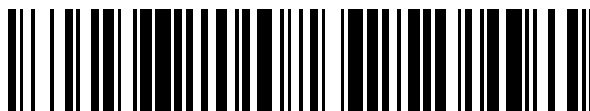


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 714**

51 Int. Cl.:

C07D 307/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2011 E 14162827 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2752408**

54 Título: **Preparación de aminometil-furanos y derivados de alcoximetil-furano a partir de carbohidratos**

30 Prioridad:

16.12.2010 US 423684 P

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

26.10.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HOWARD, STEPHEN J. y
SANBORN, ALEXANDRA J.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 587 714 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

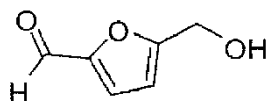
Preparación de aminometil-furanos y derivados de alcoximetil-furano a partir de carbohidratos

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El compuesto 5-(hidroximetil)furfural (HMF) es una sustancia intermedia importante producida fácilmente a partir de fuentes renovables, específicamente carbohidratos.

10



HMF

HMF es una materia prima adecuada para la formación de diversos derivados del anillo de furano que son compuestos intermedios conocidos para una diversidad de síntesis químicas, y como sustitutos potenciales para los compuestos basados en benceno derivados ordinariamente de recursos petrolíferos. Debido a sus diversas funcionalidades, se ha propuesto que HMF podría utilizarse para producir una amplia gama de productos tales como polímeros, disolventes, surfactantes, productos farmacéuticos, y agentes fitoprotectores. Como sustitutos, los derivados de HMF se pueden comparar con productos químicos que tienen los anillos correspondientes basados en benceno o con otros compuestos que contienen un furano o tetrahidrofurano. Por tanto, HMF y los derivados de furano y tetrahidrofurano disustituídos en 2,5 tienen gran potencial en el campo de los productos químicos intermedios a partir de recursos agrícolas renovables. Sin embargo, para competir con los derivados de base petrolífera, la preparación de los derivados de HMF a partir de materiales de recursos agrícolas comunes, tales como azúcares, tiene que ser económica.

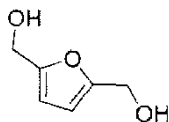
15

20

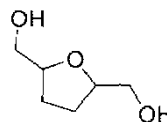
25

Uno de los problemas con HMF, es que el mismo tiene usos limitados como producto químico per se, aparte de como fuente para producción de derivados. Además, HMF propiamente dicho es bastante inestable y tiende a polimerizarse y/u oxidarse con el almacenamiento prolongado. Debido a la inestabilidad y las aplicaciones limitadas de HMF propiamente dicho, se han ampliado los estudios para incluir la síntesis y purificación de una diversidad de derivados de HMF. Dos derivados de interés particular incluyen las formas reducidas de HMF furano-2,5-dimetanol (FDM) y 2,5-bis-(hidroximetil)tetrahidrofurano (THF-diol).

30



furano-2,5-dimetanol (FDM)



2,5-bis-(hidroximetil)tetrahidrofurano (THF-diol)

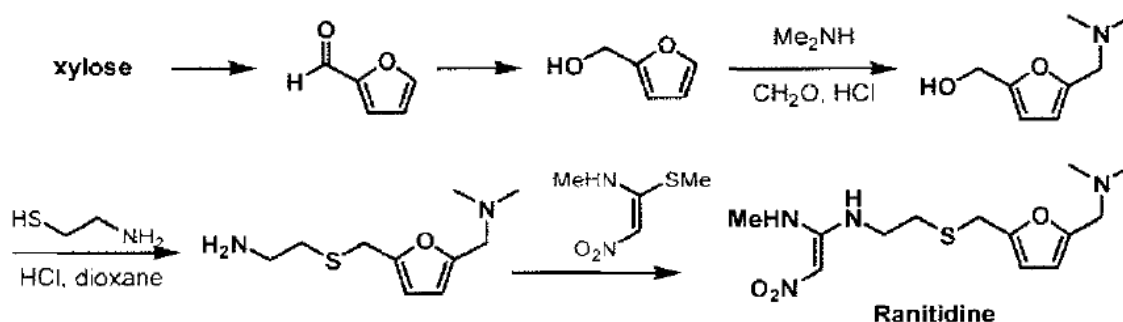
35

Estos derivados han sido sintetizados con éxito en dos pasos que implican la deshidratación de fructosa a HMF seguida por purificación, y la hidrogenación subsiguiente del HMF purificado (véase U.S. Pat. No. 7.317.116). Estudios realizados han demostrado, sin embargo, que HMF, como se ha mencionado arriba, es inestable en si mismo y es también algo difícil de aislar. Sería útil encontrar una ruta para la síntesis de FDM, THF-diol y derivados éter que no requirieran el paso intermedio de purificación de HMF.

40

Otros derivados de interés incluyen aminas secundarias y terciarias de HMF. Esta clase de compuestos es útil, por ejemplo, como bloque de construcción para productos farmacéuticos tales como ranitidina o Zantac™, que es un fármaco antiúlceras muy conocido. La ruta tradicional de síntesis para fabricación de ranitidina es según la serie de reacciones siguiente:

45



El cuarto compuesto en esta secuencia de reacciones es el derivado de HMF alcohol 5'-[(dimetilamino)-metil]furfurílico, que se produce corrientemente por reacción de 2-hidroxi-metil-furano con dimetilamina y formaldehído como se muestra en la primera línea anterior. El método requiere tres pasos para obtener el derivado amina de HMF y el uso de dos productos químicos peligrosos, dimetilamina y formaldehído. La dimetilamina está clasificada como uno de los compuestos más peligrosos (del 10% peor) para los ecosistemas y la salud humana. El formaldehído plantea también riesgos sanitarios, con un límite recomendado suspendido en el aire de 0,75 ppm como promedio durante un turno de trabajo de 8 horas por el National Institute for Occupational Safety and Health. El National Institute for Occupational Safety and Health establece actualmente un límite de exposición de corta duración de 0,1 ppm durante 15 minutos. Para producción en gran escala se desean métodos que no expongan a los humanos y el medio ambiente a estos productos químicos tóxicos.

US 2010/0307050 A1 da a conocer métodos para fabricación de combustibles hidrocarbonados y combustibles hidrocarbonados oxigenados tales como tetrahidrofuranos sustituidos con alquilo tales como 2,5-dimetiltetrahidrofurano (DMTHF), 2-metiltetrahidrofurano (MTHF) y mixturas de los mismos. Thananatthanachon y Rauchfuss (ChemSusChem 2010, 3, 1139-1141) dan a conocer Ir y Ru como catalizadores y el uso secuencial de ácido y catalizador de hidrogenación en un método para conversión de fructosa y xilosa en hidroximetilfurfural y furfural, respectivamente. WO 2006/063220 A2 da a conocer un proceso para la fabricación de 2,5-dihidroxi-metil-furano partiendo de una fuente de fructosa que se somete secuencialmente a catálisis con ácido e hidrogenación.

US 2007/0287845 A1 da a conocer un método de reducción de hidroximetilfurfural, pero no describe el uso simultáneo de un catalizador ácido.

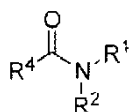
Otros compuestos de aminas secundarias y terciarias furánicas que pueden derivarse de HMF son útiles para otros propósitos, por ejemplo, resinas, surfactantes, y agentes antimicrobianos. De acuerdo con ello, existe necesidad en la técnica de métodos eficientes y eficaces en costes para fabricación de FDM, éteres de HMF y derivados alquilamino furánicos a partir de materias primas económicas y menos peligrosas.

SUMARIO DE LA INVENCION

Se da a conocer que el derivado amínico de HMF, alcohol 5-[(dimetilamino)metil]-furfurílico, ha sido sintetizado con éxito a partir de hexosa en un solo paso de reacción que utiliza la combinación simultánea de un catalizador ácido y catalizador de hidrogenación en presencia de H₂ y un disolvente polar aprótico. El disolvente aprótico ejemplificado en esta memoria es dimetil-formamida, pero podrían utilizarse también otros disolventes apróticos. Los dos catalizadores pueden ser un catalizador ácido mineral homogéneo y catalizadores de hidrogenación heterogéneos, dos catalizadores heterogéneos separados, proporcionando uno de ellos la funcionalidad ácida y el otro la funcionalidad de hidrogenación, o muy ventajosamente, la utilización de un catalizador bifuncional que contenga a la vez un metal tal como Pt, Pd, y/o Ni para hidrogenación y una funcionalidad ácida para la deshidratación catalizada por ácido. La temperatura para realización de esta reacción está comprendida entre aproximadamente 90 y 120°C y la presión es aproximadamente 200-600 psi (1378-4134 kPa).

Conforme a la invención, en un sistema similar, pueden producirse también derivados diéter de HMF utilizando reacciones similares en las cuales se utiliza un alcohol C₁-C₄ como disolvente en lugar del disolvente polar aprótico. Estas reacciones pueden realizarse con el mismo tipo de sistemas catalíticos simultáneos arriba descritos, pero a una temperatura de aproximadamente 100-190°C a la presión atmosférica ordinaria, o en una vasija herméticamente cerrada sin la adición de H₂.

Para obtener moléculas grupo I y grupo II, el disolvente primario para el sistema de reacción es un compuesto amídico de la fórmula general:



5 donde R⁴ es H, metilo o etilo, y R¹ y R² son como se ha indicado anteriormente. Cuando R⁴ es H y R¹ y R² son metilo, por ejemplo, el disolvente es dimetilformamida (DMF), que es un disolvente primario preferido que está disponible fácilmente en el comercio. Cuando R⁴ es metilo y R¹ y R² son metilo, el disolvente es dimetil-acetamida (DMAC), que es otro disolvente preferido fácilmente disponible en el comercio. Estos disolventes reaccionarán para aminorar con reducción el azúcar a fin de producir las especies dimetilamino de las moléculas del grupo I y el grupo II.
10 Cuando R⁴ es H, R¹ es metilo, y R² es H, el disolvente es formamida, que es otro disolvente primario fácilmente disponible en el comercio. Cuando R² es H, el producto de reacción será la especie monometilamino de las moléculas del grupo I y grupo II. Como se ha indicado arriba, el tamaño de los grupos alquilo R¹ y R² puede ser tan largo como C₄. La limitación de tamaño de estos grupos alquilo para el disolvente viene dictada únicamente por la solubilidad del azúcar y los productos alquilamino-furano o tetrahidrofurano en el disolvente primario. En principio,
15 sin embargo, R¹ y R² pueden ser mayores si se utilizan co-disolventes apropiados para asegurar la solubilidad del azúcar reaccionante y los productos finales.

Como se utiliza en esta memoria, "disolvente primario" significa que el peso del disolvente es al menos igual al peso del azúcar reaccionante. En diversas realizaciones de la descripción, el disolvente primario representa al menos
20 60%, más preferiblemente al menos 80% y muy preferiblemente 100% de disolvente añadido en el sistema, significando el último caso que es el único disolvente añadido al sistema sin tener en cuenta los disolventes que pueden estar presentes con el azúcar o como parte del catalizador. Para mayor claridad, en reacciones en las cuales el catalizador ácido es un ácido mineral homogéneo, el ácido mineral es típicamente una solución acuosa, pero el contenido de agua de la misma no debería contarse como disolvente per se dentro del presente significado del disolvente primario que es el único disolvente añadido.
25

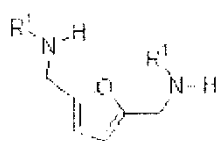
Además del disolvente primario, el contenido restante del sistema disolvente pueden ser impurezas incidentales, o un co-disolvente que es miscible con el disolvente primario, o un portador para el catalizador, tal como en el caso de un ácido mineral homogéneo. Cualquier co-disolvente debería ser inerte en las condiciones de presión y temperatura
30 en presencia de H₂ y los catalizadores ácido y de hidrogenación utilizados para promover la reacción. Los disolventes alcoholes, aldehídos y ácidos orgánicos de peso molecular bajo (es decir, no polímeros) deberían evitarse, dado que los grupos funcionales de estos disolventes pueden causar reacciones secundarias indeseables. Sin embargo, ciertos co-disolventes inertes tales como polietilen-glicoles pueden utilizarse ventajosamente sin perturbar la reacción con el disolvente amídico. Puede utilizarse agua en pequeñas cantidades, con inclusión del
35 agua incidental asociada con el azúcar o la solución de azúcar, como cuando el azúcar se proporciona como una solución de jarabe acuoso; sin embargo, la reacción propiamente dicha procede con una deshidratación catalizada por ácido del azúcar que añade agua al sistema disolvente. A su vez, el agua generada facilita la hidrólisis del enlace amida del disolvente, que en presencia de hidrógeno y los catalizadores de hidrogenación reduce una imina intermedia al producto amina. Sin embargo, una cantidad excesiva de agua puede ralentizar la aminación reductora.
40 De acuerdo con ello, la cantidad total de agua en el sistema de reacción, con inclusión de la que puede ser aportada por el catalizador ácido debería, preferiblemente pero sin carácter limitante, no ser mayor que 50% peso/peso.

La temperatura y presión necesarias para obtener los productos grupo I y grupo II a partir de azúcares son aproximadamente 130°C a 200°C, y al menos 500 psi (3445 kPa), respectivamente. En realizaciones ilustrativas de
45 la descripción, la presión es 800 a 1000 psi (5512 a 6890 kPa). El único límite superior en cuanto a la presión es que el reactor pueda soportar las presiones tan altas que pueden utilizarse en caso deseado. Existe un límite superior práctico en cuanto a la temperatura, dado que temperaturas mayores que aproximadamente 200°C pueden causar formación de carbonilla. Se prefiere una temperatura de aproximadamente 180°C. Existe también una razón química para el límite inferior de temperatura, dado que, como se expone más adelante para la invención, temperaturas inferiores a aproximadamente 130°C pueden conducir a la formación preferencial de otra clase de productos de
50 reacción, que pueden variar dependiendo de si el disolvente es la amida sola o una amida con un co-disolvente alcohol.

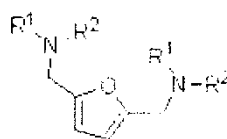
Debe tenerse en cuenta que, debido a las altas presiones y temperaturas utilizadas en las reacciones conforme a la descripción y la presencia de ácido, cualesquiera azúcares monosacáridos, disacáridos o incluso oligosacáridos pueden utilizarse como material de partida. La reacción con el catalizador ácido produce agua en la deshidratación del azúcar. El agua y el ácido en combinación hidrolizarán también los enlaces glicosídicos, especialmente a las
55 temperaturas y presiones utilizadas para la aminación reductora. De acuerdo con ello, azúcares adecuados incluyen, pero sin carácter limitante, monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y diversos polisacáridos. Combinaciones de sacáridos o jarabes acuosos de los mismos son también materiales de partida adecuados. Los jarabes deberían tener preferiblemente un contenido de sólidos de azúcar de al menos 35 por ciento basado en peso/volumen. Materiales de partida adecuados incluyen por ejemplo, un producto de jarabe de maíz rico en fructosa (HFCS),
60

- 5 HFCS 42 (que contiene aproximadamente 42 por ciento de fructosa y aproximadamente 53 por ciento de glucosa), HFCS 90 (producido a partir de HFCS 42 por purificación adicional, aproximadamente 90 por ciento de fructosa y aproximadamente 5 por ciento de cada una de glucosa y maltosa), o HFCS 55 (que contiene aproximadamente 55 por ciento de fructosa, producido convencionalmente por mezcla de HFCS 42 y HFCS 90, jarabe de caña, jarabe de remolacha o sus melazas, que contienen principalmente sacarosa. Como se ha indicado anteriormente en esta memoria, los catalizadores utilizados simultáneamente son una combinación de un catalizador ácido que promueve la deshidratación del azúcar, y un catalizador de hidrogenación (v.g., Pt, Pd, y/o Ni), que promueve la aminación reductora del azúcar deshidratado.
- 10 En algunas realizaciones de la descripción, el catalizador ácido es un catalizador homogéneo, tal como un ácido mineral. Catalizadores ácidos minerales adecuados incluyen ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico y análogos. Típicamente, el catalizador ácido mineral se encuentra en forma concentrada y se añade a la mezcla de reacción en estado puro (es decir, a la concentración más alta disponible, que es típicamente 11-18 M), en cuyo caso el catalizador ácido debería estar presente en aproximadamente 0,5 a 5% peso/peso basado en el azúcar. Por supuesto, pueden utilizarse también ácidos más diluidos, siempre que la acidez en la mezcla de reacción pudiera ser igual que la adición de 0,5 a 5% peso/peso del ácido concentrado. En realizaciones ilustrativas de la descripción, el ácido mineral es ácido sulfúrico concentrado presente a aproximadamente 2% peso/peso del azúcar. El catalizador ácido puede comprender también un ácido homogéneo con inclusión, pero sin carácter limitante, de ácido p-toluenosulfónico y ácido p-metanosulfónico.
- 15
- 20 En otras realizaciones de la descripción, el catalizador ácido puede ser un catalizador ácido heterogéneo, que es un material sólido que tiene un grupo ácido unido al mismo. El material sólido puede estar constituido por materiales seleccionados de arcillas ácidas, sílices, zirconia sulfatada, tamices moleculares, zeolitas, resinas cambiadoras de iones, heteropolíácidos, carbono, óxido de estaño, pentóxido de niobio, dióxido de titanio y combinaciones de los mismos. Típicamente, el sustrato es un material de resina polímero tal como poliestireno. La resina de intercambio iónico puede ser también una resina sulfonada de copolímero divinilbenceno/estireno. Algunos de estos catalizadores basados en resina se utilizan ordinariamente para cromatografía de intercambio de catión. Quizás el grupo ácido más común para las resinas de intercambio de catión y otros catalizadores ácidos heterogéneos es un grupo sulfónico. Ejemplos adecuados de catalizadores ácidos heterogéneos que contienen un grupo sulfónico son Amberlyst 35, Amberlyst 15, Amberlyst 36, Amberlyst 70, XN1010, IRC76, y E586 (Rohm & Haas), RCP21 H (Mitsubishi Chemical Corp.), Dowex 50WX4 (Dow Chemical Cho.), AG50W-X12 (Bio-Rad), y Lewatit S2328, Lewatit K2431, Lewatit S2568, Lewatit K2629 (Bayer Corporation). HPK25 (Mitsubishi), Nafion-50 (DuPont). Otros grupos ácidos unidos a sustratos pueden utilizarse también como el catalizador ácido heterogéneo. Ejemplos adecuados de otros catalizadores ácidos de ácidos heterogéneos incluyen CRP-200 sulfónico/poliestireno (Rohm & Haas).
- 25
- 30 El catalizador de hidrogenación es uno que contiene un metal que es Pt, Pd, o Ni. En algunas realizaciones de la descripción, el metal puede añadirse a la mezcla como un polvo particulado heterogéneo. En realizaciones más típicas de la descripción, el metal está unido a un sustrato formando un sustrato de catalizador metálico heterogéneo. Sustratos típicos incluyen, pero sin carácter limitante, Kieselguhr, tierra de diatomeas, sílice y materiales de resina polímeros. Un catalizador metálico ilustrativo está representado por G-69B, disponible de Sud-Chemie (Louisville, KY) que es un catalizador en polvo que tiene un tamaño medio de partícula de 10-14 µm que contiene nominalmente 62% de níquel sobre kieselguhr, con un promotor Zr. Otros catalizadores adecuados que contienen Ni incluyen, pero sin carácter limitante, esponja de níquel y G-96B, disponible también de Sud-Chemie Corp. G-96B es un níquel sobre sílice/alúmina, con 66% de níquel en peso y tamaño de partícula 6-8 µm. Otro catalizador de níquel preferido es G-49B, disponible de Sud-Chemie Corp. El tamaño de partícula es 7-11 µm y tiene 55% de níquel en peso. Otro catalizador preferido es paladio sobre carbono, ejemplificado por el catalizador Pd/C. Otro catalizador preferido es G22/2, disponible también de Sud-Chemie Corp. G22/2 es un catalizador de cromito de cobre promovido con bario, que contiene 39% Cu y 24% Cr. En otra realización adicional de la descripción, el catalizador puede ser un catalizador de platino, ilustrado por el catalizador Pt/C. En una realización preferida de la descripción, el catalizador ácido y el catalizador de hidrogenación se proporcionan sobre el mismo sustrato, formando un catalizador bifuncional heterogéneo. Catalizadores ilustrativos de esta naturaleza incluyen Amberlyst™ CH10 y CH28., disponibles ambos de Rohm and Haas Company (Midland, MI). Amberlyst CH10 es una resina macrorreticular de hidrogenación con paladio metálico que contiene ácido sulfónico como el componente ácido. Amberlyst CH28 es una resina macrorreticular de hidrogenación impurificada con paladio de copolímero estireno DVB que contiene también ácido sulfónico como el componente ácido. La presente descripción utiliza estas resinas ilustrativas como catalizadores bifuncionales, es decir, el paladio cataliza la hidrogenación, mientras que el ácido sulfónico promueve la deshidratación en una sola vasija. Este uso de un sistema catalítico bifuncional para conversión de azúcares en derivados de furano o tetrahidrofurano proporciona la conversión eficiente en una sola vasija de azúcares en productos químicos útiles.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65 La cantidad de catalizador de hidrogenación a utilizar puede optimizarse fácilmente basándose en la doctrina proporcionada en esta memoria. Generalmente, el catalizador de hidrogenación sobre cualquier soporte utilizado, debería estar presente aproximadamente en 1% a aproximadamente 40% peso/peso de la cantidad de azúcar que se convierte. En realizaciones ilustrativas de la descripción, se utilizó el catalizador de Ni G-69B a un 5% peso/peso de la cantidad de azúcar en la mezcla de reacción, mientras que los catalizadores bifuncionales CH28 o CH10 se

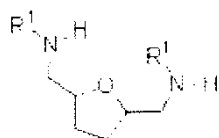
utilizaron a un 20-33% del peso de azúcar que se convertía. Utilizando cualquiera de las varias realizaciones de catalizadores arriba indicadas, pueden producirse moléculas de grupo I o grupo II como el producto principal de un azúcar. La diferencia en las condiciones para obtener los compuestos grupo I y grupo II es principalmente el tiempo, aunque una presión de H₂ mayor y la selección del catalizador de hidrogenación aumentarán también una reducción adicional. Los aminometil-furanos grupo I se reducen menos que los aminometil-tetrahidrofuranos grupo II. De acuerdo con ello, en una secuencia de reacción, se formarán en primer lugar los compuestos del grupo I. En una reacción ilustrativa a 175-180°C, 800-1000 psi (5512-6890 kPa), en presencia de DMF como el disolvente con fructosa como el azúcar utilizando un catalizador de hidrogenación que contiene níquel tal como la resina G-69B y ácido sulfúrico como el catalizador ácido, el producto dominante serán los aminometil-furanos grupo I después de 1,5 a 3 horas de tiempo de reacción. Si la reacción continúa avanzando, el derivado de furano se reducirá ulteriormente a los derivados de aminometil-tetrahidrofurano del grupo II. Análogamente, un catalizador de hidrogenación más activo puede producir compuestos del grupo II en una menor cantidad de tiempo. Se ha observado que las reacciones que producen los aminometil-furanos del grupo I y aminometil-tetrahidrofuranos del grupo II pueden dar también como resultado la producción de cantidades menores de productos secundarios, que son derivados bis(amina) de los compuestos grupo I y grupo II. De acuerdo con ello, otro aspecto de la presente descripción es el uso de los métodos arriba mencionados para producir la clase de compuestos siguiente:



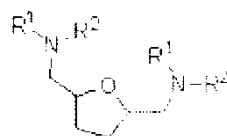
2,5-bis(mono-alkylaminomethyl)furan



2,5-bis(dialkylaminomethyl)furan



2,5-bis(monoalkylaminomethyl)tetrahydrofuran



2,5-bis(dialkylaminomethyl)tetrahydrofuran

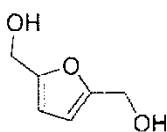
Estos derivados bis(amina) de los compuestos grupo I y grupo II se producen cuando el azúcar es una hexosa, en cuyo caso R³ es hidroximetilo y el resto alcohol R³ se somete también a aminación reductora. Condiciones de reacción que incluyen el uso de ácidos más fuertes, condiciones más secas (que contienen menos agua) y tiempos más largos parecen aumentar la formación de estos derivados bis(amina).

Tomando éstos junto con los compuestos representados en la Figura 1, cuando el azúcar es una hexosa o un sacárido de la misma, el primer aspecto de la presente descripción es capaz de producir una o más clases de compuestos de la lista siguiente: alcohol 5-[(mono-alkylamino)metil]-furfurílico, alcohol 5-[(di-alkylamino)metil]-furfurílico, alcohol 5-[(mono-alkylamino)metil]-2-tetrahydrofurfurílico, alcohol 5-[(di-alkylamino)metil]-2-tetrahydrofurfurílico, bis(mono-alkylaminomethyl)furan, bis(dialkylaminomethyl)furan, bis(mono-alkylaminomethyl)tetrahydrofuran, bis(dialkylaminomethyl)tetrahydrofuran.

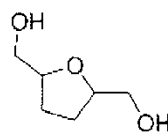
Cuando el azúcar es una pentosa o un sacárido de la misma, el primer aspecto de la presente descripción es capaz también de producir uno o más compuestos de la lista siguiente: 5-[(mono-alkylamino)metil]furan, 5-[(di-alkylamino)metil]furan, 5-[(mono-alkylamino)metil]-2-tetrahydrofuran y 5-[(di-alkylamino)metil]-2-tetrahydrofuran.

II Invención: Furano- y Tetrahydrofurano-Dimetanol y Éteres

Se descubrió también que con un azúcar hexosa, cuando se utilizó DMF como el disolvente, con catalizador bifuncional, cuando la temperatura era menor que 130°C y la presión era 600 psi (4134 kPa) o menos, pero por lo demás en condiciones de reacción similares arriba descritas para producción de los derivados de alquilamina, que en lugar de la alquilamina, se producían furano-dimetanol y tetrahydrofurano-dimetanol, que tienen las fórmulas:



furano-dimetanol



tetrahydrofurano-dimetanol

filtró para separar el catalizador de resina. GC/MS y ¹H NMR respaldaron la formación de alcohol 5-[(dimetilamino)metil]-furfurílico.

EJEMPLO COMPARATIVO 4

5

SÍNTESIS DE **AMINOMETILFURANOS** A PARTIR DE FRUCTOSA EN UN DISOLVENTE INERTE

Se puso fructosa cristalina (10 g) en una vasija de reacción de 100 mL con PEGE-500 (50 g) (un polímero de polietilenglicol-dimetil-éter que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 500), dimetilformamida (13 g), ácido sulfúrico (0,20 mL), y catalizador G-69B (0,50 g). La solución se calentó a 180°C durante 3 horas. La solución se dejó enfriar a la temperatura ambiente y se filtró para separar el catalizador de resina. La GC/MS indicó la conversión completa de fructosa y la formación de alcohol 5-[(dimetilamino)metil]-furfurílico.

15

EJEMPLO COMPARATIVO 5

SÍNTESIS DE **AMINOMETILFURANOS** A PARTIR DE FRUCTOSA UTILIZANDO UNA COMBINACIÓN DE CATALIZADORES

Se puso fructosa cristalina (10 g) en una vasija de reacción de 100 mL con 3,7% H₂SO₄ (base seca), 5,0% de catalizador G-69B (base seca) y se presurizó a 1000 psi (6890 kPa) H₂ a 180°C durante 3 horas. La solución se dejó enfriar a la temperatura ambiente y se filtró para separar el catalizador. La GC/MS indicó la conversión completa de fructosa y la formación de alcohol 5-[(dimetilamino)metil]-furfurílico y bis(dimetilaminometil)furano.

EJEMPLO 6

25

PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE TETRAHIDROFURANO-DIMETANOL A PARTIR DE FRUCTOSA

Este ejemplo ilustra el efecto de una resina bifuncional en la deshidratación de fructosa a HMF seguida por reducción para dar furano-dimetanol (FDM). Se puso fructosa cristalina (50,21 g) en una vasija de reacción de 1 L con DMF (500 mL) y resina CH10 de Rohm & Haas (10,36 g) y se presurizó a 500 psi (3445 kPa) de hidrógeno. La solución se calentó a 100°C durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar a la temperatura ambiente y se filtró para separar la resina. La GC/MS confirmó la formación de FDM.

EJEMPLO 7

35

SÍNTESIS DE DERIVADOS DE TETRAHIDROFURANO-DIMETANOL A PARTIR DE FRUCTOSA

Se puso fructosa cristalina (30 g) en una vasija de reacción de 1 L con etanol (300 g) y resina CH28 (10 g). La solución se calentó a 130°C durante 2 horas a 800 psi (5512 kPa) de H₂. La solución se dejó enfriar a la temperatura ambiente, se filtró para separar el catalizador de resina, y se separó el etanol por evaporación rotativa. La GC/MS indicó la formación de 2,5-bis-(etoximetil)tetrahidrofurano.

Los ejemplos que anteceden se dan únicamente a modo de ilustración y no pretenden limitar la presente invención en modo alguno. En particular, aunque el disolvente amida utilizado en los ejemplos era DMF, cualquier amida de las fórmulas expuestas anteriormente podría formar derivados de alquil-amida diferentes con facilidad similar conforme a la descripción. Análogamente, aunque la formación ilustrativa del éter era con el uso de etanol como disolvente, cualquier otro alcohol como se ha mencionado previamente en esta memoria podría utilizarse también y daría como resultado un derivado de alcoximetilfurano diferente. Además, aun cuando los ejemplos ilustran la formación de los derivados de furano, las condiciones son tales que con tiempo prolongado y/o presión más alta, podrían obtenerse también los derivados de tetrahidrofurano. Conforme a ello, la invención puede considerarse limitada únicamente por las reivindicaciones que siguen.

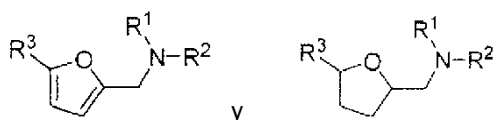
Se describen adicionalmente los puntos siguientes, donde los puntos 24-36 están de acuerdo con la presente invención.

55

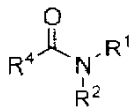
Puntos

1. Un método de fabricación de un compuesto de amino-furano alquil-sustituido que tiene una fórmula seleccionada del grupo constituido por:

60



donde R¹ es un grupo C1-C4 alquilo, R² es un grupo C₁-C₄ alquilo o H, y R³ es H o hidroxietilo, alcóximetilo o aciloximetilo;
que comprende poner en contacto un azúcar, hidrógeno, y un disolvente amida de la fórmula:



donde R⁴ es H, metilo o etilo,

con un catalizador de hidrogenación que contiene un metal que comprende un miembro seleccionado del grupo constituido por Pd, Pt y Ni, y simultáneamente con un catalizador ácido, a una temperatura, una presión y durante un tiempo suficientes para formar el derivado de amino-furano.

2. El método del punto 1, en el que el catalizador de hidrogenación es un catalizador heterogéneo y el catalizador ácido es un catalizador ácido mineral homogéneo.

3. El método del punto 1, en el cual el catalizador de hidrogenación y el catalizador ácido son catalizadores heterogéneos.

4. El método del punto 3, en el cual el catalizador de hidrogenación y el catalizador ácido se proporcionan sobre un soporte sólido.

5. El método del punto 1, en el cual el catalizador de hidrogenación es un catalizador heterogéneo y el metal comprende Pd.

6. El método del punto 1, en el cual el catalizador de hidrogenación es un catalizador heterogéneo que comprende Pd y el catalizador ácido es un catalizador heterogéneo que comprende ácido sulfónico.

7. El método del punto 6, en el cual el catalizador de hidrogenación y el catalizador ácido se proporcionan sobre un soporte sólido común.

8. El método del punto 6, en el cual el disolvente amida es una dialquilformamida.

9. El método del punto 6, en el cual el disolvente amida se selecciona del grupo constituido por dimetilformamida y dimetilacetamida.

10. El método del punto 6, en el cual el disolvente amida es dimetilformamida.

11. El método del punto 6, en el cual el azúcar es una hexosa y la amina furánica se selecciona del grupo constituido por alcohol 5-[(mono-alquilamino)metil]furfurílico y alcohol 5-[(di-alquilamino)metil]furfurílico.

12. El método del punto 11, en el cual el disolvente amida se selecciona del grupo constituido por dimetilformamida y dimetilacetamida, y el alquilamino-furano se selecciona del grupo constituido por alcohol 5-[(metilamino)metil]furfurílico y alcohol 5-[(dimetilamino)metil]furfurílico.

13. El método del punto 12, en el cual la hexosa es fructosa.

14. El método del punto 1, en el cual el azúcar es una pentosa y el alquilamino-furano se selecciona del grupo constituido por 5-[(mono-alquilamino)metil]furano, y 5-[(di-alquilamino)metil]furano.

15. El método del punto 14, en el cual el disolvente amida se selecciona del grupo constituido por dimetilformamida y dimetilacetamida, y el alquilamino-furano se selecciona del grupo constituido por 5-[(metilamino)metil]-furano y 5-[(dimetilamino)metil]furano.

16. El método del punto 15, en el cual la pentosa es xilosa.

17. El método del punto 1, en el cual el azúcar es fructosa, el disolvente amida se selecciona del grupo constituido por dimetilformamida y dimetilacetamida, el catalizador de hidrogenación es un catalizador heterogéneo que contiene Pd, el catalizador ácido es un ácido mineral homogéneo, y el alquilamino-furano se selecciona del grupo constituido por alcohol 5-[(metilamino)metil]-furfurílico y alcohol 5-[(dimetilamino)metil]furfurílico.

18. El método del punto 17, en el cual el disolvente amida es dimetilformamida.

19. El método del punto 1, en el cual el azúcar es fructosa, el disolvente amida se selecciona del grupo constituido por dimetilformamida y dimetilacetamida, el catalizador de hidrogenación es un catalizador heterogéneo sobre una resina que contiene Pd, el catalizador ácido es un catalizador sulfonato heterogéneo sobre la misma resina, y el alquilamino-furano se selecciona del grupo constituido por alcohol 5-[(metilamino)metil]-furfurílico y alcohol 5-[(dimetilamino)metil]furfurílico.

20. El método del punto 19, en el cual el disolvente amídico es dimetilformamida.

21. El método del punto 1, en el cual el disolvente amida sirve como disolvente primario en el cual se disuelve el azúcar.

22. Uso de un alquilamino-furano producido a partir de un azúcar conforme al punto 1 para producir derivados para uso en un combustible, una pintura, un recubrimiento, un polímero, o un producto farmacéutico.

23. El método del punto 1, en el cual el disolvente de reacción incluye además un disolvente basado en poliéter.

24. Un método para producir un compuesto derivado de 2,5-dihidroximetilfurano o derivado de 2,5-dihidroximetil-tetrahidrofurano que tiene una fórmula seleccionada del grupo constituido por:



donde R es H o un grupo C₁-C₄ alquilo;

que comprende poner en contacto la hexosa en un disolvente orgánico con un catalizador de hidrogenación que contiene un metal que comprende un miembro seleccionado del grupo constituido por Pd, Pt y Ni, y simultáneamente con un catalizador ácido, a una temperatura, una presión y durante un tiempo suficientes para deshidratar el azúcar y reducir el producto deshidratado al derivado de hidroximetilfurano o hidroximetiltetrahidrofurano.

25. El método del punto 24, en el cual el disolvente orgánico es un disolvente polar aprótico, la mixtura de reacción incluye adicionalmente H₂, la temperatura es 90-120°C, la presión es 200-500 psi (1378-3445 kPa), y el derivado de hidroximetilfurano o tetrahidrofurano es furanodimetanol o tetrahidrofurano-dimetanol.

26. El método del punto 25, en el cual la presión es 400-600 psi (2756-4134 kPa), y el tiempo es 2-6 horas.

27. El método del punto 25, en el cual el disolvente polar aprótico comprende dimetilformamida.

28. El método del punto 24, en el cual el disolvente orgánico es un alcohol C₁-C₄ y el derivado de hidroximetilfurano o tetrahidrofurano es un éter de 2,5-furano o un éter de 2,5-tetrahidrofurano.

29. El método del punto 28, en el cual la temperatura es 110-160°C, la presión es mayor que 400 psi (2756 kPa), y el tiempo es 1-4 horas.

30. El método del punto 1, en el cual el azúcar está disuelto en un disolvente primario inerte basado en polietilenglicol.

31. El método del punto 24 en el cual el catalizador de hidrogenación es un catalizador heterogéneo y el catalizador ácido es un catalizador ácido mineral homogéneo.

32. El método del punto 24 en el cual el catalizador de hidrogenación y el catalizador ácido son catalizadores heterogéneos.

33. El método del punto 24 en el cual el catalizador de hidrogenación y el catalizador ácido sirven como un sistema catalítico bifuncional, inmovilizados ambos sobre un soporte sólido común.

34. El método del punto 24 en el cual el catalizador de hidrogenación es un catalizador heterogéneo y el metal comprende Pd.

35. El método del punto 24 en el cual el catalizador de hidrogenación es un catalizador heterogéneo que comprende Pd y el catalizador ácido es un catalizador heterogéneo que comprende ácido sulfónico.

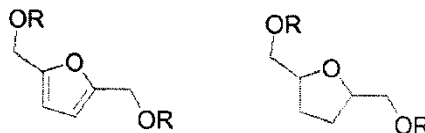
36. El método del punto 35 en el cual el catalizador de hidrogenación y el catalizador ácido sirven como sistema catalítico bifuncional, inmovilizados ambos sobre un sólido común.

5

REIVINDICACIONES

1. Un método para fabricación de un compuesto derivado de 2,5-dihidroxi-metilfurano o de 2,5-dihidroxi-metil-tetrahidrofurano que tiene una fórmula seleccionada del grupo constituido por:

5



en el cual R es H o un grupo C1-C4 alquilo:

10

que comprende poner en contacto la hexosa en un disolvente orgánico con un catalizador de hidrogenación que contiene un metal que comprende un miembro seleccionado del grupo constituido por Pd, Pt y Ni, y simultáneamente con un catalizador ácido, a una temperatura, una presión y durante un tiempo suficientes para deshidratar el azúcar y reducir el producto deshidratado al derivado de hidroximetilfurano o hidroximetiltetrahidrofurano.

15

2. El método de la reivindicación 1 en el cual el disolvente orgánico es un disolvente polar aprótico, la mezcla de reacción incluye adicionalmente H₂, la temperatura es 90-120 °C, la presión es 200-600 psi (1378-4134 kPa), y el derivado de hidroximetilfurano o tetrahidrofurano es furanodimetanol o tetrahidrofuranodimetanol.

20

3. El método de la reivindicación 2, en el cual la presión es 400-600 psi (2756-4134 kPa), y el tiempo es 2-6 horas.

25

4. El método de la reivindicación 2, en el cual el disolvente polar aprótico comprende dimetilformamida.

25

5. El método de la reivindicación 1, en el cual el disolvente orgánico es un alcohol C1-C4 y el derivado de hidroximetilfurano o tetrahidrofurano es un éter de 2,5-furano o un tetrahidroéter de 2,5-furano.

30

6. El método de la reivindicación 5, en el cual la temperatura es 110-160 °C, la presión es mayor que 400 psi (2756 kPa), y el tiempo es 1-4 horas.

30

7. El método de la reivindicación 1, en el cual el azúcar está disuelto en un disolvente primario inerte basado en polietilenglicol.

35

8. El método de la reivindicación 1, en el cual el catalizador de hidrogenación es un catalizador heterogéneo y el catalizador ácido es un catalizador ácido mineral homogéneo.

35

9. El método de la reivindicación 1, en el cual el catalizador de hidrogenación y el catalizador ácido son catalizadores heterogéneos.

40

10. El método de la reivindicación 1 en el cual el catalizador de hidrogenación y el catalizador ácido sirven como un sistema catalítico bifuncional, inmovilizados ambos sobre un soporte sólido común.

40

11. El método de la reivindicación 1 en el cual el catalizador de hidrogenación es un catalizador heterogéneo y el metal comprende Pd.

45

12. El método de la reivindicación 1 en el cual el catalizador de hidrogenación es un catalizador heterogéneo que comprende Pd y el catalizador ácido es un catalizador heterogéneo que comprende ácido sulfónico.

50

13. El método de la reivindicación 12 en el cual el catalizador de hidrogenación y el catalizador ácido sirven como sistema catalítico bifuncional, inmovilizados ambos sobre un sólido común.

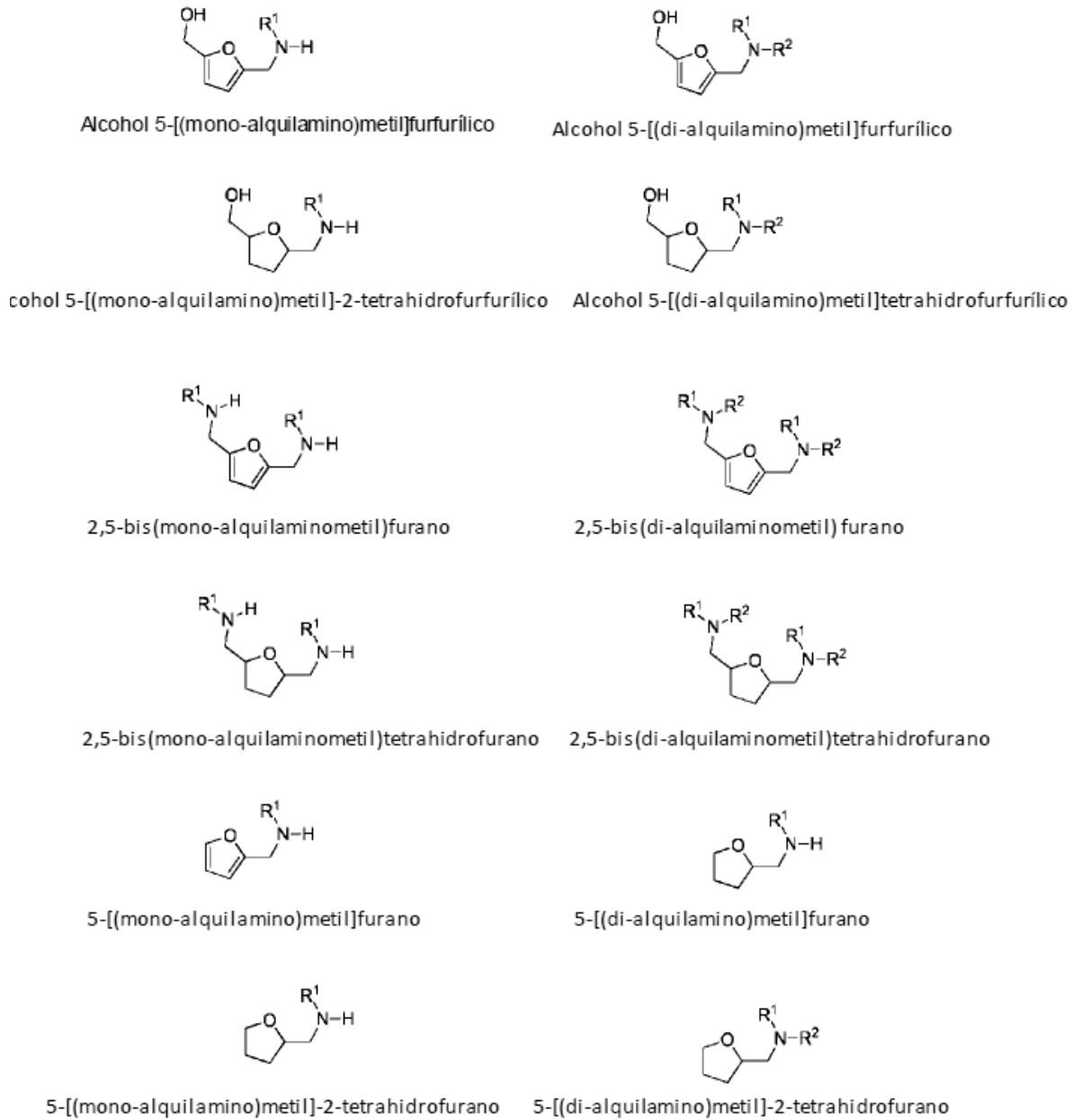


Figura 1