener la glucosa en el medio acuoso ácido, mientras se pone en contacto con zeolita de elevado contenido de sílice para proporcionar fructosa. Y del mismo modo se describen métodos que incluyen mantener la fructosa en el medio acuoso ácido, mientras que se deshidrata para proporcionar 5-hidroximetilfurfural. Como otro ejemplo más, las tres reacciones se llevan a cabo en un recipiente, en solución acuosa, con lo que el reactivo inicial es el almidón y el producto final es HMF.

En otros métodos descritos en el presente texto, la conversión de almidón en HMF se puede efectuar en un sistema bifásico, por ejemplo de acuerdo con la patente de Estados Unidos nº 7.572.925. Todas las variaciones y descripción aplicables a la reacción de isomerización y a la combinación de las reacciones de isomerización y de deshidratación, bien sea en solución acuosa o en un sistema bifásico, son aplicables al sistema almidón a HMF. Así, por ejemplo, el medio acuoso ácido se pone en contacto con un medio orgánico capaz de extraer 5-hidroximetilfurfural del medio acuoso ácido, en donde el medio orgánico es sustancialmente inmiscible con el medio acuoso. Y en un ejemplo más, se produce 5-hidroximetilfurfural en el medio acuoso ácido, y se extrae del medio acuoso al medio orgánico a medida que se produce.

Ejemplos y otras realizaciones

Ejemplo 1

Se preparó zeolita Ti-Beta de la forma que sigue: 7,503 g de solución de hidróxido de tetraetilamonio (Sigma-Aldrich, 35% en peso en agua) se diluyeron con 15 g de agua. Después se añadieron 7,016 g de tetraetilortosilicato (Sigma-Aldrich, 98% en peso) y 0,201 g de titanio (IV) isopropóxido (Sigma-Aldrich, 97% en peso) a la solución. La mezcla se agitó hasta la hidrólisis completa del tetraetilortosilicato y del titanio (IV) isopropóxido, permitiendo la evaporación del etanol, isopropanol y agua requerida hasta la relación de agua deseada. Finalmente, se añadieron 0,670 g de solución de HF (Mallinckrodt, 52 % en peso en agua), dando como resultado un gel espeso.

La composición del gel era SiO₂/0,021 TiO₂/0,54 TEOH/0,53 HF/6,6 H₂O. Este gel se transfirió a un autoclave de acero inoxidable revestido de teflón y se calentó a 140 °C durante 14 días. Los sólidos se recuperaron por filtración, se lavaron minuciosamente con agua, y se secaron a 100 °C durante la noche. El material sólido muestra la topología de la zeolita Beta (véase el patrón de XRD de Ti-Beta en la Figura 7). El sólido se calcina a 580 °C durante 6 horas para eliminar el contenido orgánico situado en el material cristalino. El espectro de reflectancia difusa de UV-vis de la muestra calcinada indica la presencia de una banda única en ~ 200 - 250 nm, que puede ser asignada a Ti coordinado tetraédricamente en el entramado de la zeolita (véase Ti-Beta en la Figura 6).

Ejemplo 2

Se preparó zeolita Sn-Beta de la forma siguiente: se diluyeron 7,57 g de solución de hidróxido de tetraetilamonio (Sigma-Aldrich, 35% en peso en agua) con 15 g de agua. A continuación, se añadieron 7,011 g de tetraetilortosilicato (Sigma-Aldrich, 98% en peso) y 0,121 g de cloruro de estaño (IV) pentahidrato (Sigma-Aldrich, 98% en peso) a la solución. La mezcla se agitó hasta que se obtuvo la hidrólisis completa del tetraetilortosilicato, y después se dejó alcanzar la proporción de agua deseada por evaporación completa de etanol y algo de agua. Finalmente, se añadieron 0,690 g de solución de HF (Mallinckrodt, 52% en peso en agua), dando como resultado un gel espeso.

La composición del gel era $\text{SiO}_2/0,01 \text{ SnCl}_4/0,55 \text{ TEOAH}/0,54 \text{ HF}/7,52 \text{ H}_2\text{O}$. Este gel se transfirió a un autoclave de acero inoxidable revestido de teflón y se calentó a 140 °C durante 50 días. Los sólidos se recuperaron por filtración, se lavaron minuciosamente con agua, y se secaron a 100 °C durante la noche. El sólido se calcinó a 580 °C durante 6 horas para eliminar el contenido orgánico situado en el material cristalino. La difracción de rayos X confirmó que el material sólido tiene la topología de zeolita Beta (véase el patrón de XRD de Sn-Beta en la Figura 7). El espectro de reflectancia difusa de UV-vis de la muestra calcinada indica la presencia de una banda única en ~ 200 - 250 nm, que puede asignarse a Sn coordinado tetraédricamente en el entramado de la zeolita (véase Sn-Beta en la Figura 6). La microscopía electrónica de barrido (SEM) indica que los cristales de Sn-Beta son de un tamaño de varias micras, Figuras 3 - 4, y las medidas de espectroscopia de rayos X de energía dispersiva (EDS: Energy Dispersive Spectroscopy) para la muestra de Sn-Beta indican una relación atómica Si:Sn de 96:1.

Ejemplo 3

Se sintetizó TS-1 siguiendo el método publicado en la bibliografía de patentes (patente de EE.UU. n° 4.410.501). El TS-1 fue cristalizado en una solución transparente preparada mezclando butóxido de titanio (TNBT, Sigma-Aldrich), tetraetilortosilicato (TEOS, Sigma-Aldrich), hidróxido de tetrapropilamonio (TPAOH, 1 M, Sigma-Aldrich) y agua destilada. La mezcla se agitó hasta que se obtuvo la hidrólisis completa del tetraetilortosilicato y se obtuvo butóxido de titanio, dejando después la evaporación completa de etanol, butanol y algo de agua hasta que se alcanzó la relación de agua deseada. La composición del gel era $\text{SiO}_2/0,03 \text{ TiO}_2/0,44 \text{ TPAOH}/30 \text{ H}_2\text{O}$. La mezcla de reacción TS-1 se cargó en autoclaves forrados con teflón y se dejó cristalizar a 175 °C durante 5 días. El autoclave se hizo girar a 50 RPM. Después de enfriar, el sólido se recuperó por filtración, se lavó minuciosamente con agua, y se secó a 100 °C durante la noche. El material se calcinó a 580 °C durante 6 horas para eliminar el contenido orgánico dentro del material cristalino.

Ejemplo 4

La muestra de Ti-MCM-41 se sintetizó de la forma siguiente: se preparó una solución de bromuro de hexadeciltrimetilamonio (C16TABr) (1,93 g de C16TABr en 15,1 g de agua). Después, se añadieron 6,42 g de solución de hidróxido de tetrametilamonio (25%, Aldrich). Después de la homogeneización se añadieron a la solución 7,015 g de tetraetilortosilicato (Sigma-Aldrich, 98% en peso) y 0,19 g de isopropóxido de titanio (IV) (Sigma-Aldrich, 97% en peso). La mezcla se agitó hasta que se obtuvo la hidrólisis completa del tetraetilortosilicato y titanio (IV) isopropóxido. A continuación, se dejó la evaporación completa del etanol, isopropanol y algo de agua hasta que se alcanzó la relación de agua deseada. La composición final fue: $1,0 \text{ SiO}_2/0,02 \text{ TiO}_2/0,16 \text{ C}_{16}\text{TABr}/0,26 \text{ TMAOH}/24,8 \text{ H}_2\text{O}$. El gel homogéneo se selló en autoclaves de acero inoxidable forrados de teflón y se calentó a 135 °C bajo condiciones estáticas durante 48 horas. El sólido se recuperó por filtración, se lavó minuciosamente con agua, y se secó a 100 °C durante la noche. El sólido se calcinó a 580 °C durante 6 horas para eliminar el contenido orgánico situado dentro del material ordenado.

Ejemplo 5

La muestra de Sn-MCM-41 se sintetizó de la forma siguiente: Se preparó una solución de bromuro de hexadeciltrimetilamonio (C16TABr) (1,46 g de C16TABr en 4,3 g de agua). Después, se añadieron 6,34 g de solución de hidróxido de tetrametilamonio (25%, Aldrich). Después de homogeneización, se añadieron 0,088 g de $\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (98%, Aldrich) y 3,76 g de solución de sílice coloidal (Ludox AS-40, Sigma-Aldrich) con agitación continua. La composición final fue: $1,0 \text{ SiO}_2/0,01 \text{ SnCl}_4/0,16 \text{ C}_{16}\text{TABr}/0,35 \text{ TMAOH}/25 \text{ H}_2\text{O}$. El gel homogéneo se selló en autoclaves de acero inoxidable forrados de teflón y se calentó a 135 °C bajo condiciones estáticas durante 48 horas. El sólido se recuperó por filtración, se lavó minuciosamente con agua, y se secó a 100 °C durante la noche. El sólido se calcinó a 580 °C durante 6 horas para eliminar el contenido orgánico situado dentro del material ordenado.

Ejemplo 6

Se sintetizaron diversos materiales usando métodos conocidos. En la tabla que sigue se exponen varios materiales sintetizados junto con la relación silicio/metal, que se midió por espectroscopia de rayos X (EDS) de energía dispersiva.

Material	Metal	Si/metal
Ta-Beta [1]	Ta	102,0

Material	Metal	Si/metal
TS-1 [2]	Ti	34,7
Ti-Beta	Ti	53,8
Ti-MCM-41 [3]	Ti	64,4
MCM-41-sililada [4]	Ti	64,4
Sn-Beta	Sn	70,2
Sn-MCM-41 [5]	Sn	71,8

La síntesis de estos materiales se describe como se expone en los Ejemplos 1 - 5, de acuerdo con la bibliografía que se indica: [1] Corma, A. et al, J. Phys. Chem. C, 2009, 113 (26), pp 11306 a 11315.; [2] C. B. Khouw, H. X. Li y M. E. Davis, Micropor. Mater. 2. (1994), p. 425; [3] Blasco et al., J. Catal., 1995, 156, p. 65; [4] la muestra de Ti-MCM-41 se trató con hexametildisilazano para cerrar los silanoles en la superficie; [5] Corma, A. et al., ARKIVOC, 2005, ix, p. 124.

Se recogieron los patrones de difracción de rayos X (XRD) de polvos usando un difractor Scintag XDS 2000 que usa radiación Cu Ka. La microscopía electrónica de barrido (SEM) con medidas de espectroscopia de rayos X de energía dispersiva (EDS) se registró en un LEO 1550 VP FE SEM a una alta tensión de electrones (EHT) de 10 kV. Las medidas de UVVis se registraron utilizando un espectrofotómetro Cary 3G equipado con una célula de reflectancia difusa.

Ejemplo 7

Se llevaron a cabo experimentos de isomerización de glucosa en reactores de vidrio de paredes gruesas (VWR) de 10 mlse calentados en un baño de aceite de temperatura controlada puesto sobre una placa caliente digital de agitación (Fisher Scientific). En un experimento típico se añadieron al reactor 1,5 g de una solución acuosa compuesta de 10% en peso de glucosa y la correspondiente cantidad de catalizador para lograr una relación molar 1: 50 de metal:glucosa (típicamente ~ 70 mg), y se cerró herméticamente. El reactor se puso en el baño de aceite y se retiró en momentos concretos. La reacción se detuvo enfriando el reactor en un baño de hielo, y se tomaron pequeñas partes alícuotas para el análisis. Los análisis de las muestras se realizaron por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) usando un sistema Agilent 1200 (Agilent Technologies Corp.) equipado con PDA UV (320 nm) y detectores evaporativos de dispersión de luz (ELS). Las concentraciones de glucosa y fructosa se controlaron con una columna Phenomenex RHM (Phenomenex), usando agua ultrapura (pH = 7) como fase móvil a una velocidad de flujo de 0,55 ml/min y una temperatura de columna de 353 °K.

Ejemplo 8

La tabla que sigue resume los resultados de los experimentos de isomerización de la glucosa:

Entrada	Catalizador	Disolvente	Temperatura °C	Tiempo (min)	Conversión de glucosa (%)	Selectividad para fructosa (%)
1a	-	H ₂ O	110	0	0-	
1b	-	H ₂ O	110	15	1,5	0
1c	-	H ₂ O	110	45	1,8	0
1d	-	H ₂ O	110	90	3,4	0
2a	HCl (pH = 2)	H ₂ O	110	0	0-	
2b	HCl (pH = 2)	H ₂ O	110	15	1	0
2c	HCl (pH = 2)	H ₂ O	110	45	1,4	0
2d	HCl (pH = 2)	H ₂ O	110	90	2	0
3a	Ti-Beta	H ₂ O	110	0	0-	

ES 2 581 324 T3

Entrada	Catalizador	Disolvente	Temperatura °C	Tiempo (min)	Conversión de glucosa (%)	Selectividad para fructosa (%)
3b	Ti-Beta	H ₂ O	110	15	10,5	82,8
3c	Ti-Beta	H ₂ O	110	45	17,9	80,4
3d	Ti-Beta	H ₂ O	110	90	24,7	65
4a	Ti-Beta/HCl (pH=2)	H ₂ O	110	0	0-	
4b	Ti-Beta/HCl (pH=2)	H ₂ O	110	15	6,9	95
4c	Ti-Beta/HCl (pH=2)	H ₂ O	110	45	15	90
4d	Ti-Beta/HCl (pH=2)	H ₂ O	110	90	21,1	81,8
5a	Sn-Beta	H ₂ O	110	0	0-	
5b	Sn-Beta	H ₂ O	110	15	27,4	98
5c	Sn-Beta	H ₂ O	110	45	49,7	92
5d	Sn-Beta	H ₂ O	110	90	61,7	81,7
6a	Sn-Beta/HCl (pH=2)	H ₂ O	110	0	0-	
6b	Sn-Beta/HCl (pH=2)	H ₂ O	110	15	25	95
6c	Sn-Beta/HCl (pH=2)	H ₂ O	110	45	45,6	95
6d	Sn-Beta/HCl (pH=2)	H ₂ O	110	90	62	77,9
7a	-	H ₂ O	140	0	0-	
7b	-	H ₂ O	140	90	5,5	9
8a	HCl (pH = 2)	H ₂ O	140	0	0-	
8b	HCl (pH = 2)	H ₂ O	140	90	7	6,3
9a	Ti-Beta	H ₂ O	140	0	0-	
9b	Ti-Beta	H ₂ O	140	15	35,3	65
9c	Ti-Beta	H ₂ O	140	45	44,1	68,3
9d	Ti-Beta	H ₂ O	140	60	47,5	67,1
10a	Sn-Beta	H ₂ O	140	0	0-	
10b	Sn-Beta	H ₂ O	140	5	32,3	98
10c	Sn-Beta	H ₂ O	140	10	43,4	96,9
10d	Sn-Beta	H ₂ O	140	15	51,1	95,1
10e	Sn-Beta	H ₂ O	140	30	72,3	70,1

Entrada	Catalizador	Disolvente	Temperatura °C	Tiempo (min)	Conversión de glucosa (%)	Selectividad para fructosa (%)
11a	-	DMSO	140	0	0-	
11b	-	DMSO	140	15	11,4	0
11c	-	DMSO	140	45	67,9	0
11d	-	DMSO	140	150	81	0
12a	HCl (pH = 2)	DMSO	140	0	0-	
12b	HCl (pH = 2)	DMSO	140	15	71,1	0
12c	HCl (pH = 2)	DMSO	140	45	77,3	0
13a	Sn-Beta	DMSO	140	0	0-	
13b	Sn-Beta	DMSO	140	15	16,6	0
13c	Sn-Beta	DMSO	140	45	67,2	0
13d	Sn-Beta	DMSO	140	150	81,6	0
14a	Sn-Beta(HCl (pH = 2)	DMSO	140	0	0-	
14b	Sn-Beta(HCl (pH = 2)	DMSO	140	15	69,3	0
14c	Sn-Beta(HCl (pH = 2)	DMSO	140	45	77,6	0

Se examinó una serie de materiales que contienen distintos centros ácidos de Lewis en relación con su actividad en la reacción de isomerización de la glucosa. Las pruebas incluyeron centros metálicos de tántalo (Ta), estaño (Sn), y titanio (Ti) incorporados en el entramado de una zeolita Beta de poro grande, Ti en una zeolita de poro medio (TS-1) y Sn y Ti en un soporte silíceo mesoporoso ordenado (SBA 15). Como se observa en la Figura 16, Sn-Beta y Ti-Beta mostraron la actividad de isomerización más elevada bajo estas condiciones, alcanzando las conversiones de glucosa por encima del 50% en 90 minutos a 140 °C. En cambio, Sn-SBA y Ti-SBA sólo mostraron una actividad de isomerización moderada bajo estas condiciones, los materiales TS-1 y Ta-Beta mostraron poca actividad de isomerización, bajo las mismas condiciones de reacción. Las diferencias de reactividad entre TS-1 y Ti-Beta sugieren que el diámetro de los poros de TS-1 es demasiado pequeño para permitir la entrada de las moléculas de glucosa en la zeolita.

Un estudio más detallado de la cinética de reacción de los dos materiales más activos indicó que el catalizador de Sn-Beta isomeriza la glucosa con un rendimiento superior cuando se compara con Ti-Beta. Específicamente, se lograron selectividades de fructosa por encima del 90% en el equilibrio de reacción (es decir, 50% de conversión de la glucosa) en 45 min a 110 °C y en 15 min a 140 °C. Los valores de selectividad de la fructosa disminuyeron cuando se dejó que la reacción procediese durante tiempos más largos, debido a la aparición de reacciones de degradación de la fructosa (véanse las entradas 5d y 10c). El catalizador Ti-Beta, aunque activo, no fue tan eficaz en estas condiciones como el catalizador Sn-Beta, generando al cabo de 45 min a 110 °C una selectividad de fructosa de 80% a una conversión de glucosa del 18%, y después de 45 min a 140 °C una selectividad de fructosa de 68% a 44% de conversión de glucosa.

Los autores de la presente invención observaron efectos de disolvente interesantes relacionados con la actividad de Sn-Beta en la reacción de isomerización. A diferencia de los catalizadores básicos, el catalizador de Sn-Beta fue capaz de realizar la reacción de isomerización en un entorno ácido. Efectivamente, uno de los principales inconvenientes de los catalizadores básicos usados para esta reacción es la desactivación del catalizador debida a la neutralización de los sitios activos por los ácidos carboxílicos formados durante las reacciones de degradación del azúcar. Sin embargo, cuando se usó Sn-beta en una solución ácida de glucosa (pH = 2, HCl), no se observó ninguna diferencia en la actividad o en la selectividad de la fructosa cuando se compara con la reacción realizada en la solución no ácida (véanse las entradas 5c y 6c). Por el contrario, cuando se usó un disolvente aprótico (dimetilsulfóxido [DMSO]) en vez de agua, el Sn-Beta no fue activo para la reacción de isomerización (véanse las entradas 11c y 12c).

Ejemplo 9

La tabla que sigue resume los experimentos de isomerización de glucosa usando diversos catalizadores en agua. Las reacciones se realizaron con una solución de glucosa al 10% en peso, usando la correspondiente cantidad de catalizador para mantener una relación molar 1:50 de metal-glucosa, con excepción de la entrada 10, indicado por *, que expone los resultados de una reacción de una solución de glucosa al 45% en peso, usando una relación molar 225:1 de glucosa:Sn. El ** indica que se obtuvo con Ti-Beta un azúcar no identificado, en vez de la manosa. El rendimiento presentado del 5% en peso se calculó usando el factor de respuesta asociado con hexosas.

Entrada	Catalizador	Temperatura (°K)	Tiempo (min)	Glucosa	Fructosa	Manosa	Sacáridos totales
1	Ninguno	383	90	97	0	0	97
2	Ninguno	413	90	95	1	0	95
3	HCl (pH = 2)	383	90	98	0	0	98
4	Sn-Beta	383	30	45	32	9	86
5	Sn-Beta	413	12	46	30	9	85
6	Sn-Beta/HCl (pH=2)	383	30	44	33	9	86
7	Ti-Beta	383	90	74	14	5**	93
8	SnO ₂	383	60	96	0	0	96
9	SnCl ₄ ·5H ₂ O	383	60	90	0	0	90
10*	Sn-Beta	383	60	46	29	8	83

Una serie de materiales de sílice que contienen centros metálicos de Sn o Ti fueron seleccionados por su actividad en la reacción de isomerización de la glucosa. Específicamente, los centros metálicos de Sn y Ti fueron incorporados en el entramado de una zeolita de poro grande (Beta), se incorporó Ti en una zeolita de poro medio (TS-1), y se incorporaron Sn y Ti en una sílice mesoporosa ordenada (MCM -41). En estas condiciones, Sn-Beta y Ti-Beta mostraron la actividad de isomerización de la glucosa más elevada, alcanzando las conversiones de glucosa por encima del 50% en 90 min a 413 °K (Fig. 17). En cambio, Sn-MCM41 y Ti-MCM41 revelaron solamente una actividad moderada, y TS-1 fue virtualmente inactivo bajo las mismas condiciones de reacción (Fig. 17). Las diferencias de reactividad entre TS-1 y Ti-Beta indican que las moléculas de glucosa son capaces de difundir en los poros de la zeolita Beta (aproximadamente 0,8 nm de diámetro de poro), pero no en los poros de TS-1 (0,5 a 0,6 nm de diámetro de poro).

Otros estudios de la reacción con los dos materiales más activos indicaron que el catalizador de Sn-Beta isomeriza la glucosa con un rendimiento superior en comparación con Ti-Beta. Concretamente, una solución de glucosa al 10% en peso que contiene una cantidad catalítica de Sn-Beta (relación molar Sn:glucosa1: 50) generó unos rendimientos de producto de aproximadamente 46% (p/p) de glucosa, 31% (p/p) de fructosa, y 9% (p/p) de manosa después de 30 min y 12 min a 383 °K y 413 °K, respectivamente. A 383 °K, el catalizador Ti-Beta consiguió conversiones de glucosa mucho más bajas, incluso cuando se dejó proceder la reacción durante períodos más largos de tiempo (entradas 4 y 7). La aparición de reacciones de degradación autocatalizadas hizo disminuir rendimientos totales de sacárido con un aumento de los tiempos de reacción (Fig. 18). La variación de la temperatura de reacción no parece tener un impacto sobre la cantidad total de azúcar perdido en un valor de conversión de glucosa dado, sugiriendo esto que la ruta de la reacción de degradación tiene una barrera de activación aparente similar a la de la reacción de isomerización. Es de señalar que el catalizador de Sn-Beta se puede utilizar con soluciones de glucosa más concentradas, similares a las empleadas en la conversión a gran escala. Por ejemplo, se obtuvo una distribución de productos de 46% (p/p) de glucosa, 29% (p/p) de fructosa, y 8% (p/p) de manosa después de hacer reaccionar una solución de glucosa al 45% en peso que contiene una cantidad catalítica de Sn-Beta (relación molar de Sn:glucosa 1:225) durante 60 minutos a 383 °K (entradas 4 y 10). Este resultado se acerca a los obtenidos en el proceso enzimático industrial, y es un elevado rendimiento en fructosa obtenida a partir de una solución de glucosa altamente concentrada usando un catalizador inorgánico.

Los datos sugieren que los sitios activos para la reacción de isomerización en Sn-Beta son átomos de Sn incorporados en el entramado de la zeolita. Ni el SnCl₄·5H₂O ni el SnO₂ mostraron actividad de isomerización (entradas 8 y 9) y los datos de UV para Sn-Beta no revelaron bandas de absorción correspondientes a Sn extra-entramado (Fig. 6).

Ejemplo 10

La tabla que sigue resume los resultados de los estudios de estabilidad del catalizador. Se llevaron a cabo reacciones a 383 °K usando una solución de glucosa al 10% en peso con una relación molar de Sn:glucosa de 1:50 (excepto para la entrada 5b). Para el Estudio 1 (entradas 1 - 4), después de cada ciclo se lavó el catalizador con agua y posteriormente se añadió solución de glucosa fresca para comenzar un nuevo ciclo. En el Ciclo 4, el catalizador recuperado del Ciclo 3 se calcinó en aire a 813 °K durante 3 h usando una velocidad de descenso de la temperatura de 2 °K/min. Para el Estudio 2 (entradas 5a - 5b), se dejó que la reacción con Sn-Beta tuviese lugar durante 12 min (entrada 5a). Entonces, el catalizador se filtró en caliente de la solución, y el filtrado se hizo reaccionar durante 30 min más (entrada 5b).

Entrada	Catalizador	Tiempo (min)	Glucosa	Fructosa	Manosa
1	Sn-Beta Ciclo 1	30	41	32	9
2	Sn-Beta Ciclo 2	30	45	30	8
3	Sn-Beta Ciclo 3	30	47	29	7
4	Sn-Beta Ciclo 4 (calcinación)	30	46	30	8
5a	Sn-Beta	12	57	27	6
5b	Ninguno (catalizador eliminado por filtración)	30	57	27	6

Para probar la estabilidad del catalizador de Sn-Beta, se llevaron a cabo dos tipos de estudios. En el primer estudio, se ensayó la reutilización del catalizador mediante la realización de cuatro ciclos de isomerización consecutivos a 383 °K durante 30 minutos cada uno. Después de cada ciclo, el catalizador se filtró y se lavó con agua antes de añadir una solución fresca de glucosa. Como se observa a partir de los datos, después de tres ciclos de reacción el catalizador mantuvo su actividad inicial y la distribución de producto. Después del tercer ciclo, el catalizador se calcinó en aire a 813 °K antes de realizar un último ciclo. Los resultados del ciclo 4 muestran que el catalizador mantuvo de nuevo su actividad y distribución del producto originales, confirmando así que es capaz de resistir un proceso típico de regeneración de zeolita. Se diseñó un segundo ensayo para probar la presencia de catálisis homogénea debida a especies metálicas lixiviadas en la solución. Específicamente, se inició un ciclo de isomerización con el catalizador de Sn-Beta a 383 °K durante 15 min. El catalizador se eliminó después por filtración mientras la solución estaba aún caliente.

Para evitar cualquier posible re-adsorción de las especies lixiviadas durante el enfriamiento, y se dejó que el filtrado reaccionase a 383 °K durante 30 min. Los resultados de la reacción muestran que, en presencia del catalizador, la isomerización de la glucosa tuvo lugar de la forma esperada (rendimientos de producto de 57% (p/p) de glucosa, 27% (p/p) de fructosa, y 6% (p/p) de manosa). Sin embargo, la reacción no continuó una vez que se hubo eliminado el catalizador, lo que indica que no se produjo catálisis homogénea por iones metálicos lixiviados (entradas 5a y 5b). Los resultados de estas dos pruebas indican que Sn-Beta está catalizando heterogéneamente la reacción de isomerización y se puede utilizar para múltiples ciclos de reacción.

Ejemplo 11

La siguiente tabla resume los resultados de las reacciones de glucosa catalizadas por Sn en agua bajo condiciones ácidas a 413 °K. Para las entradas 1b y 4, se utilizó relación molar de Sn:glucosa de 1:50.

Entrada	Solución de alimentación	Catalizador	Tiempo (min)	Almidón	Glucosa	Fructosa	Manosa	HFM
1a	10% en peso de almidón	HCl (pH = 1)	90	13	87	0	0	0
1b	mezcla post-reacción de entrada 1a	Sn-Beta + HCl (pH = 1)	12	13	39	23	7	0
2	glucosa al 10%	HCl (pH = 1)	120-		91	0	0	1
3	fructosa al 10%	HCl (pH = 1)	120-		0	15	0	24
4	glucosa al 10%	Sn-Beta + HCl (pH = 1)	120-		28	18	2	11

De forma inusual, el Sn-Beta es capaz de realizar la reacción de isomerización en un entorno altamente ácido. No se observaron diferencias de actividad o distribución de productos para las reacciones que utilizan Sn-Beta en una solución ácida de glucosa al 10% en peso (pH = 2, HCl), en comparación con la reacción llevada a cabo sin HCl (Ejemplo 9, entradas 4 y 6). Los experimentos utilizando Sn-Beta en un entorno ácido mostraron buenos resultados para las secuencias de reacciones de hidrólisis/isomerización e isomerización/deshidratación. Específicamente, la hidrólisis de una solución de almidón al 10% en peso usando HCl (pH = 1) a 413 °K durante 90 min generó un 87% (p/p) de glucosa y 13% (p/p) de solución de almidón que después se isomerizó añadiendo una cantidad catalítica de Sn-Beta (relación molar de Sn:glucosa 1: 50) a la solución ácida y calentando durante 12 minutos más a 413 °K para obtener una distribución del producto que consiste en 13% (p/p) de almidón, 39% (p/p) de glucosa, 23% (p/p) fructosa, y 7% (p/p) de manosa (Tabla 3, entradas 1a y 1b). También, una solución de glucosa al 10% en peso reaccionada en presencia de HCl (pH = 1) y Sn-Beta juntos durante 120 minutos a 413 °K generó un rendimiento de HMF de 11% (p/p), además de 18% (p/p) de fructosa y 2% (p/p) de manosa (entrada 4). Estos datos pueden compararse con los resultados de deshidratación obtenidos de la reacción de fructosa en HCl acuoso (24% (p/p) rendimiento de HMF, 85% de conversión, entrada 3) y de la deshidratación de la glucosa bajo condiciones similares de reacción de HCl acuoso (<1% (p/p) de rendimiento de HMF, 9% de conversión, entrada 2). Así pues, Sn-Beta es un candidato atractivo para secuencias de reacción en recipiente único que requieren acoplamiento catalítico de isomerización y otras reacciones catalizadas por ácido.

Ejemplo 12

Se usó glucosa deuterada en la posición C-2 (glucosa-D2, Figura 23) fue usada para realizar estudios de NMR en la reacción de isomerización. Como se muestra en la Figura 11, el protón en la posición C-2 desempeña un papel fundamental en el mecanismo de reacción, al margen de la vía que se siga. De hecho, la sustitución isotópica en la posición C-2 tuvo como resultado una disminución de dos veces en la velocidad de reacción inicial (k_H/k_D) = 1,98, Figura 22), revelando un considerable efecto isotópico cinético. Es importante señalar que, los espectros de ^{13}C NMR de glucosa-D2 calentada en agua a la temperatura de reacción (383 °K) en ausencia de catalizador revelan que no tiene lugar ninguna perturbación isotópica (Figura 24). Este resultado es importante porque demuestra la inercia del enlace C-D en agua en las condiciones de reacción e indica que cualquier reordenamiento isotópico dentro de la molécula durante la reacción es debida enteramente a las acciones del catalizador.

Se utilizaron espectroscopia de ^{13}C y ^1H NMR para estudiar la isomerización de la glucosa-D2 usando Sn-Beta como catalizador. Una comparación de espectros de ^{13}C NMR de las soluciones de alimentación de glucosa no marcada y glucosa-D2 revela que las resonancias observadas en $\delta = 74,1$ y $71,3$ ppm en la solución de glucosa no marcada aparecen como tripletes 1:1:1 de baja intensidad en la solución de glucosa-D2 (Figura 19 a, b). Este efecto está relacionado con la ruptura del efecto nuclear de Overhauser (NOE) por los átomos de deuterio en las posiciones C-2 de las dos configuraciones de glucosa-D2 en solución (β -piranosa y α -piranosa, presentes en una relación 64:36). Durante el NOE, las intensidades de resonancia de ^{13}C se potencian hasta un 200% para los pares $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ directamente unidos cuando se utiliza desacoplamiento de banda ancha de ^1H para suprimir acoplamiento C, H; sin embargo, no se observa esta amplificación de la resonancia para pares $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ y las resonancias asociadas con C-2 en la glucosa-D2 por tanto disminuyen considerablemente. Después de hacer reaccionar una solución al 10% en peso de glucosa-D2 en agua a 383 °K durante 15 min en presencia de Sn-Beta, las fracciones de glucosa y fructosa se separaron utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). El análisis del espectro de ^{13}C NMR para cada fracción indica que, después de la reacción, la glucosa-D2 se mantiene sin cambios (Figura 19 b, c), mientras que el producto de fructosa tiene diferencias significativas en comparación con un estándar de fructosa no marcada (Figura 19 e, f). Específicamente, resonancias a $\delta = 63,8$ y $62,6$ ppm asignadas a la posición C-1 de las configuraciones de β -piranosa y β -furanosa en el patrón de fructosa no marcada aparecen como tripletes de baja intensidad para el producto de fructosa recuperado después de la reacción. Los espectros de ^1H NMR para los dos azúcares confirman también estos resultados. Los espectros de ^1H NMR de glucosa-D2 antes y después de la reacción se mantienen constantes (Figura 20 b, c), mientras que el espectro de la fructosa muestra la desaparición de la resonancia a $\delta = 3,45$ ppm debido a la presencia de un átomo de deuterio en la posición C-1 (Figura 20 f). La integración de las áreas en estos espectros confirma la presencia de seis pares C-H para las fracciones de glucosa y fructosa, en contraste con los siete pares C-H que se encuentran en glucosa o fructosa sin marcar. Estos resultados indican claramente que el átomo de deuterio localizado en la posición C-2 de la glucosa-D2 se ha movido a la posición C-1 de la fructosa, demostrando así inequívocamente que la reacción de isomerización de la glucosa con un catalizador de ácido de Lewis sólido en agua pura procede por medio de un desplazamiento de hidruro intramolecular.

Se realizó un estudio espectroscópico similar usando hidróxido de sodio (NaOH) como catalizador básico. Se hizo reaccionar una solución acuosa al 10% en peso de glucosa-D2 en presencia de NaOH (0,1 M) a 383 °K durante 2 min. Los espectros de ^{13}C NMR y ^1H NMR de las fracciones de glucosa y fructosa indican diferencias considerables en comparación con los resultados obtenidos con Sn-Beta. En primer lugar, los espectros de ^{13}C y ^1H NMR para la fructosa no marcada y para la fracción de fructosa aislada después de la reacción no muestran diferencias, lo que indica que la fracción de fructosa no contiene átomos de deuterio (Figura 19 e, g y Figura 20 e, g). En segundo lugar, el espectro de ^{13}C NMR de la fracción de glucosa indica glucosa-D2 mezclada con una pequeña cantidad de glucosa regular, como se indica por la presencia de una pequeña resonancia en $\delta = 74,1$ ppm (véase el inserto de la Figura

19 d). La presencia de glucosa no marcada se corrobora por la aparición de una resonancia a $\delta = 3,1$ ppm en el espectro de ^1H NMR, que se asigna a un protón en la posición C-2 (Figura 20 d). Estos resultados indican claramente que el catalizador básico opera por un mecanismo de transferencia de protones por el que el átomo de deuterio es extraído del carbono α -carbonilo de la glucosa-D2 para formar el correspondiente enolato, y un protón de la solución es posteriormente re-incorporado en la molécula, produciendo algo de glucosa no marcada junto con la fructosa no marcada (Figura 11 A).

Este experimento indica que Sn-Beta puede actuar como un ácido de Lewis capaz de catalizar la isomerización de la glucosa en un medio acuoso puro. Son necesarios más estudios para entender la naturaleza de las interacciones entre el sitio activo en Sn-Beta, el azúcar y el disolvente durante la reacción de isomerización. Informes anteriores de Corma y colaboradores han indicado (usando ^{119}Sn -RMN) que los centros de estaño aislados del entramado en zeolitas son responsables de la drástica mejora de las velocidades de ciertas reacciones. A. Corma, Nature 2001, 412, 423. Para la isomerización de la glucosa en agua, los autores de la presente invención han observado que los centros de estaño del entramado son necesarios para que el Sn-Beta catalice la reacción. El Sn-Beta sintetizado por un procedimiento conocido porque incorpora totalmente estaño en el entramado (SnCl, como fuente de estaño) es muy activo para la reacción de isomerización, mientras el Sn-Beta sintetizado usando SnO como fuente de estaño es completamente inactivo (Figura S4A). El espectro UV-Vis de reflectancia difusa para el material activo muestra una única banda centrada a 220 nm, asignada a metal coordinado tetraédricamente, mientras que el espectro para el material no activo muestra una banda centrada a 300 nm, asignada a metal coordinado octaédricamente en posiciones fuera del entramado (Figura 21 A).

Ejemplo 13

Los resultados de otros experimentos de isomerización de glucosa se resumen en la tabla que sigue:

Entrada	Disolvente	Catalizador	Temp °C	Tiempo (min)	Glucosa	Fructosa	Manosa	Conversión %
1	H ₂ O	Sn-Beta	110	90	35	30	13	65
2	DMSO	Sn-Beta	110	90	95	3	2	5
3	DMSO/ H ₂ O (8:2)	Sn-Beta	110	90	93	2	1	7
4	DMSO/H ₂ O (2:8)	Sn-Beta	110	90	91	4	0	9
5	DMSO (después de activación con agua)	Sn-Beta	110	90	96	1	0	4
6	DMF	Sn-Beta	110	90	89	5	4	11
7	MeOH	Sn-Beta	110	90	80	3	2	20

Ejemplo 14

Los resultados de los experimentos de conversión de glucosa a HMF se resumen en la tabla que sigue:

Entrada	Sistema	Catalizador	Temp. °C	Tiempo (min)	Conversión de glucosa	Selectividad de HMF (%)
1	Fase única en H ₂ O	Sn-Beta, HCl	160	90	65	6
2	Bifásico: H ₂ O/1-butanol	Sn-Beta, HCl	160	90	5	25
3	Bifásico: H ₂ O/1-butanol/NaCl	Sn-Beta, HCl	160	90	7	53
4	Bifásico: H ₂ O/1-butanol/NaCl	Sn-Beta	160	90	9	16
5	Bifásico: H ₂ O/1-butanol/NaCl	Sn-Beta, HCl	180	70	4	51
6	Bifásico: H ₂ O/THF	Sn-Beta, HCl	180	70	84	70

Ejemplo 15

5 Se sintetizó zeolita Sn-CIT-6 para la reacción de isomerización de la glucosa. La síntesis del zincosilicato CIT-6 se hizo siguiendo el procedimiento descrito en la literatura (Andy y Davis, Ind. Eng. Chem. Res. 2004, 43, 2922). El patrón de difracción de rayos x del material tal como se sintetiza se representa en la Figura 31. En la Figura 32 se representa una micrografía electrónica del material tal como se sintetiza. Para eliminar el Zn del entramado, se introdujo 1,0 g de zeolita en 60 mL de ácido acético glacial, y 100 mL de agua, manteniendo la mezcla a 80 °C durante 3 días. El CIT-6 se recuperó mediante filtración lavando el sólido con agua y se secó durante la noche a 100 °C. A continuación, la muestra se calentó a 130 °C durante 2 h bajo vacío para eliminar el agua adsorbida. El injerto del Sn (en forma de SnCl_3CH_3) en el CIT-6 se llevó a cabo con una solución de la correspondiente cantidad de agente de injerto ($\text{Si}/\text{Sn} \sim 100 - 125$) en cloroformo anhidro a temperatura ambiente. Al cabo de 1 h se añadió a la mezcla trietilamina para atrapar el ácido clorhídrico formado en el proceso de injerto. La suspensión se mantuvo en agitación durante 2 días. La muestra se lavó con cloroformo y se secó a 100 °C durante la noche. La relación final de Si/Sn era 110 para CIT-6 (SnCH_3Cl_3) (calculada por EDS). Una cantidad de la muestra se calcinó a 580 °C durante 15 6 horas.

Las condiciones de reacción para la isomerización de la glucosa fueron: 10% en peso de glucosa en agua con una relación azúcar:Sn de 100 a 110 °C después de 90 minutos. Como se muestra en la Figura 33, cuando se calcinó el CIT-6 (SnCH_3Cl_3), el catalizador era activo para la reacción de isomerización de la glucosa. Esto sugiere que para un injerto eficaz, los grupos alquilo deben eliminarse oxidativamente por calcinación. Esta tendencia se observó 20 también y fue descrita por Corma et al., J. Catal, 2003, 219, 242. La figura 33 representa distribuciones de producto para la reacción de isomerización de la glucosa a 110 °C usando el catalizador CIT-6 (SnCH_3Cl_3) según se ha preparado (izquierda) y calcinado (derecha).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para isomerizar el monosacárido glucosa que comprende poner en contacto la glucosa en medio acuoso con un catalizador de zeolita Beta que contiene estaño (Sn) o titanio (Ti) incorporados en el entramado de la zeolita Beta.
- 5 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el catalizador es Sn- zeolita Beta.
3. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el catalizador es Ti- zeolita Beta.
4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la isomerización se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 50 °C a 250 °C.
- 10 5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que se lleva a cabo en una solución ácida de glucosa.
6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la isomerización se lleva a cabo en una solución de glucosa al 10% en peso durante 90 minutos a 140 °C y en donde la relación molar de metal:glucosa es 1:50.
- 15 7. El procedimiento según la reivindicación 2, en donde la isomerización se lleva a cabo haciendo reaccionar una solución de glucosa al 45% en peso que contiene una cantidad catalítica de Sn- zeolita Beta, en donde la relación molar de Sn:glucosa es 1:225 durante 60 min a 383 °K.
8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además la deshidratación de la fructosa para dar 5-hidroximetilfurfural.
- 20 9. El procedimiento según la reivindicación 8, en donde la combinación de la reacción de isomerización y deshidratación se realiza en un sistema bifásico acuoso-orgánico.
10. El procedimiento según la reivindicación 9, en donde el medio orgánico es 1-butanol o THF.

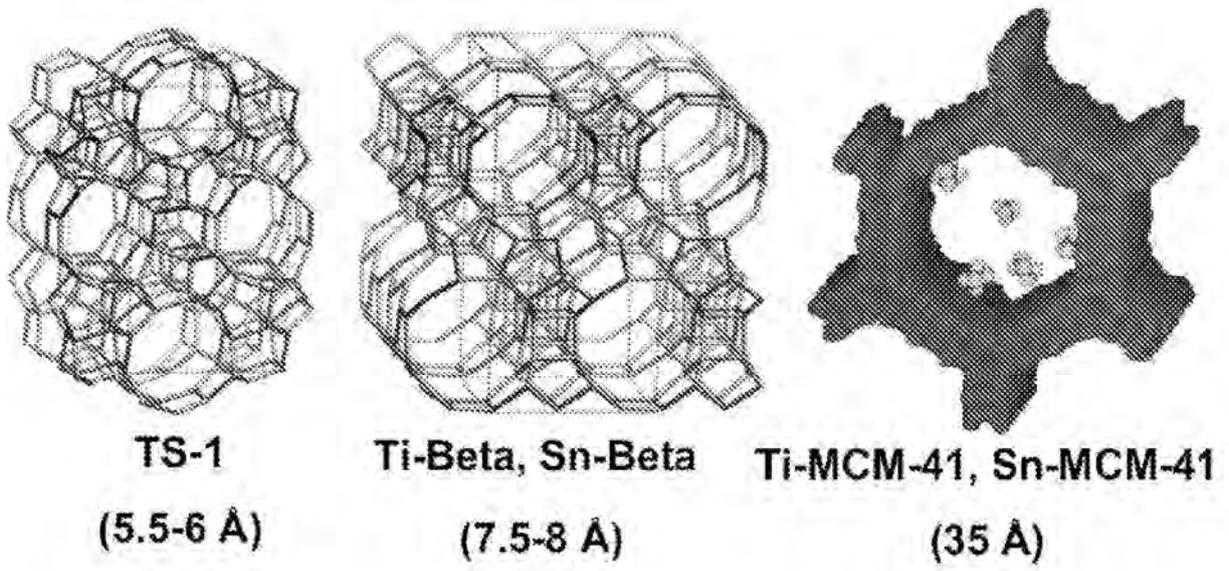


Figura 1

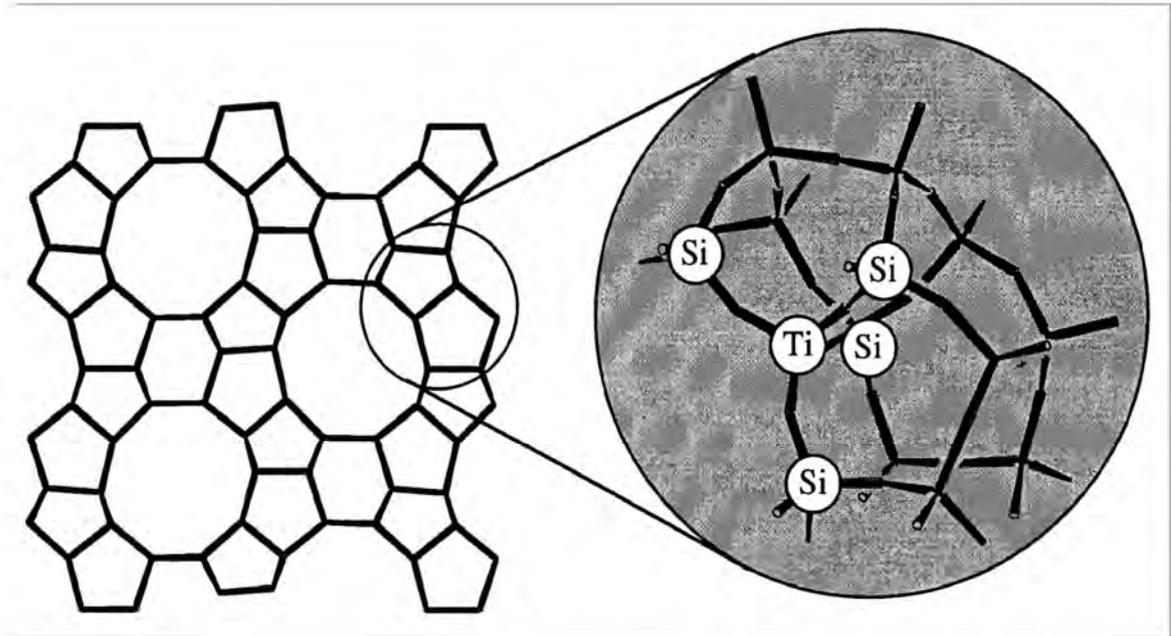


Figura 2

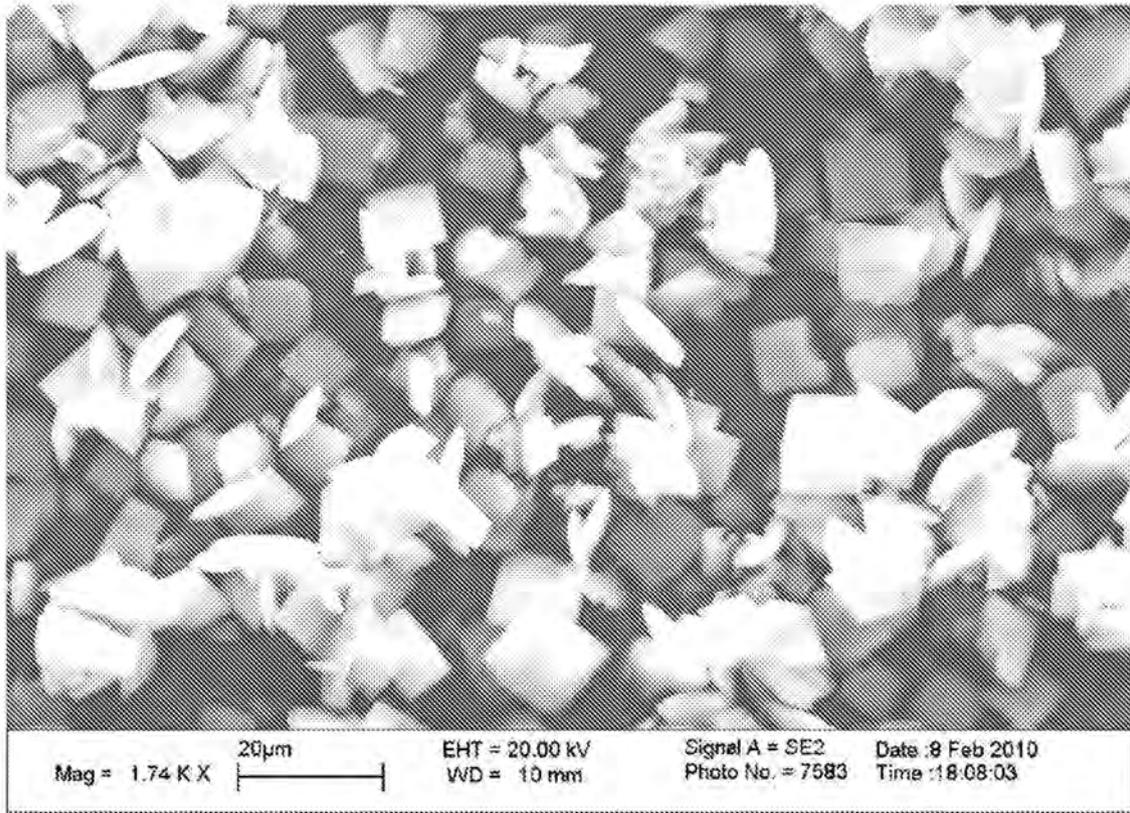


Figura 3

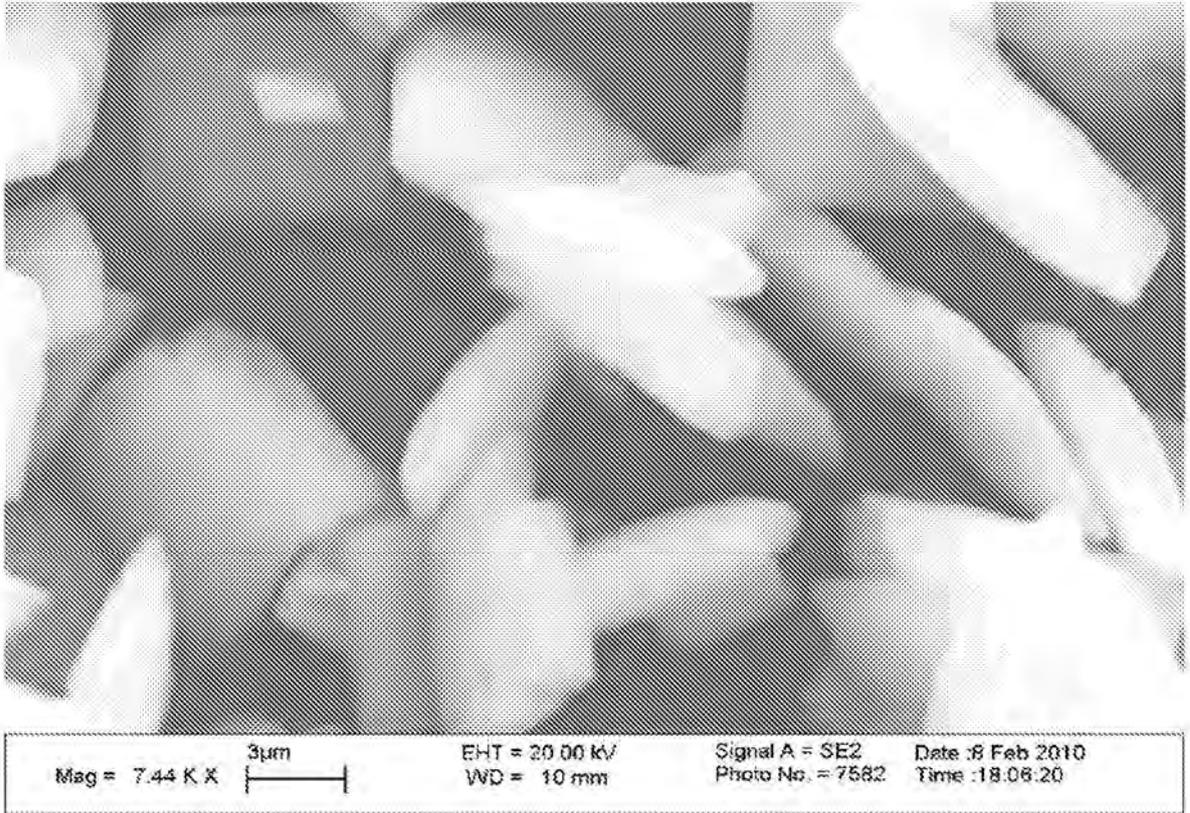
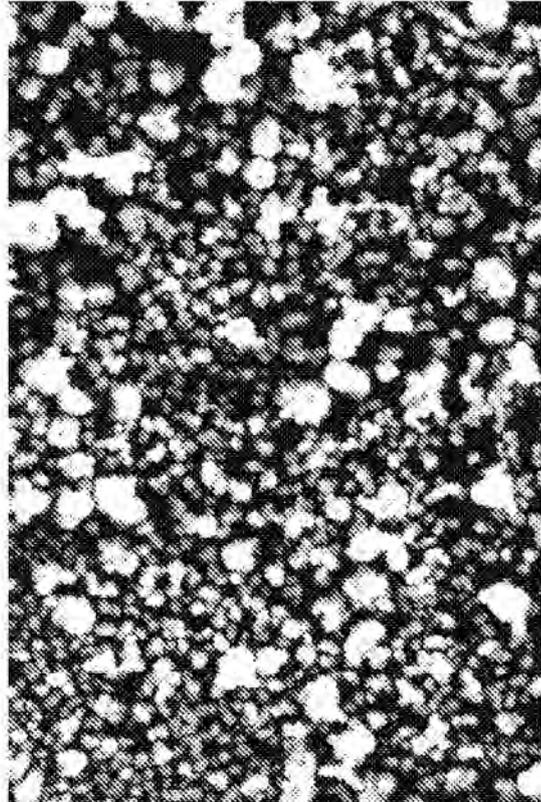


Figura 4



50µm



200µm



5µm



20µm

Figura 5

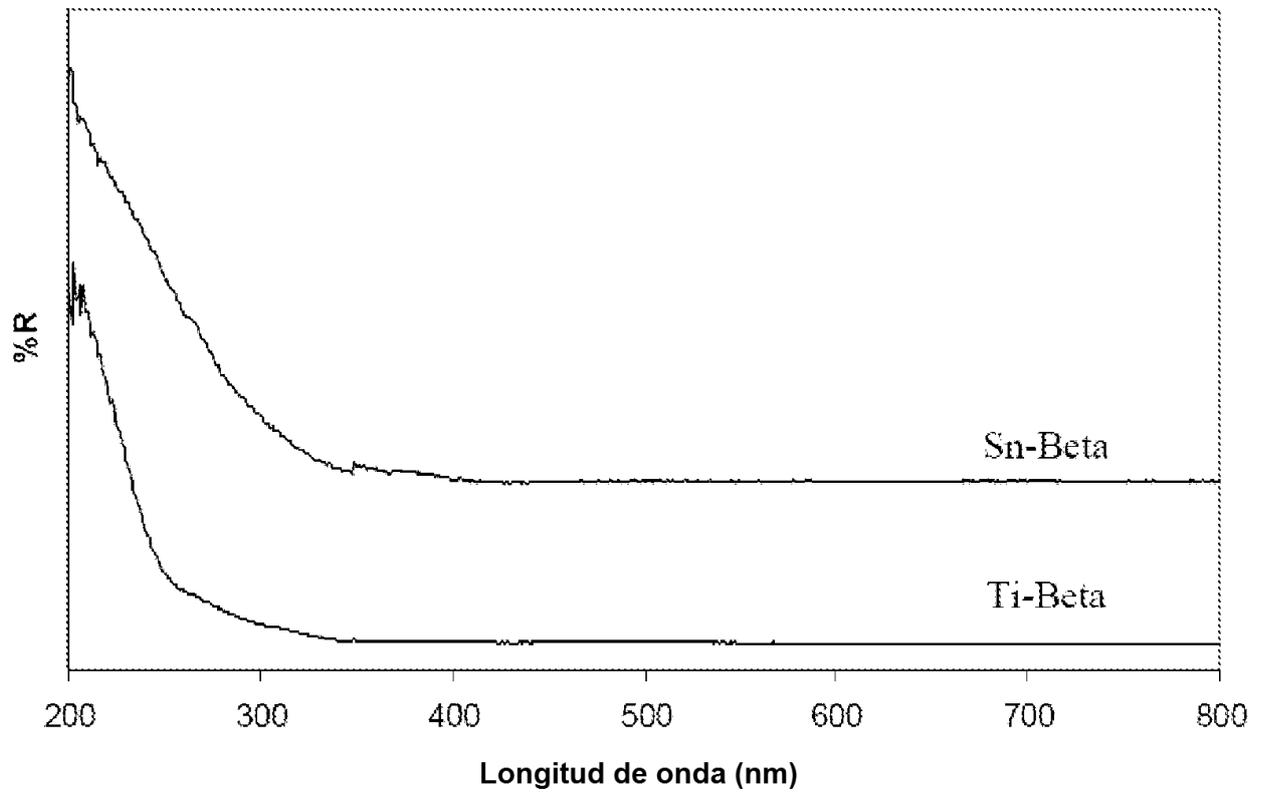


Figura 6

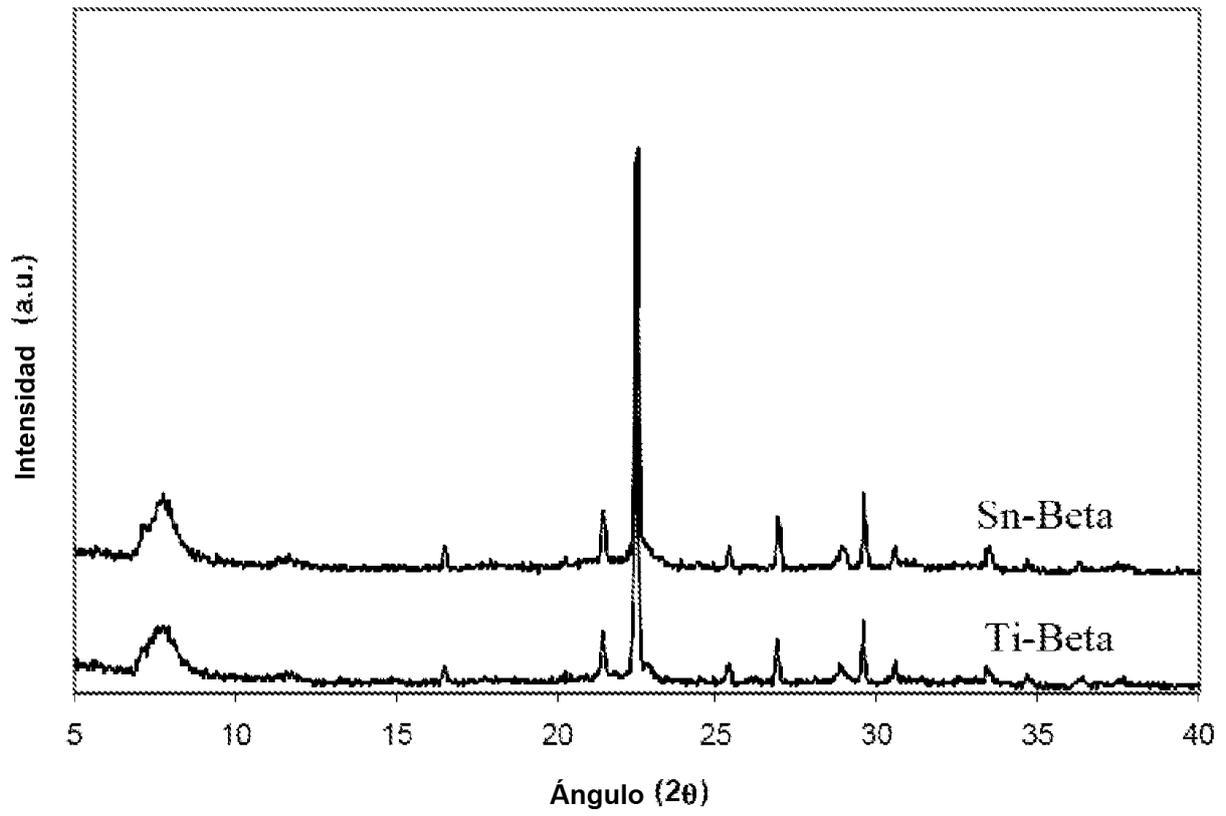


Figura 7

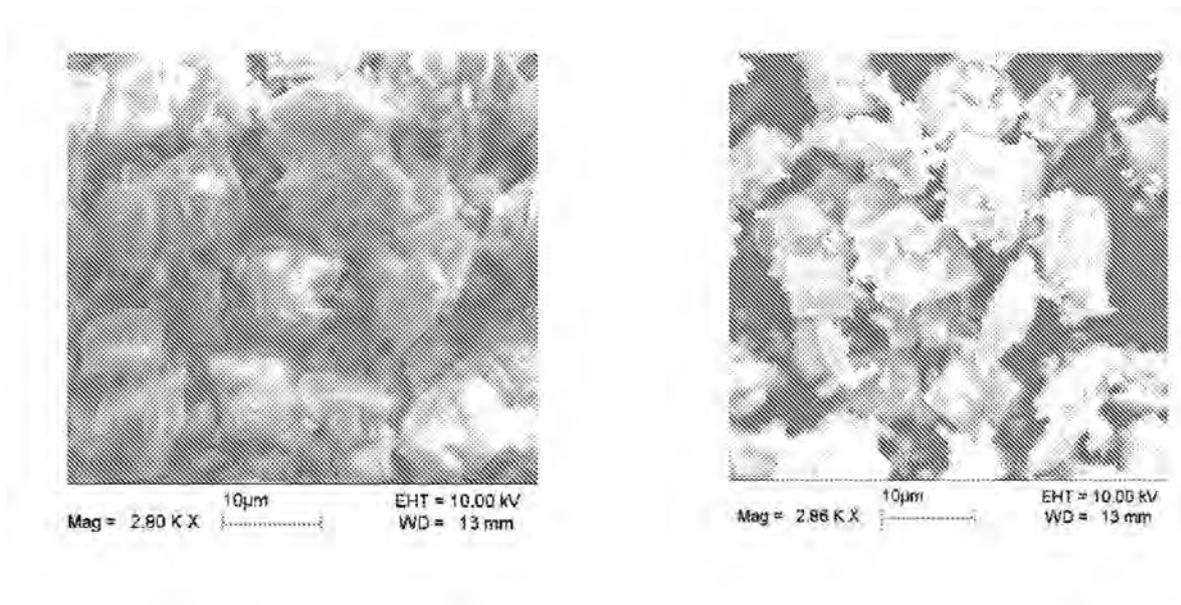


Figura 8

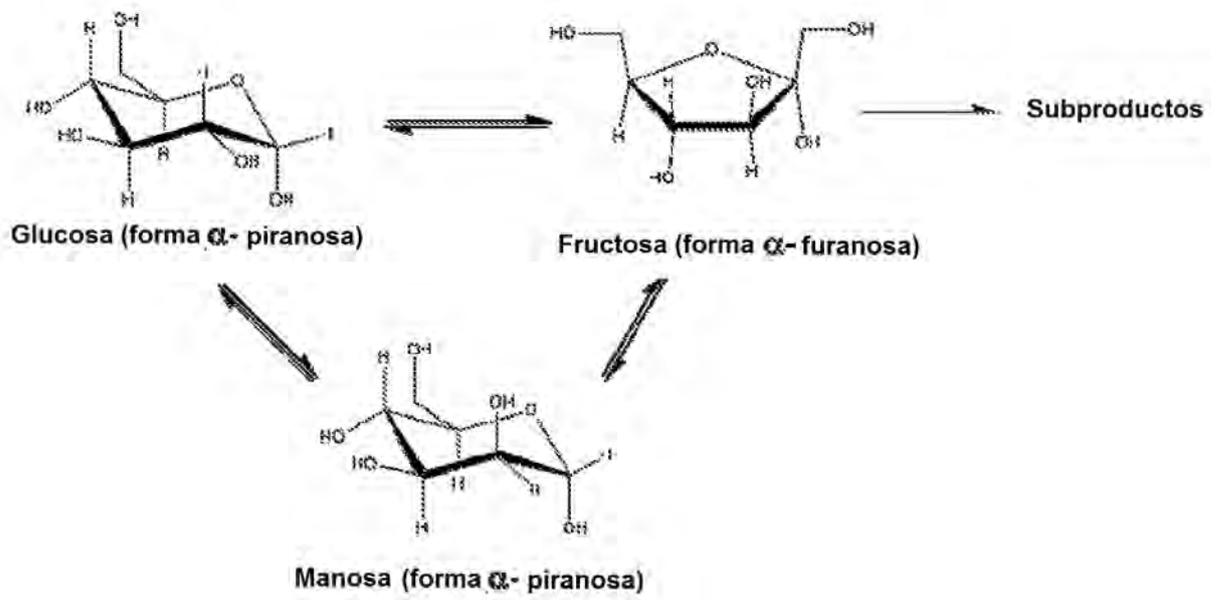


Figura 9

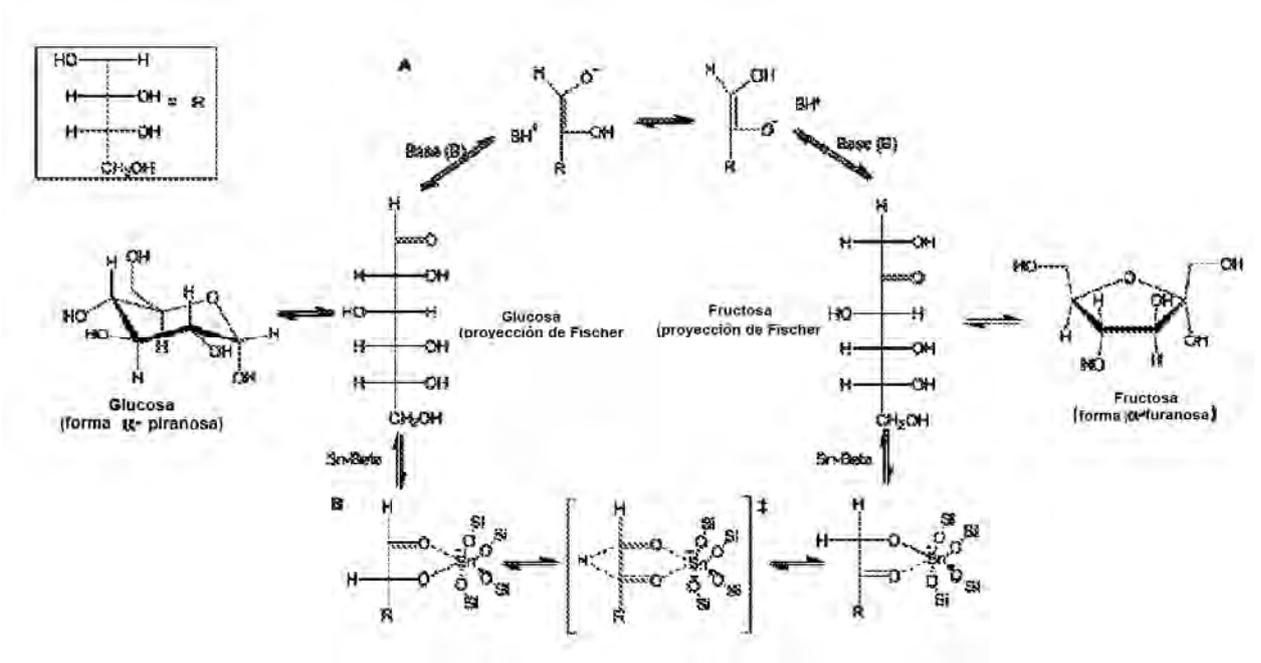


Figura 10

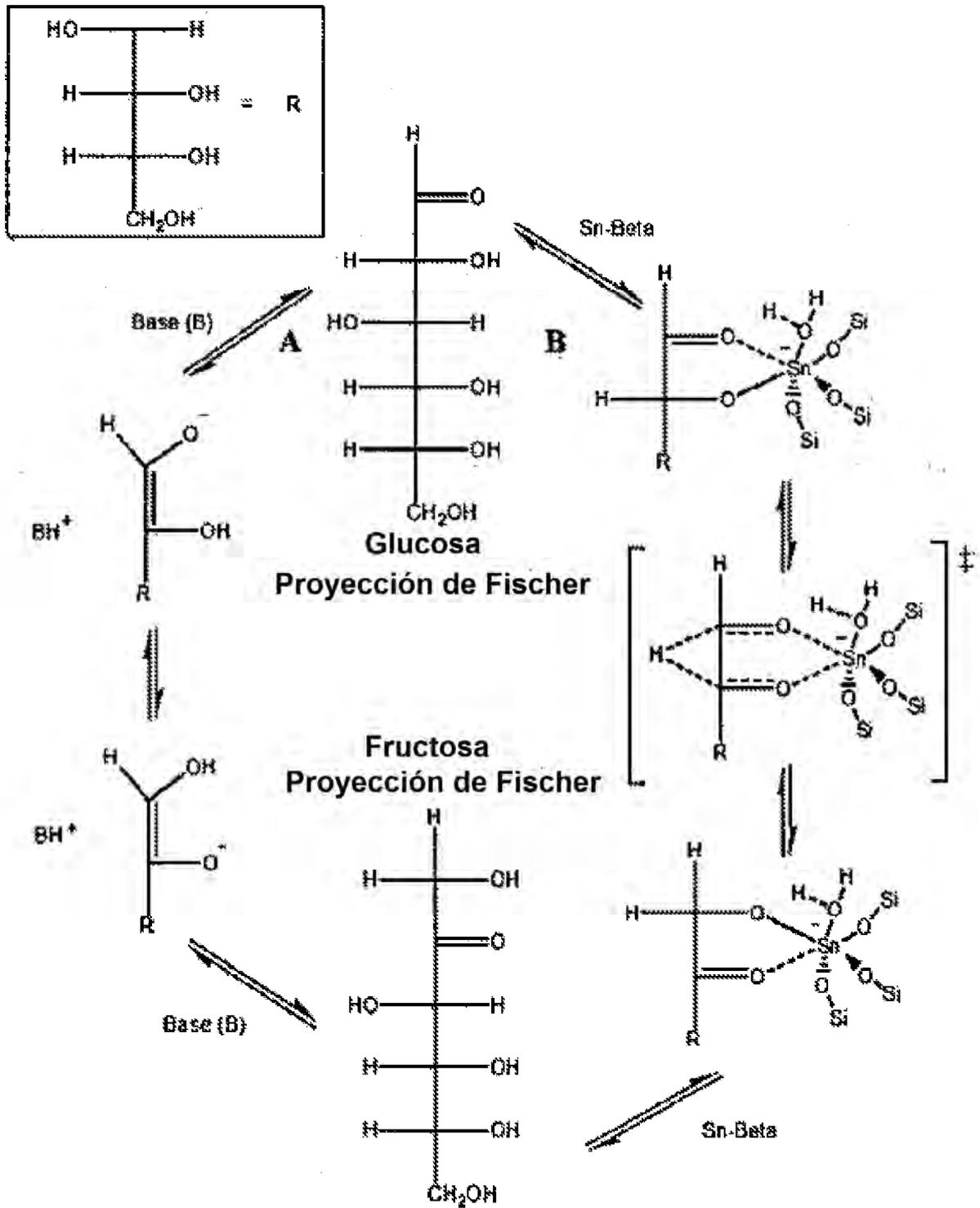


Figura 11

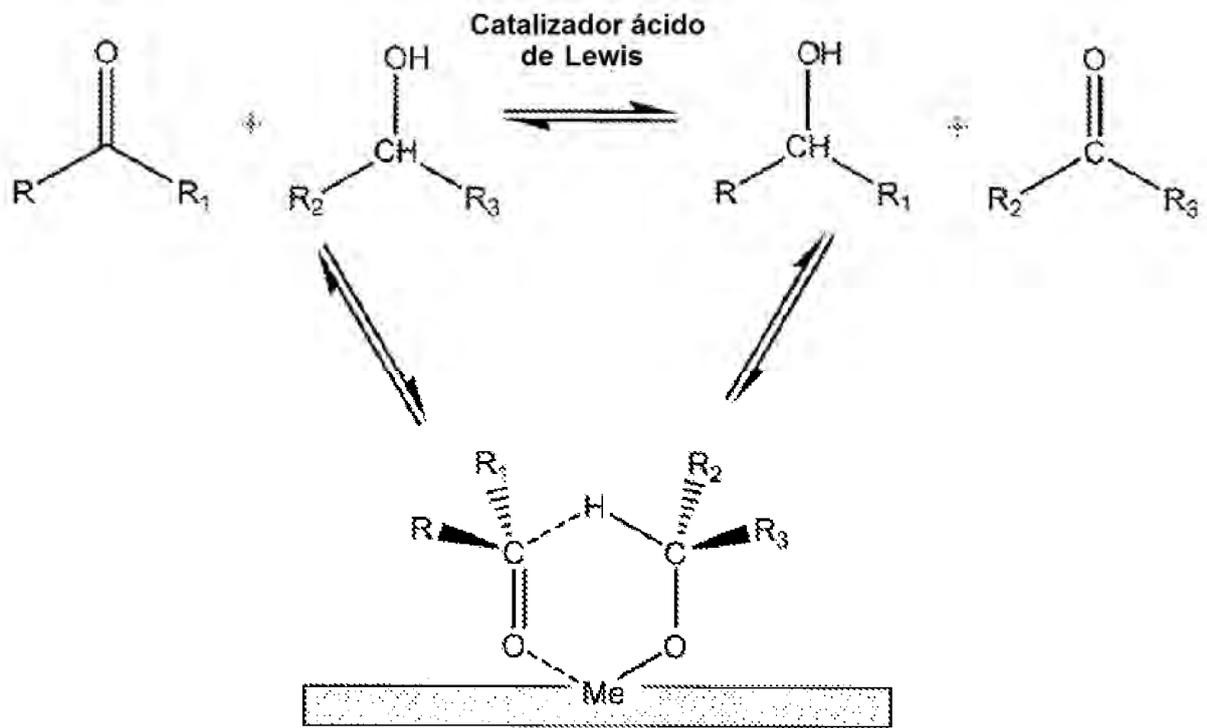


Figura12

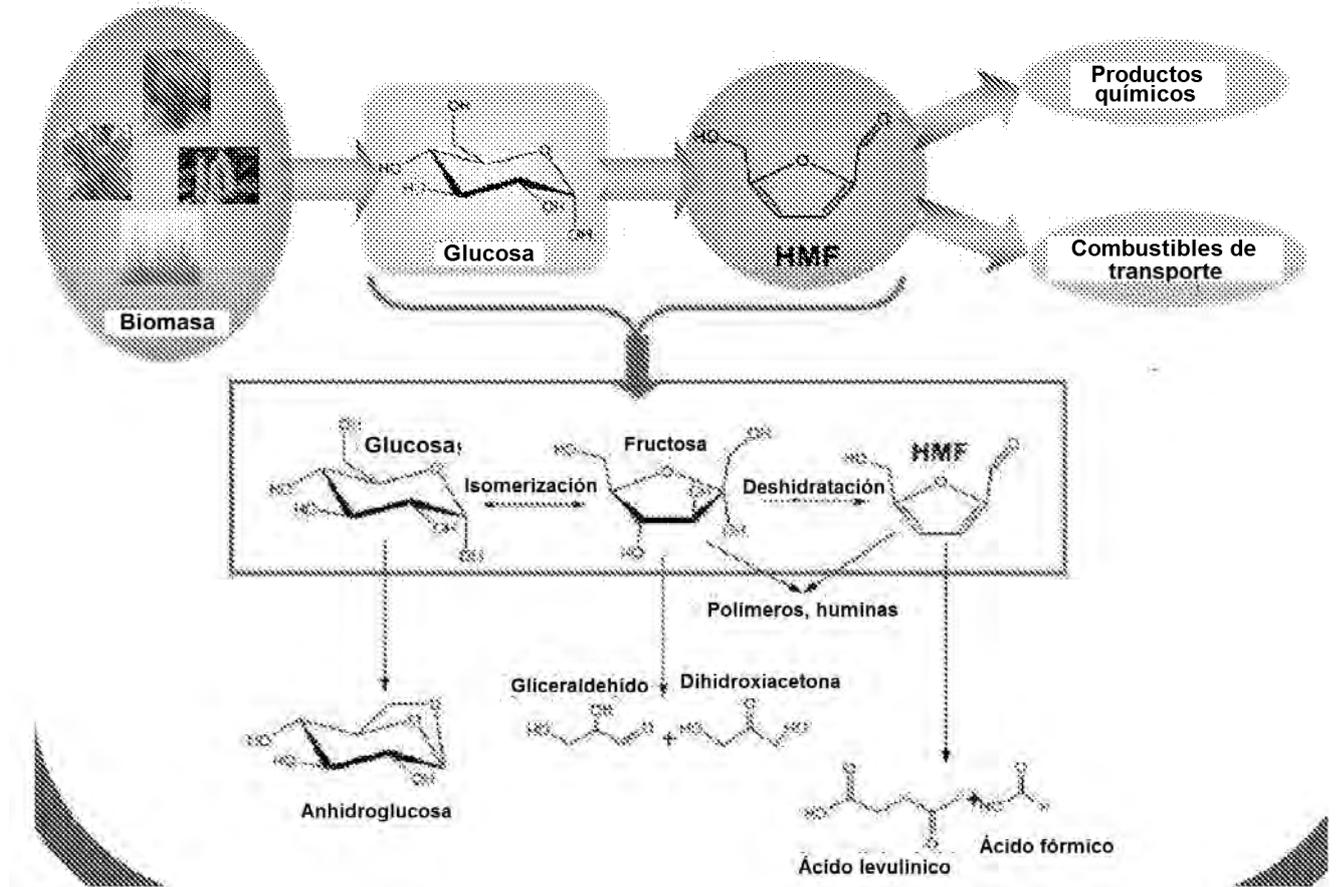


Figura 13

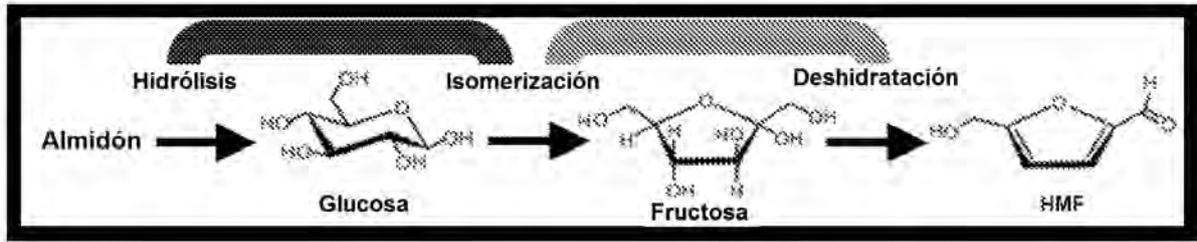


Figura 14

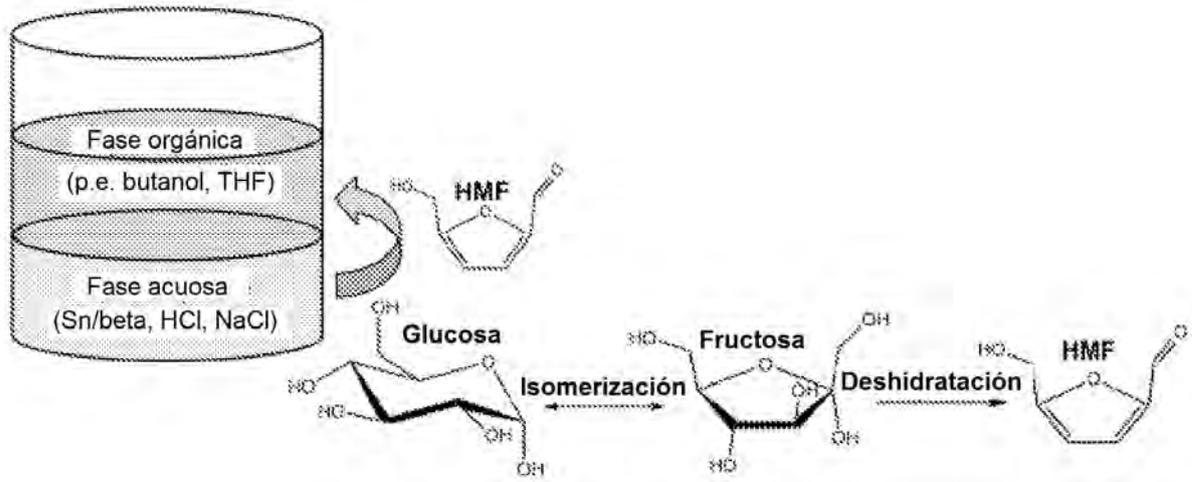


Figura 15

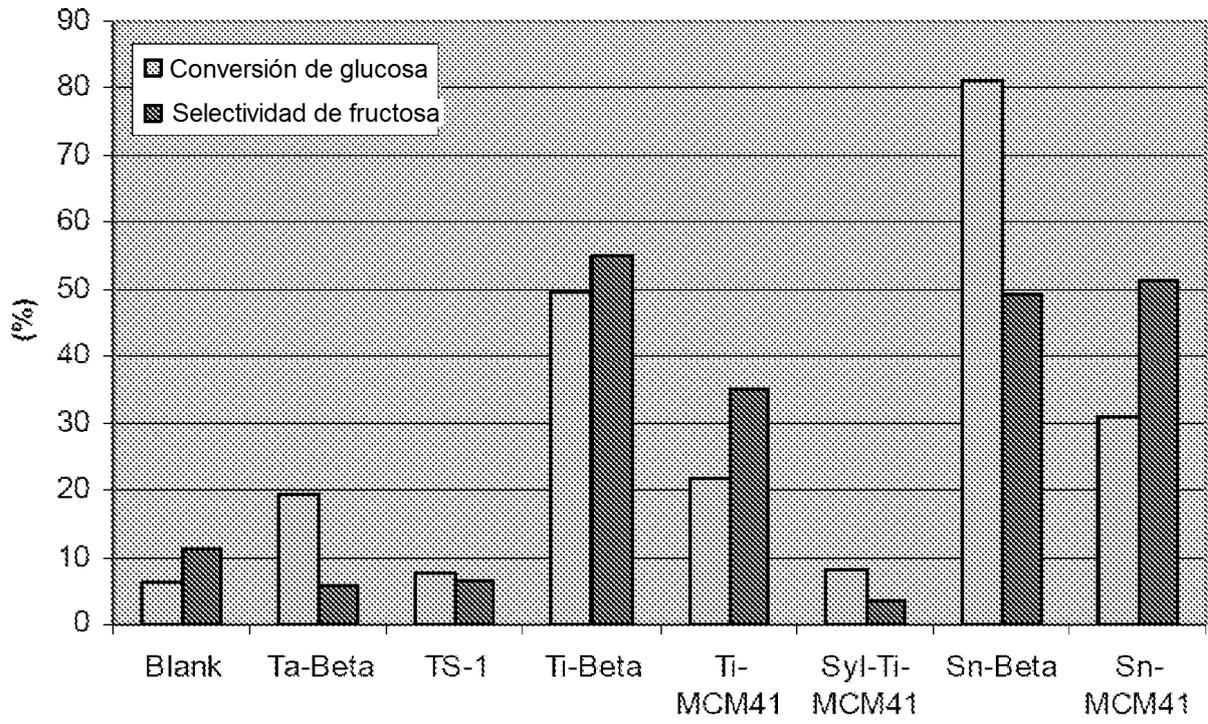


Figura 16

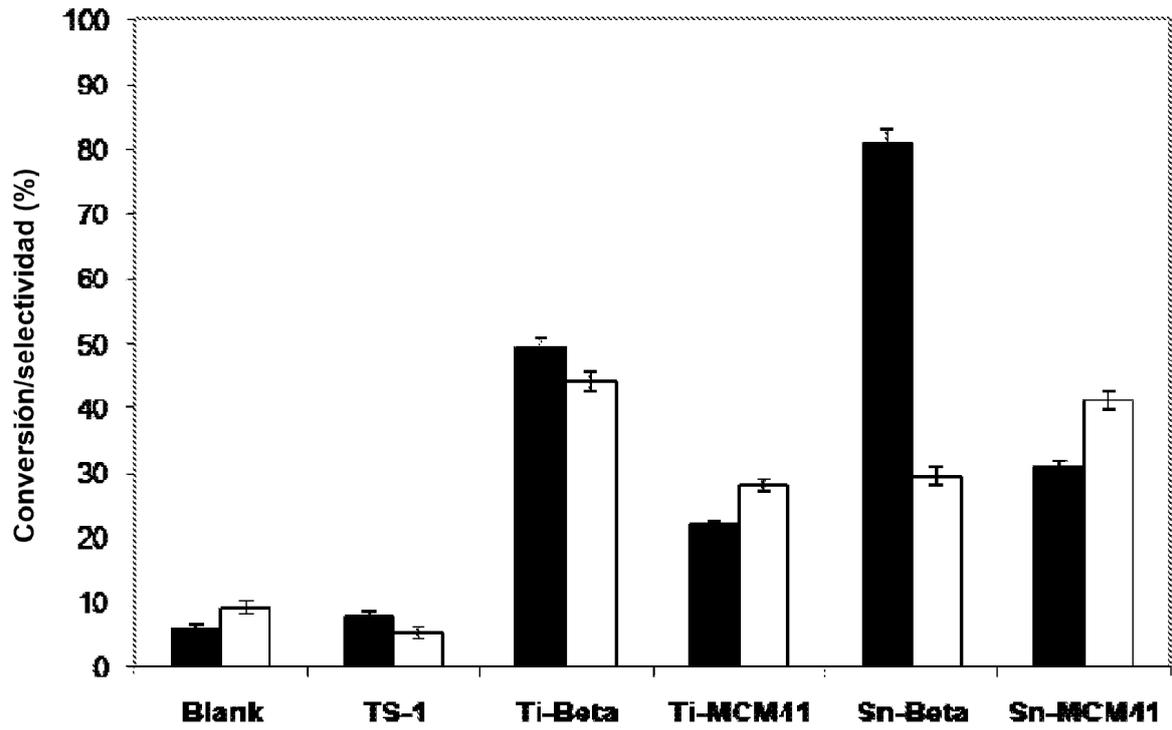


Figura 17

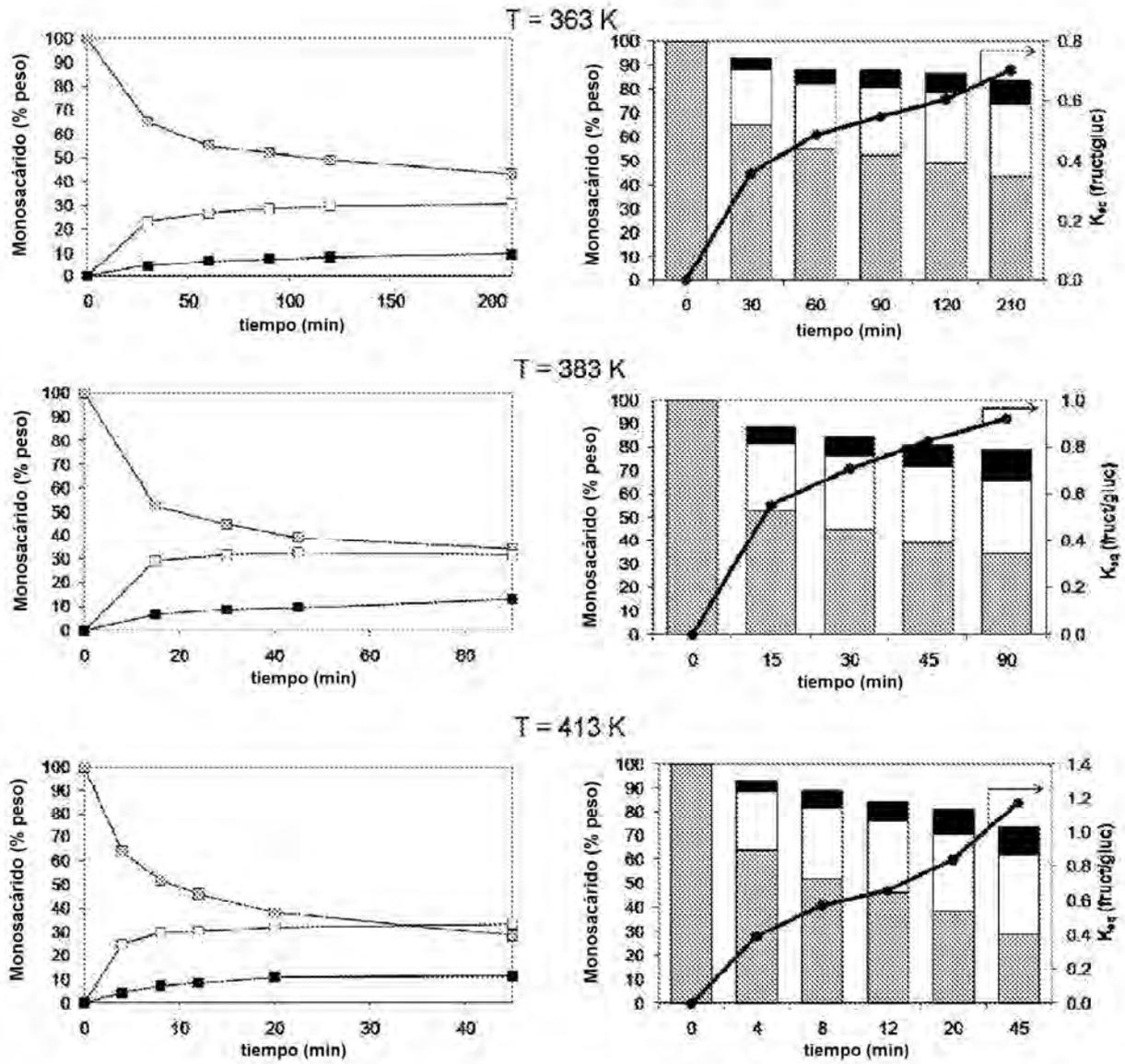


Figura 18

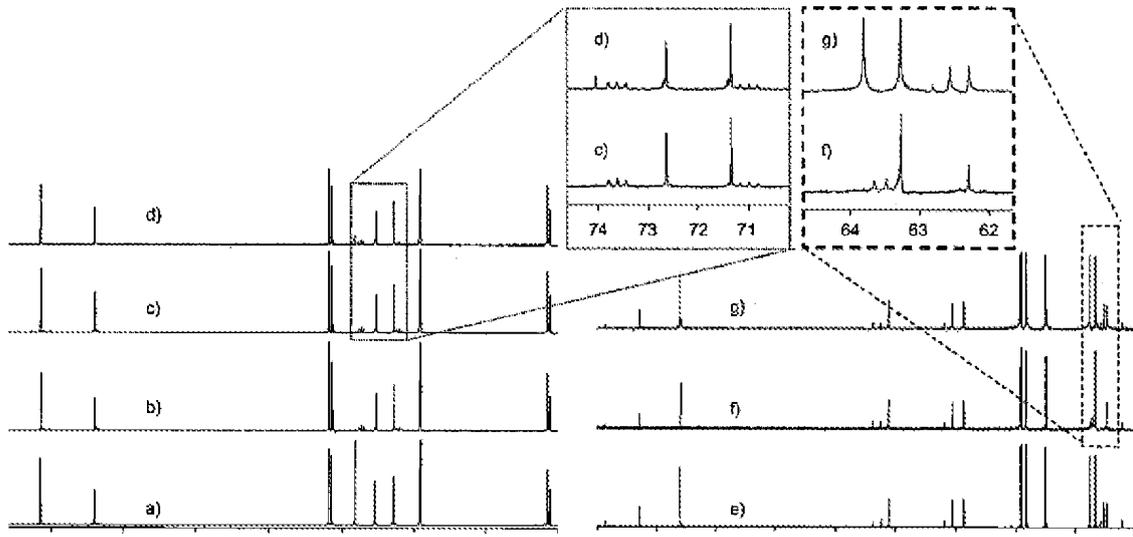


Figura 19

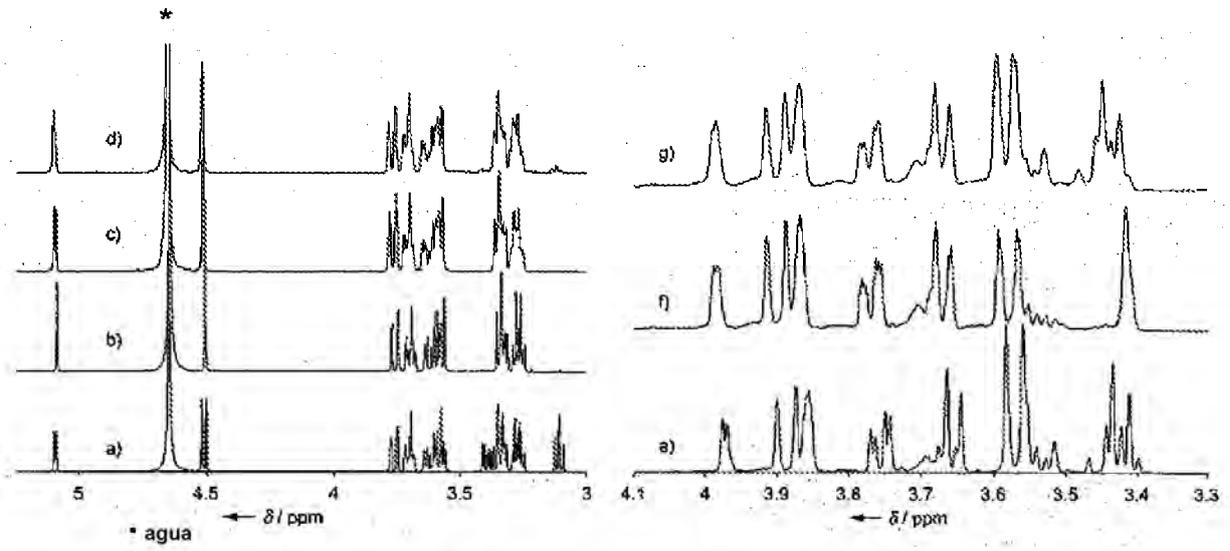


Figura 20

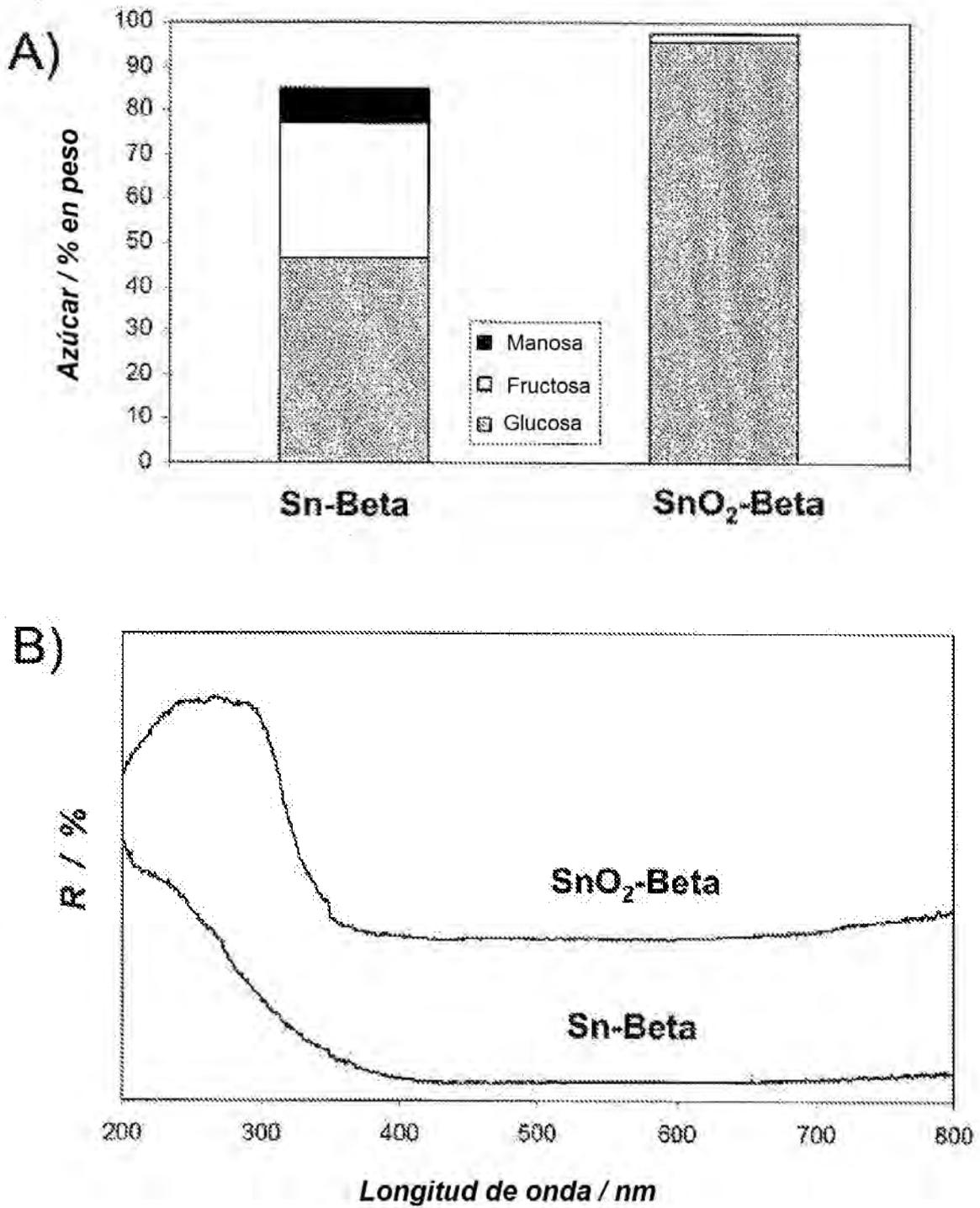


Figura 21

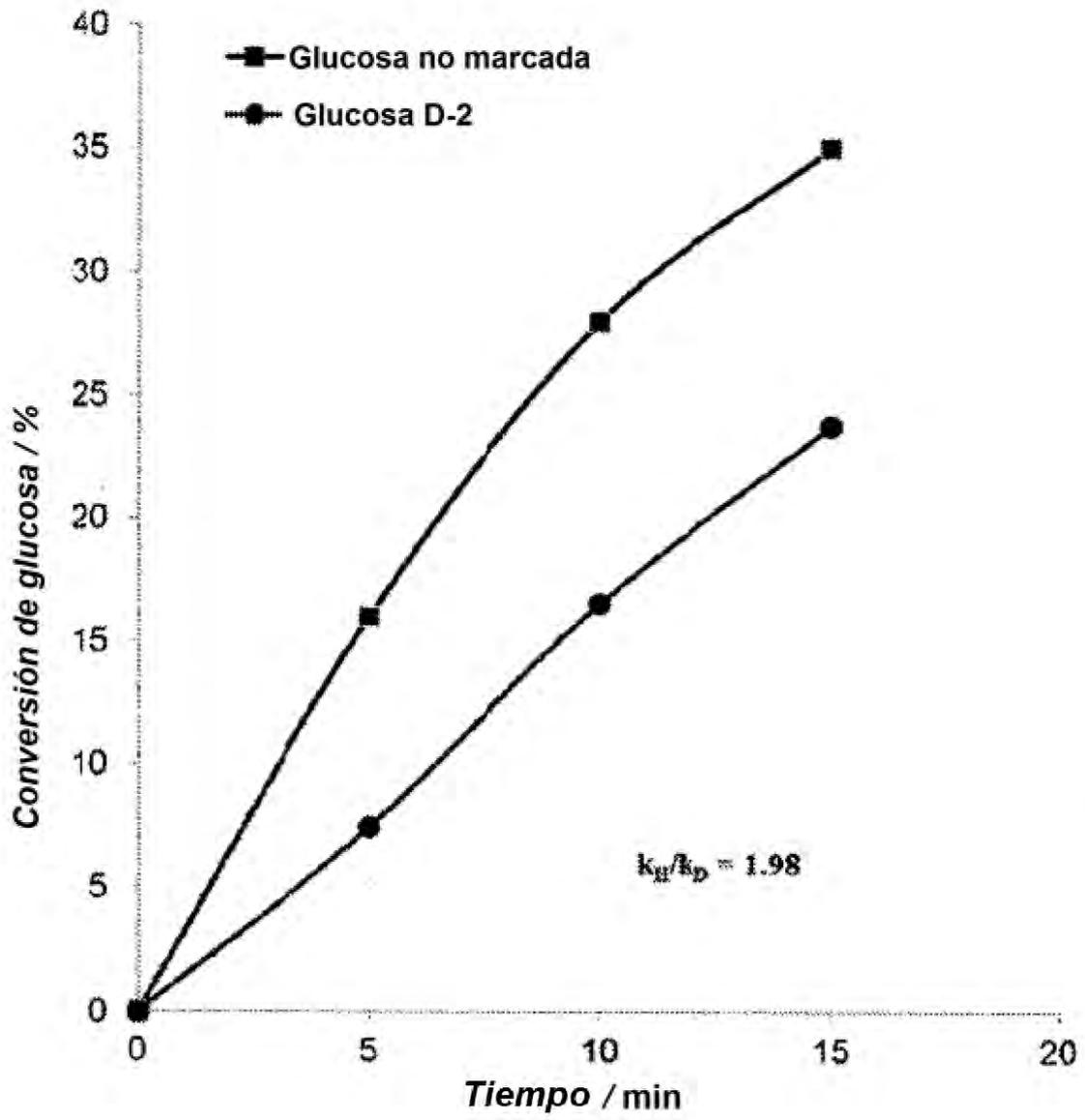


Figura 22

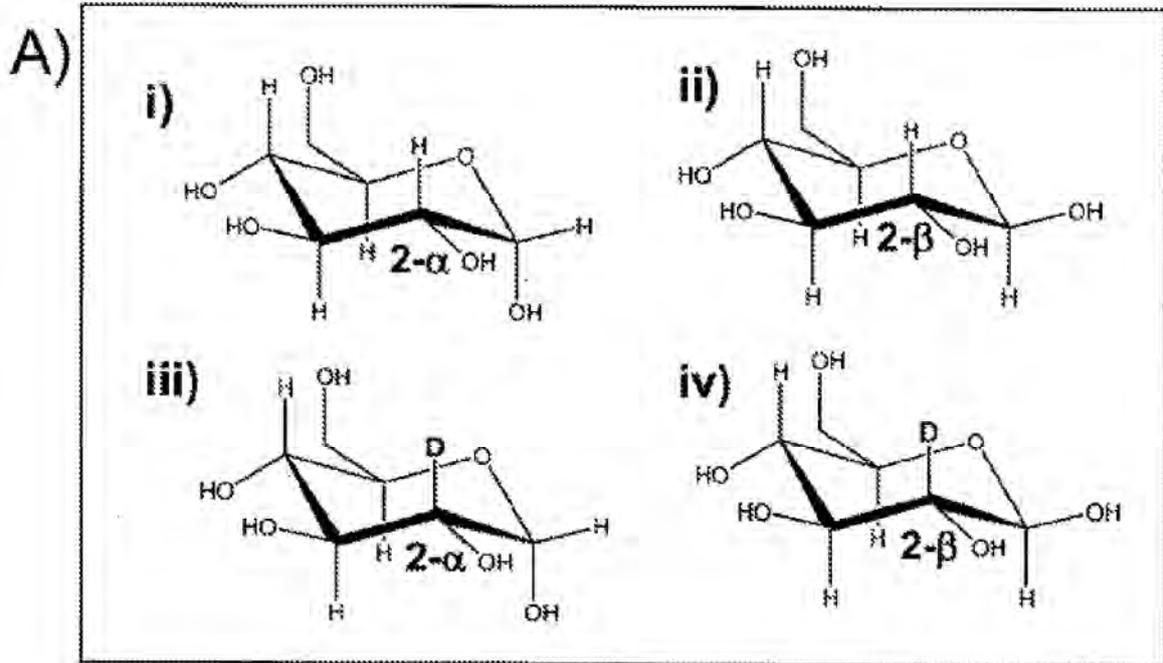


Figura 23

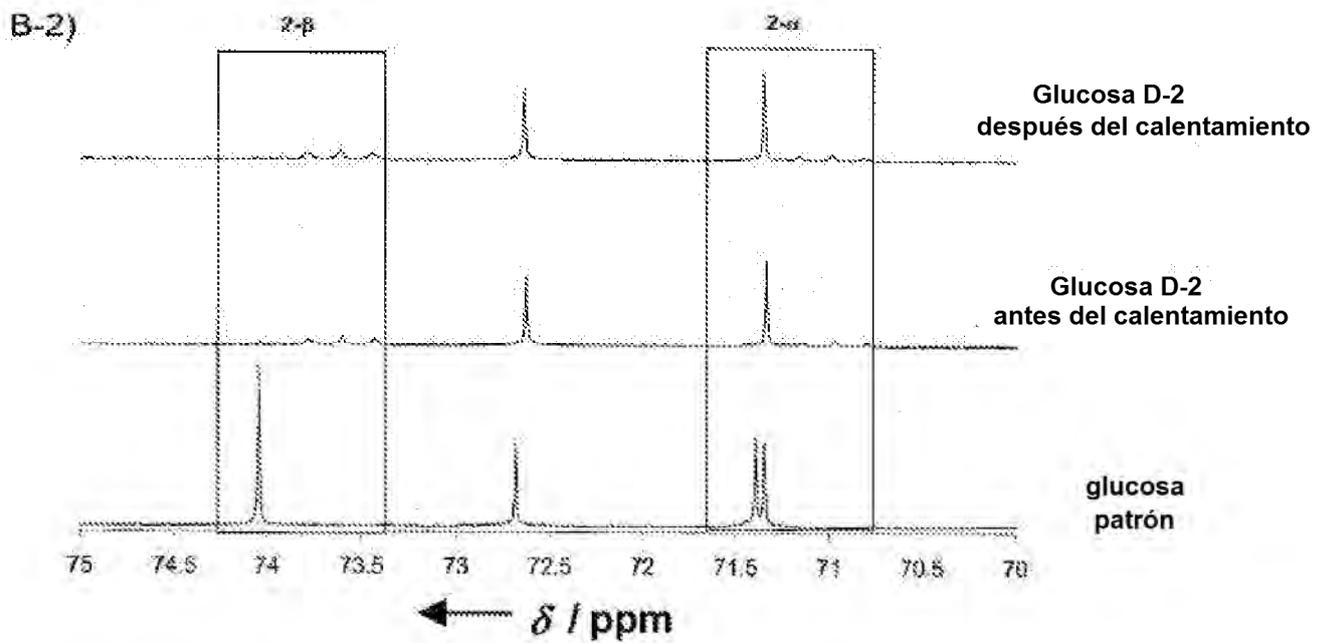
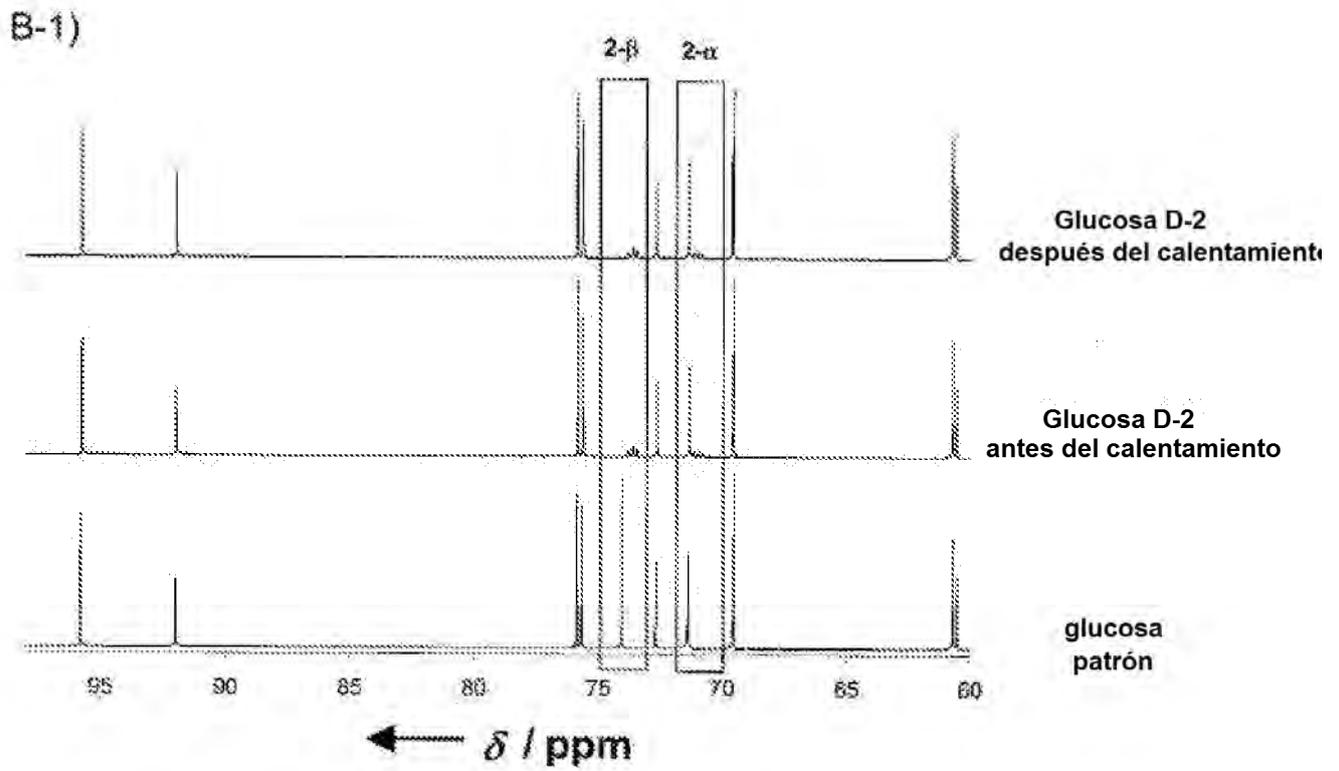


Figura 24

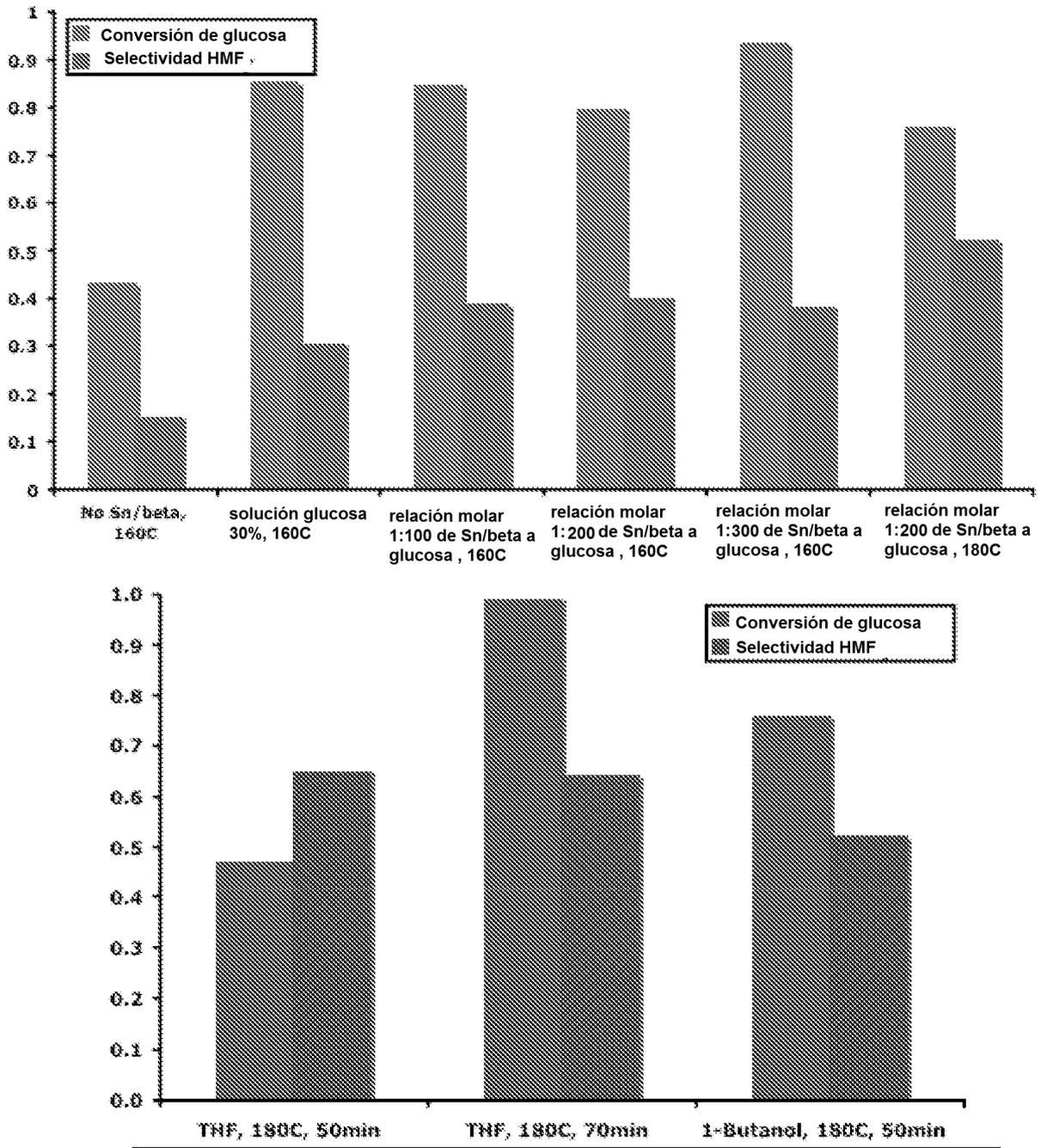


Figura 25

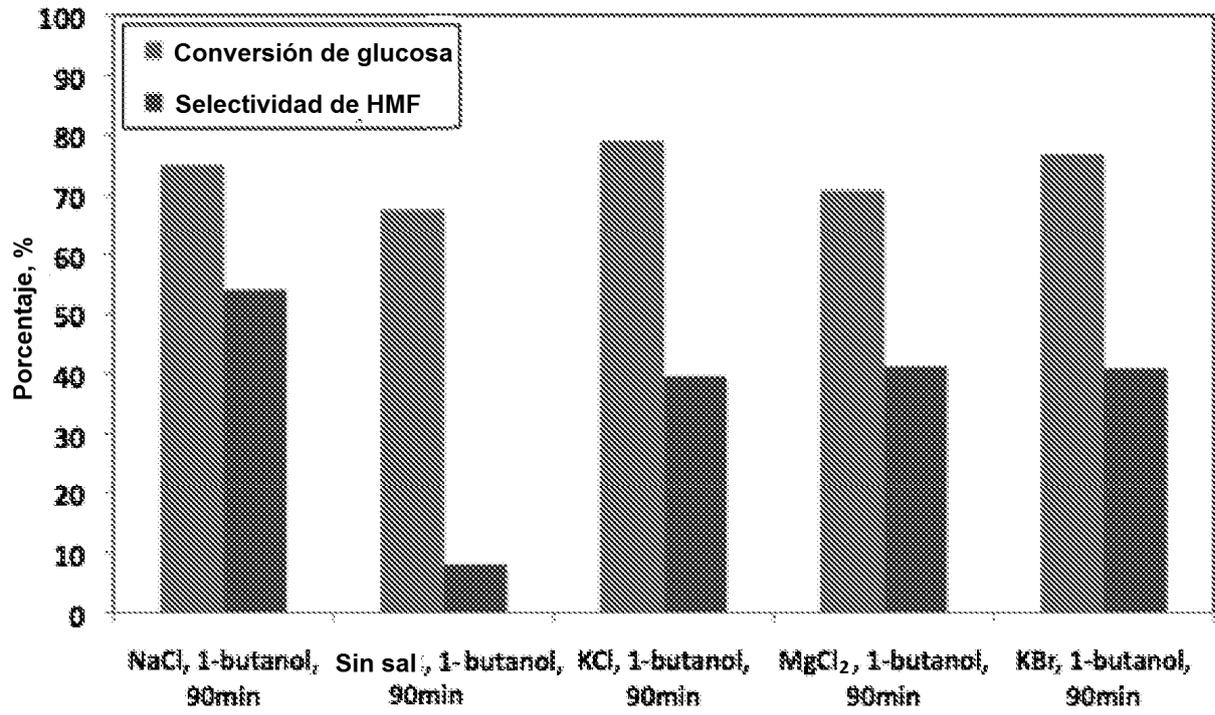


Figura 26

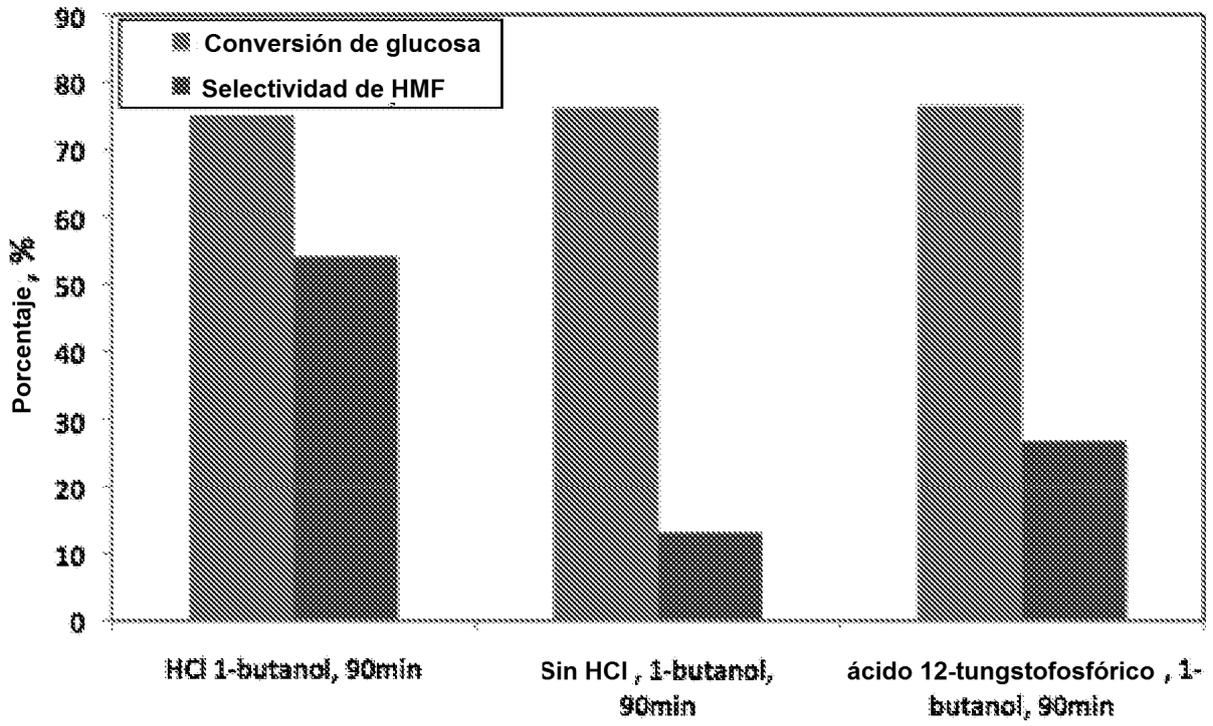


Figura 27

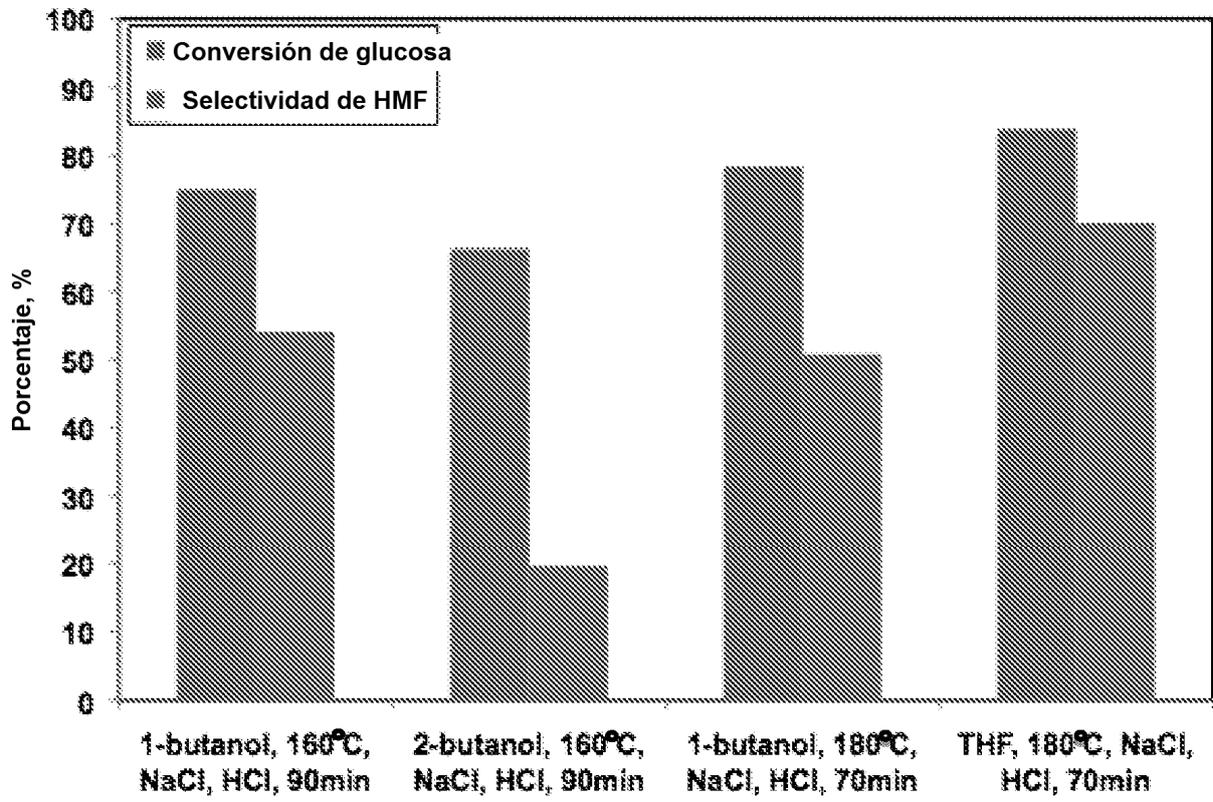


Figura 28

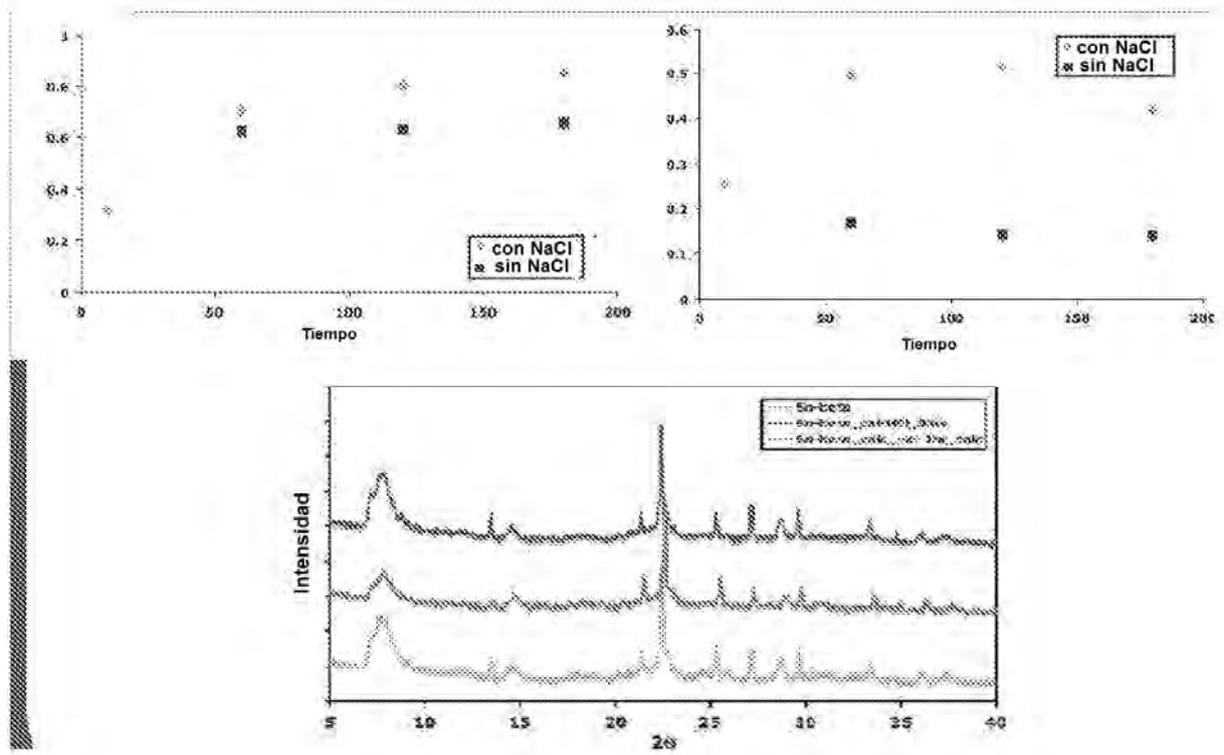


Figura 29

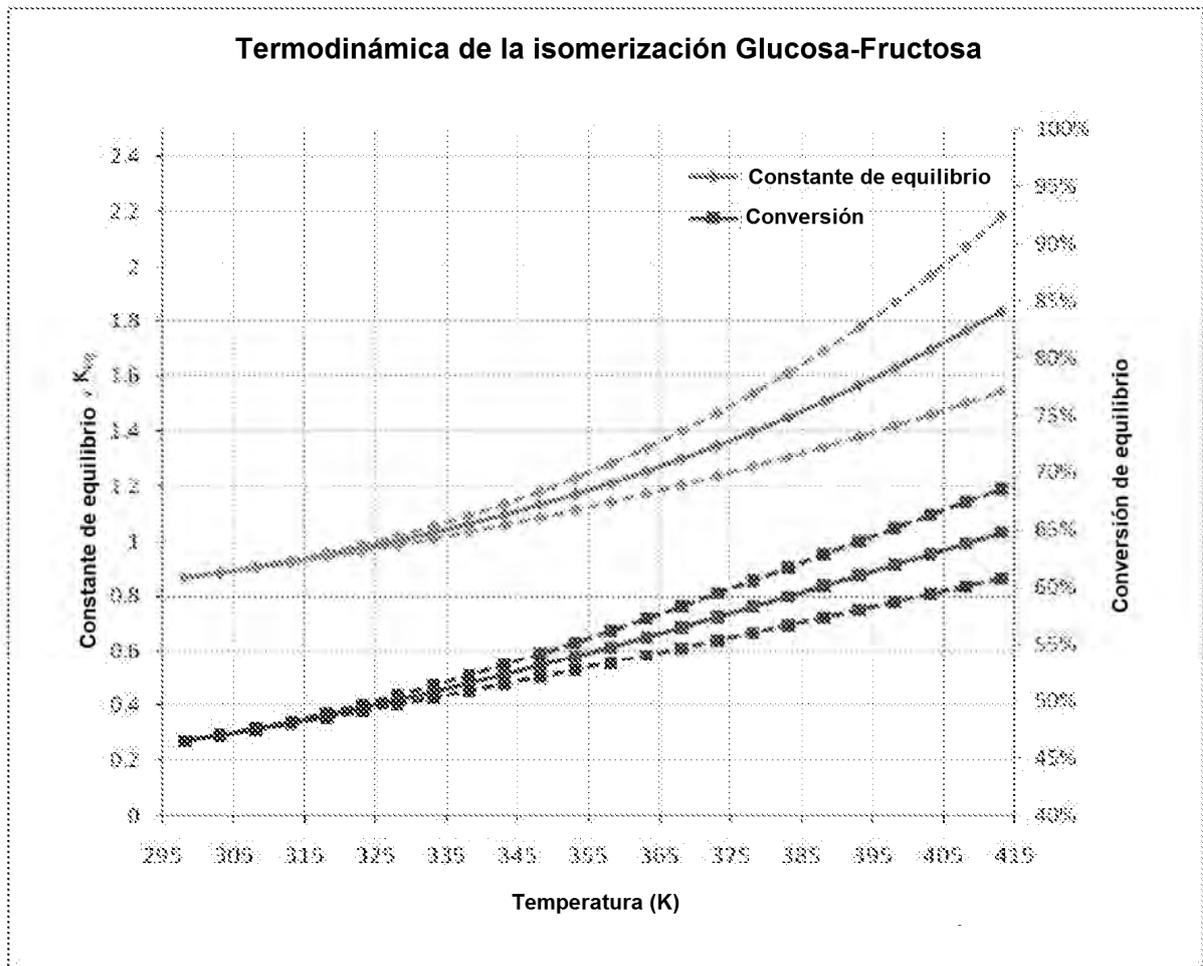


Figura 30

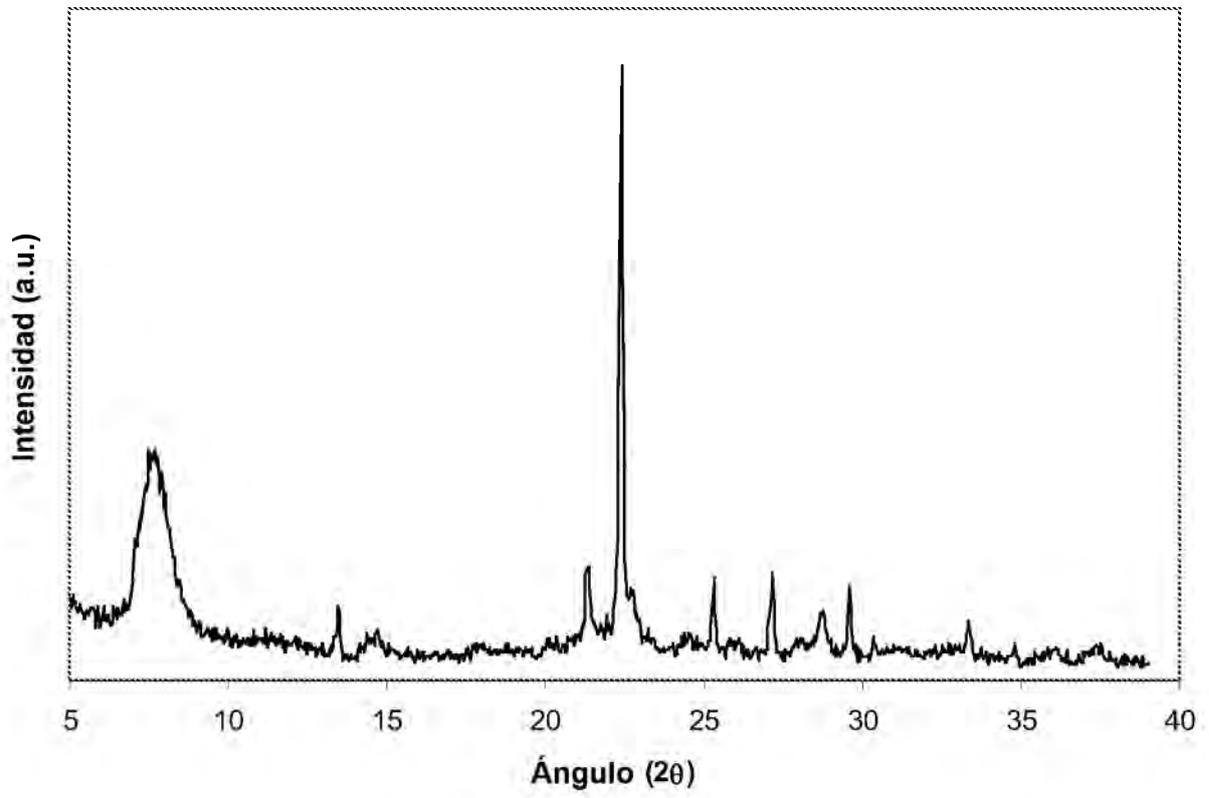


Figura 31

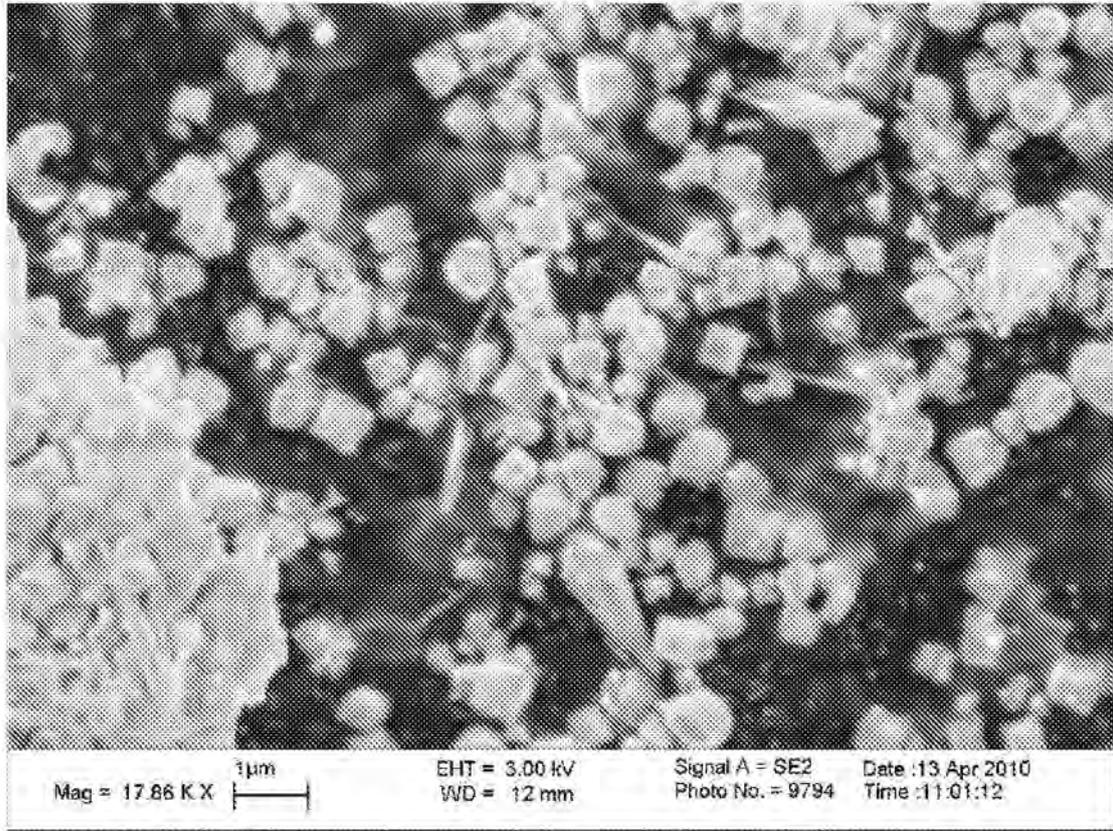


Figura 32

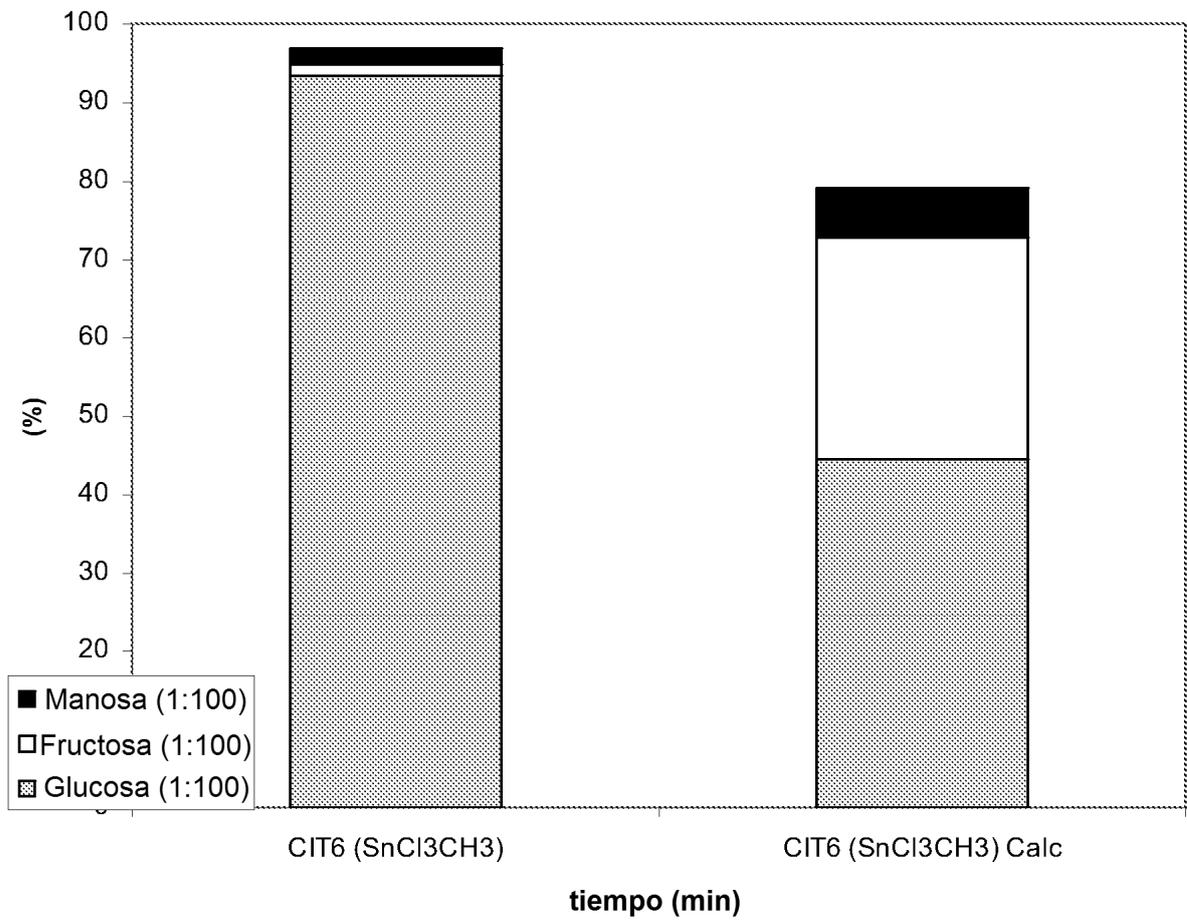


Figura 33