

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 596**

51 Int. Cl.:

C07D 307/68 (2006.01)

C07D 307/54 (2006.01)

C07D 307/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2008** **E 11190670 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016** **EP 2423205**

54 Título: **Conversión de carbohidratos en hidroximetilfurfural (HMF) y derivados**

30 Prioridad:

12.12.2007 US 996946 P

14.12.2007 US 6012 P

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

09.05.2017

73 Titular/es:

ARCHER-DANIELS-MIDLAND COMPANY (100.0%)

4666 Faries Parkway

Decatur, IL 62526, US

72 Inventor/es:

SANBORN, ALEXANDRA y

HOWARD, STEPHEN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 611 596 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

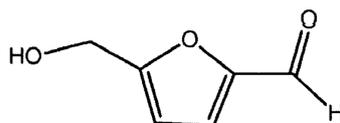
Conversión de carbohidratos en hidroximetilfurfural (HMF) y derivados

CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a un proceso para oxidar un éster del 2-hidroximetil-5-furfuraldehído (HMF) a ácido furandicarboxílico (FDCA) de acuerdo con la reivindicación 1.

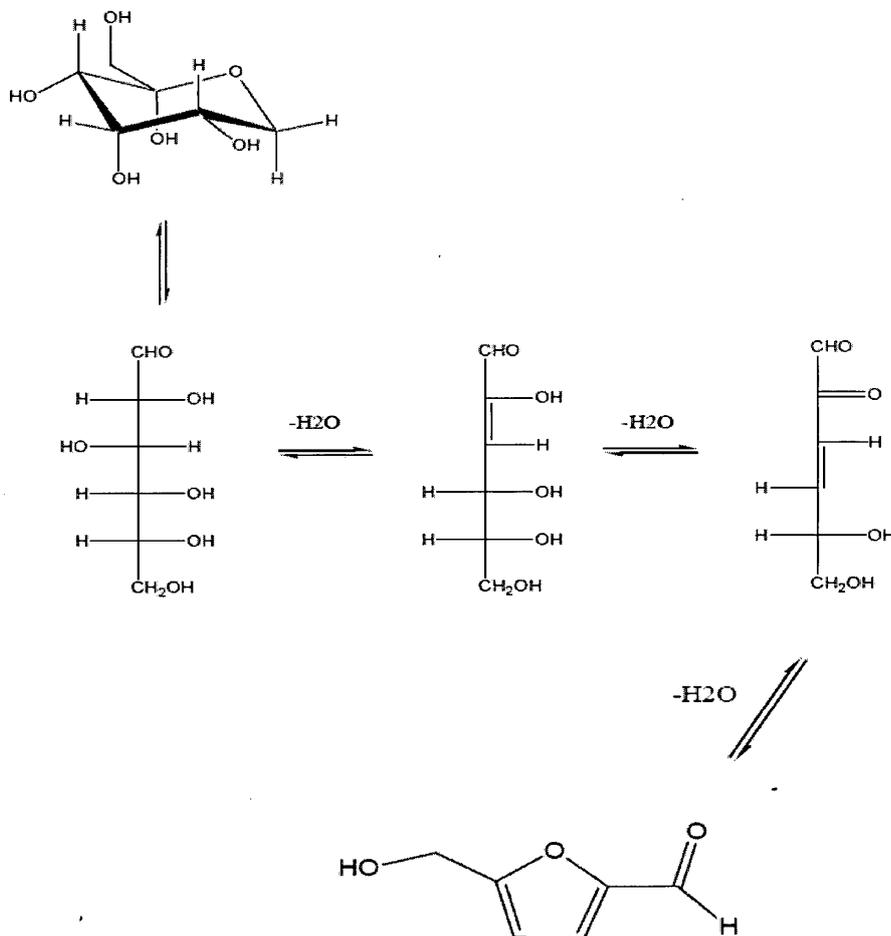
ANTECEDENTES

Un producto principal de la deshidratación catalizada por ácido de la fructosa es el 2-hidroximetil-5-furfuraldehído, también conocido como hidroximetilfurfural (HMF). La estructura del HMF se muestra a continuación:



Hidroximetilfurfural

10 El HMF representa una sustancia intermedia clave a la que se puede acceder fácilmente a partir de fuentes renovables tales como los carbohidratos y es una fuente de partida adecuada para la formación de varios monómeros de furano, los cuales se utilizan para la preparación de materiales poliméricos no derivados del petróleo. Sin pretender vincularse a ninguna teoría, en términos generales se cree que la fructosa se convierte en HMF mediante una vía acíclica, aunque también existen evidencias de la conversión en HMF mediante vías que pasan por el intermedio fructofuransilo cíclico. Independientemente del mecanismo de formación del HMF, las especies intermedias formadas durante la reacción pueden a su vez experimentar otras reacciones tales como condensación, rehidratación, inversión y otras transposiciones, que dan como resultado un sinfín de productos secundarios no deseados. A continuación, se muestra una vía propuesta para la conversión de fructosa en HMF:



El HMF y los derivados furánicos 2,5-disustituídos tienen un gran potencial en el campo de los productos químicos intermedios procedentes de fuentes renovables. Debido a sus diferentes funcionalidades, se ha propuesto que el HMF se podría utilizar para producir una amplia gama de productos, tales como polímeros, disolventes, surfactantes, productos farmacéuticos y agentes de protección de plantas, y se ha descrito que posee propiedades antibacterianas y anticorrosivas. El HMF también es un componente clave, ya sea como material de partida o como intermedio, en la síntesis de una gran variedad de compuestos, tales como dialcoholes furfurílicos, dialdehídos, ésteres, éteres, haluros y ácidos carboxílicos.

Además, el HMF tiene un gran potencial como biocombustible; los biocombustibles son combustibles derivados de biomasa y se consideran alternativas prometedoras para los combustibles fósiles. Además, en la actualidad se está investigando el HMF como tratamiento para la anemia de células falciformes. En resumen, el HMF es un compuesto químico importante y durante casi un siglo se ha intentado encontrar un método de síntesis a gran escala para producir HMF que carezca de cantidades significativas de impurezas, productos secundarios y material de partida remanente.

Un furano es un compuesto orgánico heterocíclico de 5 miembros.

Aunque hace muchos años que se sabe cómo preparar HMF, todavía no se ha encontrado ningún método que proporcione HMF con una selectividad satisfactoria y con rendimientos elevados. Las complicaciones se deben a la rehidratación del HMF, que proporciona productos secundarios tales como el ácido levulínico y el ácido fórmico. Otra reacción secundaria no deseada incluye la polimerización del HMF y/o la fructosa, que da como resultado polímeros de humina, los cuales son productos residuales sólidos. Pueden surgir otras complicaciones como resultado de la selección del disolvente. El agua es fácil de eliminar y disuelve la fructosa, pero desafortunadamente en condiciones acuosas se incrementa la selectividad baja y la mayor formación de polímeros y humina.

Los materiales agrícolas crudos, tales como el almidón, la celulosa, la sacarosa o la inulina, son materiales de partida económicos para la fabricación de hexosas, tales como la glucosa y la fructosa. Según se ha mostrado anteriormente, estas hexosas se pueden convertir, a su vez, en HMF. La deshidratación de azúcares para producir HMF es muy conocida. El HMF fue preparado inicialmente en 1895 a partir de levulosa por Dull (Chem. Ztg., 19, 216) y a partir de sacarosa por Kiermayer (Chem. Ztg., 19, 1003). A pesar de ello, estas síntesis iniciales no eran métodos prácticos para producir HMF debido a la baja conversión del material de partida en producto.

Los catalizadores utilizados habitualmente para la preparación de HMF incluyen ácidos inorgánicos económicos tales como H_2SO_4 , H_3PO_4 y HCl . Estos catalizadores ácidos se utilizan en solución y resulta difícil regenerarlos. Con el fin de evitar problemas de vertido y regeneración, se han utilizado catalizadores de ácidos sulfónicos sólidos. Desafortunadamente, la utilidad de resinas ácidas sólidas es limitada debido a la formación de polímeros de humina desactivantes sobre la superficie de las resinas.

La purificación del HMF también ha resultado ser una operación problemática. Una exposición prolongada a temperaturas en las que se puede destilar el producto deseado, el HMF e impurezas asociadas con la mezcla sintética tienen tendencia a formar productos de degradación similares al alquitrán. Debido a esta inestabilidad al calentar, todavía se debe utilizar un vacío de película descendente. Incluso en un aparato de este tipo, se forman sólidos resinosos sobre la superficie de calentamiento, lo cual provoca la paralización del rotor y periodos de apagado frecuentes, que hacen que la operación sea ineficiente. Se han realizado estudios previos referentes a la destilación y la adición de un disolvente no volátil como el PEG-600 para evitar la acumulación de polímeros sólidos de humina (Cope, Patente de EE. UU. N.º 2.917.520). Desafortunadamente, el uso de poliglicoles conduce a la formación de éteres de HMF-PEG.

Los procesos de la técnica anterior tampoco consiguen proporcionar un método para producir HMF que se pueda implementar de forma económica. Por ejemplo, Besemer *et al.* *Netherlands Organ. Appl. Sci. Res. Nutr. Food Res.* describe la síntesis enzimática de ésteres de HMF. Este proceso requiere el uso de enzimas costosas y, por consiguiente, no proporciona una ruta factible desde el punto de vista económico para sintetizar ésteres de HMF.

Garber *et al.*, Patente canadiense 654240, describen la síntesis de monoésteres del 2,5-tetrahidrofurandimetanol a partir de HMF utilizando cantidades en exceso de anhídrido y de piridina como disolvente. La reducción se lleva a cabo utilizando un catalizador de Ni Raney en éter dietílico. A pesar de ello, la referencia no describe la síntesis de ésteres de HMF a partir de fructosa ni utilizando un ácido carboxílico. Además, la eliminación del catalizador de Ni Raney es peligrosa y los costes del vertido del catalizador pueden ser complicados.

La presente descripción, la cual se dirige, en parte, a procesos cromatográficos para la síntesis y recuperación de HMF a partir de fuentes naturales, resuelve y elimina estos problemas y proporciona productos de elevada pureza. Además del HMF, los estudios se han ampliado para incluir la síntesis y purificación de varios derivados de HMF. Los derivados de interés particular incluyen los ésteres de HMF, las formas oxidadas (2,5-diformilfurano, ácido 2,5-furandicarboxílico y éster del ácido) y las formas reducidas (furan-2,5-dimetanol y tetrahidrofurandiol) del HMF. Los

ésteres son más estables y se pueden separar con mayor facilidad, lo cual hace que potencialmente sean incluso más útiles que el HMF en sí.

COMPENCIO DE LA DESCRIPCIÓN

5 Con el fin de resolver los problemas mencionados anteriormente, la descripción proporciona un método para producir HMF, ésteres de HMF o éteres de HMF sustancialmente puros a partir de una fuente de carbohidratos poniendo en contacto la fuente de carbohidratos con un catalizador en fase sólida. En la presente descripción, la expresión "sustancialmente puro" se refiere a una pureza de HMF de aproximadamente un 70% o superior, opcionalmente de aproximadamente un 80% o superior, o de aproximadamente un 90% o superior.

10 La descripción también proporciona un método para producir ésteres de HMF a partir de una fuente de carbohidratos y ácidos orgánicos. En una realización, el material de partida de tipo carbohidrato se calienta con un disolvente en una columna y se hace fluir de forma continua a través de un catalizador en fase sólida en presencia de un ácido orgánico para formar un éster de HMF. Se describe que el disolvente se elimina mediante evaporación rotatoria para proporcionar un éster de HMF sustancialmente puro. En otra descripción, se calienta un carbohidrato con el ácido orgánico y un catalizador sólido en una solución para formar un éster de HMF. El éster de HMF resultante se puede purificar a continuación mediante filtración, evaporación, extracción y destilación o cualquier combinación de estas.

15 La invención proporciona un método para oxidar un éster de HMF a ácido 2,5-furandicarboxílico (FDCA) combinando el éster de HMF con un ácido orgánico, acetato de cobalto, acetato de manganeso y bromuro de sodio a presión de acuerdo con la reivindicación 1 y para obtener FDCA sustancialmente puro tras filtración y evaporación en una realización preferida.

20 En otra descripción, se proporciona un método para oxidar una mezcla de reacción de HMF y éster de HMF a FDCA mediante la adición de acetato de cobalto, acetato de manganeso y bromuro de sodio a presión y con calentamiento y para aislar FDCA tras filtración y evaporación.

25 Las ventajas de los métodos que se describen en la presente son la elevada tasa de conversión de los carbohidratos en ésteres de HMF y derivados. Esto da como resultado una forma más estable de HMF y un coste más bajo de los materiales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1 ilustra un reactor autoclave convencional;

la Fig. 2 ilustra la fracción de conversión en AcHMF en un método convencional utilizando un reactor autoclave;

la Fig. 3 ilustra la fracción de conversión en AcHMF de acuerdo con una descripción de la presente solicitud;

30 la Fig. 4 ilustra una gráfica de los productos utilizando la prueba de resina con pulsos de acuerdo con una realización de la presente solicitud;

la Fig. 6 es una gráfica del análisis de ^1H RMN que muestra 4-acetoximetilfurfural (AcHMF) sustancialmente puro;

la Fig. 7 es una gráfica del análisis de ^1H RMN que muestra 5-propionoximetilfurfural sustancialmente puro;

35 la Fig. 8 es una gráfica del análisis de ^1H RMN que muestra 2,5-diformilfurano y ácido 2,5-furandicarboxílico (FDCA) sustancialmente puros;

la Fig. 9 es una curva de HPLC que muestra la formación de 5-acetoximetilfurfural (AcHMF) a partir de fructosa de acuerdo con el Ejemplo 4;

la Fig. 10 es una curva de HPLC que muestra la formación de 5-acetoximetilfurfural (AcHMF) a partir de fructosa de acuerdo con el Ejemplo 5;

40 la Fig. 11 es una curva de HPLC que muestra la formación de 5-propionoximetilfurfural (PrHMF) sustancialmente puro a partir de fructosa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

45 La presente descripción proporciona métodos para sintetizar y separar hidroximetilfurfural (HMF) y ésteres de hidroximetilfurfural a partir de una fuente de carbohidratos poniendo en contacto el carbohidrato con un catalizador en fase sólida.

El uso de catalizadores en fase sólida en una columna de cromatografía para sintetizar y purificar HMF limita el tiempo de exposición al calentamiento y los catalizadores ácidos y hace posible la síntesis a una temperatura más baja. Las temperaturas más bajas dan como resultado unos costes energéticos reducidos y un tiempo reducido para

calentar y enfriar la reacción. Los ejemplos no limitantes de catalizadores en fase sólida que se pueden utilizar en el proceso incluyen resinas ácidas tales como Amberlyst 35, Amberlyst 15, Amberlyst 36, Amberlyst 70, Amberlyst 131 (Rohm and Haas); Lewatit S2328, Lewatit K2431, Lewatit S2568, Lewatit K2629 (empresa Bayer); y Dianion SK104, PK228, RCP160, Relite RAD/F (Mitsubishi Chemical America, Inc.). También se pueden utilizar otros catalizadores en fase sólida tales como arcillas y zeolitas tales como CBV 3024 y CBV 5534G (Zeolyst International), T-2665, T-4480 (United Catalysis, Inc), LZY 64 (Union Carbide), H-ZSM-5 (PQ Corporation). Las resinas ácidas tales como Amberlyst 35 son catiónicas, mientras que los catalizadores tales como una zeolita, alúmina y arcilla son partículas porosas que atrapan moléculas de bajo peso molecular.

Una ventaja de los catalizadores en fase sólida es que no se disuelven en el disolvente y permanecen en la columna. Dependiendo del tamaño de la columna y el tipo de disolvente utilizado, se empaquetan aproximadamente 30-50 g de resina en la columna. Por ejemplo, el disolvente dimetilformamida (DMF) provoca que la resina Amberlyst 35 se expanda en la columna y, por lo tanto, preferentemente se utilizan solo aproximadamente 30 g de resina en una columna de 300 mm de longitud. Se utilizan aproximadamente 50 g de Amberlyst 35 cuando el disolvente es ácido acético, porque el ácido acético no provoca que la resina se hinche.

Debido a que la síntesis de HMF es una reacción de deshidratación, se prefiere una resina de intercambio catiónico con un contenido de agua reducido. La presencia de agua en la reacción incrementa la formación de productos secundarios tales como polímeros y humina. Por consiguiente, el contenido de agua máximo del catalizador en fase sólida en un experimento de columna es habitualmente inferior a aproximadamente un 20%, opcionalmente inferior a aproximadamente un 15% o inferior a aproximadamente un 10%. Muchos catalizadores en fase sólida disponibles en el mercado, tales como Amberlyst 35 anhidro, tienen un contenido de agua de aproximadamente un 3%. A pesar de ello, los catalizadores en fase sólida con más de un 20% se pueden utilizar en ciertas condiciones. Los catalizadores en fase sólida con un contenido de agua superior a aproximadamente un 20% se consideran "resinas húmedas", debido a su contenido de agua en exceso y a su capacidad para generar agua durante la reacción. Si el contenido de agua de la resina húmeda es superior a aproximadamente un 20%, se puede seleccionar un disolvente que sea miscible en agua como disolvente para la reacción con el fin de eliminar el agua de la resina húmeda.

Se prefieren los disolventes que incluyen disolventes polares apróticos porque son miscibles en agua, lo cual fomenta la solubilidad de la fructosa y ayuda a eliminar el agua. Un ejemplo de un disolvente polar aprótico es la acetona, que se utiliza para lavar la resina húmeda y deshidratar la resina húmeda antes de la reacción en la columna. La resina deshidratada resultante se seca a continuación al vacío antes de llevar a cabo la reacción en la columna. Además, la DMF es miscible en agua y se puede utilizar como disolvente para deshidratar la resina húmeda en la columna. La deshidratación de la resina húmeda puede incluir incrementar la temperatura de la reacción o cualquier método adecuado para deshidratar la resina húmeda o una combinación de estos.

Una ventaja adicional de utilizar una columna en la conversión de una fuente de carbohidratos en HMF, ésteres de HMF u otros derivados de HMF es la capacidad de la reacción de proceder y separar el producto del material de partida que no haya reaccionado u otros productos secundarios no deseados que se puedan formar, todo ello en un solo paso. A medida que los reactivos pasan a través de la columna, las diferencias en la retención de los productos respecto a los materiales de partida permitirán que estos se separen después de que la reacción tenga lugar en la columna. Como resultado, el producto se eluirá de la columna en una forma sustancialmente pura.

Se puede utilizar cualquier fuente de carbohidratos, aunque la fructosa es la fuente preferida. Las fuentes de carbohidratos adecuadas que se pueden utilizar para preparar derivados de HMF incluyen, sin carácter limitante, hexosa, jarabe de fructosa, fructosa cristalina y corrientes de procesamiento procedentes de la cristalización de la fructosa. Las fuentes de carbohidratos mixtas adecuadas pueden comprender cualquier fuente de carbohidratos industrialmente conveniente tal como el jarabe de maíz. Otras fuentes de carbohidratos mixtas incluyen, sin carácter limitante, hexosas, jarabe de fructosa, fructosa cristalina, jarabe de maíz con elevado contenido de fructosa, fructosa cruda, fructosa purificada, intermedios y productos secundarios de refinación del jarabe de maíz con elevado contenido de fructosa, corrientes de procesamiento procedentes de la cristalización de la fructosa o la glucosa o la xilosa, y melazas tales como melazas de la soja resultantes de la producción de un concentrado de proteínas de soja, o una mezcla de estos.

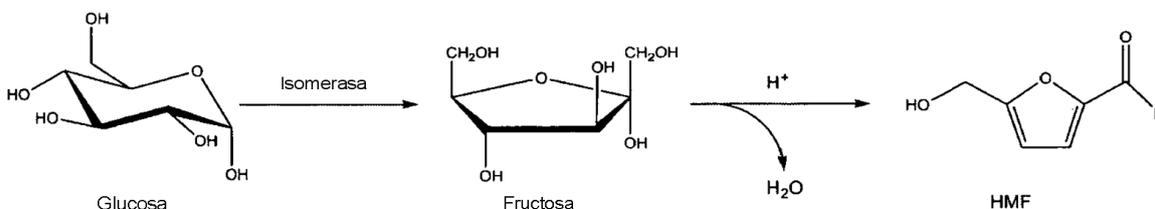
La síntesis de ésteres de HMF a partir de una fuente de carbohidratos y ácidos orgánicos o sales de ácidos proporciona una vía directa para obtener una serie de moléculas útiles. Los ésteres aromáticos y alifáticos de HMF se pueden adquirir de proveedores comerciales y tienen varios usos. El proceso de la presente tiene muchas ventajas en la producción de ésteres de HMF. Las fuentes de carbohidratos adecuadas que se pueden utilizar para preparar ésteres de HMF incluyen, sin carácter limitante, hexosa, jarabe de fructosa, fructosa cristalina y corrientes de procesamiento procedentes de la cristalización de la fructosa. Las fuentes de carbohidratos mixtas adecuadas pueden comprender cualesquiera fuentes de carbohidratos industrialmente convenientes tales como el jarabe de maíz. Otras fuentes de carbohidratos mixtas incluyen, sin carácter limitante, hexosas, jarabe de fructosa, fructosa cristalina, jarabe de maíz con elevado contenido de fructosa, fructosa cruda, fructosa purificada, intermedios y productos secundarios de refinación del jarabe de maíz con elevado contenido de fructosa, corrientes de procesamiento procedentes de la cristalización de la fructosa o la glucosa o la xilosa, y melazas tales como melazas

de la soja resultantes de la producción de un concentrado de proteínas de soja. Además de la gran variedad de fuentes de partida, el proceso se puede llevar a cabo con varios ácidos orgánicos, que incluyen, sin carácter limitante, el ácido acético, propiónico, butírico, cítrico o diácidos.

5 El proceso descrito minimiza y/o elimina la formación de humina y productos secundarios poliméricos. Si la reacción no se completa y se observa HMF y/o carbohidrato que no haya reaccionado en el medio de reacción, estos componentes se pueden separar en la fase acuosa y reciclarse. Además, los disolventes se pueden recuperar y reciclar. Este método es más beneficioso que otros métodos, ya que elimina la difícil tarea de aislar HMF sustancialmente puro para utilizarlo como fuente de partida. Es un proceso sencillo, que proporciona un producto sustancialmente puro, el cual se puede utilizar como fuente de alimentación en la transformación de ésteres de HMF en varios derivados y productos finales útiles. La pureza del producto variará de acuerdo con los reactivos particulares y las condiciones utilizadas.

10 Se describe que se preparan varios ésteres de HMF de forma selectiva modificando la elección del disolvente utilizado en el proceso de la invención. La cantidad de purificación y fraccionamiento del producto final depende del tipo de disolvente utilizado. Por ejemplo, un flujo continuo de una solución de fructosa disuelta en ácido acético a través de un catalizador en fase sólida da como resultado la formación de HMF acetilado (AcHMF) sustancialmente puro, el cual es un producto final deseado.

15 El AcHMF tiene un punto de ebullición inferior al del HMF y se aísla mediante destilación al vacío. Además, el AcHMF es más estable que el HMF. El AcHMF no es soluble de forma apreciable en agua, lo cual hace que su extracción en disolventes orgánicos apolares sea un método de purificación eficaz. El AcHMF cristaliza en disolventes apolares a temperaturas bajas (p. ej., hexanos alrededor de 0-25 °C). Además, el HMF se descompone al calentarlo y produce productos secundarios que no se pueden aislar o eliminar fácilmente.



Síntesis de HMF a partir de glucosa y fructosa

25 En la presente descripción, el montaje de la columna de cromatografía, que incluye una columna empaquetada con catalizadores en fase sólida, puede ser una separación continua, donde la fructosa, el HMF y el disolvente se introducen a través de la columna empaquetada múltiples veces y/o se modifica la velocidad de reactivos adicionales. Esta técnica de purificación puede incluir una cromatografía de lecho en movimiento simulado, la cual es una técnica cromatográfica basada en un flujo de líquido (fase móvil) que se mueve a contracorriente respecto a un flujo constante de sólido (fase estacionaria). El flujo a contracorriente fomenta el potencial de la separación y, por lo tanto, hace que el proceso sea más eficaz. También permite que se separe un flujo continuo de material introducido y utiliza menos disolvente y mejora el rendimiento del equipo en comparación con una cromatografía por lotes tradicional. Como alternativa, el sistema puede incluir, sin carácter limitante, un montaje continuo de lecho en movimiento simulado (CSEP) o un sistema de conductos de flujo continuo.

30 Por ejemplo, en la cromatografía de lecho en movimiento simulado, los solutos se mueven más rápido que el lecho y se eluyen en la parte superior de la columna, mientras que los que se mueven más lentamente que el lecho son desplazados hacia abajo por el lecho en movimiento, a un punto inferior al punto de alimentación. A continuación, una sección del lecho situada por debajo del punto de alimentación se calienta para incrementar la velocidad de elución de los solutos y cualquier soluto que se mueva más rápido que el lecho se puede eluir mediante un tubo lateral con un segundo flujo de gas, mientras que los solutos que se siguen moviendo a una velocidad más baja que el lecho se continúan desplazando hacia abajo de la columna en la fase estacionaria. Las fracciones superiores se pueden retirar del mismo modo calentando una sección de la columna hasta una temperatura incluso más elevada. Con el fin de calentar la columna en la cromatografía de lecho en movimiento simulado, una columna con camisa permite que la mezcla haga pasar un fluido calefactor, tal como propilenglicol, alrededor del lecho de la resina.

35 En la mayoría de las reacciones que se llevan a cabo utilizando los métodos descritos en la presente, el catalizador proporciona la acidez necesaria para que se produzca la reacción. Las resinas de intercambio iónico son polímeros sintéticos capaces de combinar o intercambiar iones en una solución que los rodea y se utilizan principalmente para la cromatografía de moléculas orgánicas. Las ventajas de las resinas de intercambio iónico incluyen un periodo de validez prolongado, el hecho de que son reutilizables, una selectividad y capacidad catalítica elevadas, estabilidad y el hecho de que se pueden utilizar tanto en condiciones acuosas como no acuosas (Rohm and Haas).

(FDCA) se forma a partir de una mezcla de éster de HMF predominantemente con HMF residual en un ácido orgánico. La mezcla se hace reaccionar en un ácido orgánico, por ejemplo, ácido acético junto con acetato de cobalto, acetato de manganeso y bromuro de sodio. Toda la mezcla se puede presurizar con oxígeno o aire y calentar hasta al menos 100 °C durante más de una hora. La solución resultante se filtra y se evapora, y se aísla el FDCA.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1 (comparativo)

El método convencional para sintetizar HMF y AchMF a partir de fructosa incluye una reacción por lotes en un reactor autoclave (Parr) seguida de un paso de separación para la purificación. Según se muestra en la Fig. 1, el control de la temperatura 2 controla tanto la temperatura de la mezcla de reacción como de la camisa calefactora en el reactor autoclave 1. Se utiliza una camisa calefactora (no se muestra) para calentar la reacción. El manómetro 3 indica si la reacción está creando gas o monitoriza la presión del recipiente en el caso de que se aplique. El control de velocidad 4 es para el mecanismo de agitación. La agitación es necesaria para mantener la mezcla de reacción en contacto con todos los materiales necesarios. El puerto de muestra 5 permite al científico tomar muestras y puntos específicos durante la reacción para monitorizar su progreso. Los reactivos deben estar en solución antes de ser introducidos en un recipiente reactor.

Las condiciones de reacción para las reacciones de autoclave se modificaron para evaluar el efecto de diferentes condiciones de reacción. Las reacciones se llevaron a cabo en un reactor Parr de 100 mL de capacidad. Se añaden aproximadamente 20 gramos de jarabe de maíz con elevado contenido de fructosa (HFCS, por sus siglas en inglés) a cada reacción. Se evaluaron tres temperaturas diferentes: 110 °C, 125 °C y 150 °C con y sin una resina de intercambio iónico. La resina de elección fue la resina de intercambio Amberlyst 35. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo comparativo	n.º 1	n.º 2	n.º 3	n.º 4	n.º 5
Temperatura (°C)	110	125	125	150	150
Resina	sí	no	sí	sí	no
Fructosa añadida (g)	5.6998	5.7995	6.7799	6.7799	6.7799
Moles	.03164	0.0322	0.0376	0.0376	0.0376
Fructosa de salida (g)	0.62	0.64	1.34	0.55	2.07
Moles	0.0034	0.00354	0.0074	0.0030	0.0115
HMF de salida (g)	2.13	1.22	1.60	1.48	0.79
Moles	0.0169	0.0097	0.0127	0.0118	0.0063
AchMF de salida (g)	0.18	0.54	0.49	1.48	0.13
Moles	0.001053	0.0033	0.0029	0.0088	0.0007
HFCS añadido (g)	20	20.35	23.79	23.79	23.79
Fructosa añadida (g)	5.6998	5.7995	6.7799	6.7799	6.7800
Rendimiento de AchMF	0.0332	0.1000	0.0764	0.2331	0.0197
Rendimiento de HMF	0.5348	0.3005	0.3378	0.3125	0.1663
Rendimiento de fructosa	0.1080	0.1101	0.1974	0.0812	0.3048

Como se puede observar en la Tabla 1 anterior, la cantidad más elevada de AchMF se formó en el Ejemplo comparativo n.º 4 a 150 °C utilizando una resina en un reactor autoclave, según se muestra en la Fig. 2. En un reactor Parr de 100 mL de capacidad, se calentaron 6.7799 g de fructosa y 23.79 g de HFCS en solución a 150 °C. En el Ejemplo comparativo n.º 4, el rendimiento de AchMF fue de 0.2331.

En estos ejemplos del Ejemplo 1, un primer método para la producción de HMF sustancialmente puro utiliza columnas empaquetadas. Se utilizaron dos tipos diferentes de columnas para producir y purificar HMF. Cada columna, sin embargo, se empaquetó con una resina de intercambio catiónico, que se había empapado en el disolvente deseado, y a continuación se introdujo en una columna calentada una vez que la resina se había

5 expandido de forma adecuada. Una resina de intercambio catiónico es una resina de intercambio iónico que añade protones a la reacción. El contenido de agua de la resina utilizada varió desde menos de aproximadamente un 20% hasta menos de aproximadamente un 10%, con el fin de evitar la rehidratación del HMF. Los resultados de las columnas se muestran en la Fig. 3. El producto principal fue HMF, siendo el resto fructosa que no había reaccionado. En este ejemplo, la resina de intercambio Amberlyst 35 fue la mejor de todas las columnas evaluadas, incluidas las columnas con flujo de gravedad.

10 Las condiciones de reacción máximas incluyeron 80 °C en una columna empaquetada con la resina de intercambio iónico Amberlyst 35 y ácido acético, y proporcionaron un rendimiento de AchMF de aproximadamente 0.395 moles. Las columnas presentaron un comportamiento más uniforme que las reacciones por lotes convencionales, lo cual puede deberse a diferentes motivos. El producto permanece durante más tiempo en la resina en una cromatografía en columna y una cantidad mayor de la resina permanece en la columna en comparación con las reacciones por lotes. Además, el control de la temperatura es mejor en la columna debido a la columna con camisa calentada.

15 Las muestras marcadas con (*) en la Tabla 2 son ejemplos comparativos. Los ejemplos comparativos incluyen reacciones por lotes. Las temperaturas en el autoclave variaron entre aproximadamente 105°C y 155°C durante el transcurso de la reacción. La mezcla de reacción procedente de las columnas también se pudo volver a introducir para realizar otro pase, lo cual incrementará adicionalmente el rendimiento del producto deseado. El rendimiento es más bajo en una reacción por lotes cuando se lleva a cabo a una temperatura más elevada, tal como de 125 °C, en comparación con una reacción por pulsos a 80 °C y una reacción en columna de gravedad a 90 °C. El rendimiento en la reacción por lotes utilizando Amberlyst 35 con una temperatura de 150 °C se incrementa debido a la
20 temperatura elevada.

Tabla 2

Tipo de reacción	Temperatura (°C)	Tipo de resina (en caso que se utilice)	Rendimiento de AchMF
Pulsos	80	Amberlyst 35	0.394914426
Columna de gravedad	90	Amberlyst 35	0.117696633
Columna de gravedad	90	Amberlyst 35	0.130347712
Reacción por lotes*	110	Amberlyst 35	0.033283962
Reacción por lotes *	125	Sin resina	0.100020489
Reacción por lotes *	125	Amberlyst 35	0.076392506
Reacción por lotes *	150	Amberlyst 35	0.233076043
Reacción por lotes *	150	Sin resina	0.019697

EJEMPLO 2 (comparativo)

25 La gráfica que se muestra en la Fig. 4 ilustra los resultados de la prueba de resina por pulsos a 80 °C, donde la tasa de flujo se fijó a aproximadamente 1.48 mL/min durante los primeros 33 minutos y a aproximadamente 1.36 mL/min después del minuto 33 hasta la finalización de la reacción a aproximadamente 63 minutos. Después de aproximadamente 30 minutos, se eluyeron 0.07 moles de AchMF, en comparación con una fracción molar de aproximadamente 0.0006 para el material de partida, la fructosa. También se miden los productos secundarios, ácido levulínico y ácido fórmico. No se detectó ácido levulínico medible durante la síntesis de AchMF.

30

Tabla 3

Tiempo (min)	Peso de la muestra (g)	Porcentaje de agua en la muestra	Fracción de agua en la muestra	Peso de agua en la muestra (g)	Moles de agua en la muestra
1	0.5060	2.28	0.0228	0.0115368	0.000640364
9	0.5189	1.39	0.0139	0.00721271	0.00040035
12	0.5059	1.44	0.0144	0.00728496	0.000404361
15	0.4982	1.30	0.0130	0.0064766	0.000359492
18	0.5071	1.26	0.0126	0.00638946	0.000354655

ES 2 611 596 T3

Tiempo (min)	Peso de la muestra (g)	Porcentaje de agua en la muestra	Fracción de agua en la muestra	Peso de agua en la muestra (g)	Moles de agua en la muestra
21	0.5062	1.24	0.0124	0.00627688	0.000348406
24	0.4122	1.40	0.0140	0.0057708	0.000320315
27	0.4782	1.46	0.0146	0.00698172	0.000387529
30	0.5051	1.37	0.0137	0.00691987	0.000384096
33	0.5005	1.34	0.0134	0.0067067	0.000372264
50	0.5065	1.16	0.0116	0.0058754	0.000326121
63	0.5105	1.95	0.0195	0.00995475	0.000552551

Tiempo (min)	Peso de la muestra (g)	HMF en la muestra (g/kg)	Fracción de HMF en la muestra	Peso de HMF en la muestra (g)	Moles de HMF en la muestra
1	0.5060	0.00	0.00000	0	0
9	0.5189	0.00	0.00000	0	0
12	0.5059	1.49	0.00149	0.000752273	5.96514E-06
15	0.4982	0.23	0.00023	0.000116081	9.20459E-07
18	0.5071	0.28	0.00028	0.000143002	1.13393E-06
21	0.5062	0.12	0.00012	5.87192E-05	4.65613E-07
24	0.4122	0.27	0.00027	0.000109233	8.66161E-07
27	0.4782	0.25	0.00025	0.000117159	9.2901E-07
30	0.5051	0.28	0.00028	0.000141933	1.12546E-06
33	0.5005	0.36	0.00036	0.000181682	1.44064E-06
50	0.5065	0.00	0.00000	0	0
63	0.5105	0.00	0.00000	0	0

Tiempo (min)	Peso de la muestra (g)	Ácido acético en la muestra (g/kg)	Fracción de ácido acético en la muestra	Peso de ácido acético en la muestra (g)	Moles de ácido acético en la muestra
1	0.5060	960.17	0.9602	0.48584349	0.008090326
9	0.5189	967.75	0.9678	0.502167551	0.008362156
12	0.5059	896.88	0.8969	0.453733616	0.007555628
15	0.4982	924.96	0.9250	0.460815072	0.00767355
18	0.5071	907.85	0.9078	0.460369214	0.007666125
21	0.5062	846.98	0.8470	0.428742288	0.00713947
24	0.4122	871.93	0.8719	0.359409958	0.005984939
27	0.4782	880.87	0.8809	0.421230121	0.007014376
30	0.5051	876.47	0.8765	0.442705502	0.007371987
33	0.5005	857.03	0.8570	0.428941013	0.007142779
50	0.5065	903.94	0.9039	0.45784713	0.007624127
63	0.5105	980.54	0.9805	0.50056567	0.008335482

ES 2 611 596 T3

Tiempo (min)	Peso de la muestra (g)	Fructosa en la muestra (g/kg)	Fracción de fructosa en la muestra	Peso de fructosa en la muestra (g)	Moles de fructosa en la muestra
1	0.5060	0.00	0.0000	0	0
9	0.5189	0.04	0.0000	1.91993E-05	1.0657E-07
12	0.5059	0.17	0.0002	8.54971E-05	4.74569E-07
15	0.4982	0.12	0.0001	6.02822E-05	3.34609E-07
18	0.5071	0.00	0.0000	1.5213E-06	8.44429E-09
21	0.5062	0.18	0.0002	9.26346E-05	5.14188E-07
24	0.4122	0.45	0.0004	0.000184666	1.02502E-06
27	0.4782	0.28	0.0003	0.000132461	7.35255E-07
30	0.5051	0.64	0.0006	0.000323264	1.79434E-06
33	0.5005	1.03	0.0010	0.000513513	2.85036E-06
50	0.5065	0.30	0.0003	0.00015195	8.4343E-07
63	0.5105	0.00	0.0000	0	0

Tiempo (min)	Peso de la muestra (g)	Fórmico en la muestra (g/kg)	Fracción de fórmico en la muestra	Peso de fórmico en la muestra (g)	Moles de fórmico en la muestra
1	0.5060	0.69	0.0007	0.000351164	7.62975E-06
9	0.5189	0.64	0.0006	0.000331577	7.20419E-06
12	0.5059	0.75	0.0007	0.000377401	8.19981E-06
15	0.4982	1.28	0.0013	0.0006367	1.38336E-05
18	0.5071	4.05	0.0040	0.00205122	4.45669E-05
21	0.5062	2.56	0.0026	0.001296884	2.81775E-05
24	0.4122	3.16	0.0032	0.001301728	2.82827E-05
27	0.4782	3.39	0.0034	0.001621098	3.52217E-05
30	0.5051	6.29	0.0063	0.003175564	6.89956E-05
33	0.5005	6.45	0.0065	0.003229727	7.01724E-05
50	0.5065	1.74	0.0017	0.00088283	1.91813E-05
63	0.5105	0.70	0.0007	0.000354798	7.7087E-06

Tiempo (min)	Peso de la muestra (g)	Levulínico en la muestra (g/kg)	Fracción de levulínico en la muestra	Peso de levulínico en la muestra (g)	Moles de levulínico en la muestra
1	0.5060	0.00	0.0000000	0	0
9	0.5189	0.00	0.0000000	0	0
12	0.5059	0.00	0.0000000	0	0
15	0.4982	0.00	0.0000000	0	0
18	0.5071	0.00	0.0000000	0	0
21	0.5062	0.00	0.0000000	0	0
24	0.4122	0.00	0.0000000	0	0
27	0.4782	0.00	0.0000000	0	0
30	0.5051	0.00	0.0000000	0	0
33	0.5005	0.00	0.0000000	0	0

Tiempo (min)	Peso de la muestra (g)	Fórmico en la muestra (g/kg)	Fracción de fórmico en la muestra	Peso de fórmico en la muestra (g)	Moles de fórmico en la muestra
50	0.5065	0.00	0.0000000	0	0
63	0.5105	0.00	0.0000000	0	0
Tiempo (min)	Peso de la muestra (g)	AcHMF en la muestra (g/kg)	Fracción de AcHMF en la muestra	Peso de AcHMF en la muestra (g)	Moles de AcHMF en la muestra
1	0.5060	0.00	0.0000000	0	0
9	0.5189	0.22	0.0002200	0.000114158	6.75092E-07
12	0.5059	5.01	0.0050070	0.002533041	1.49795E-05
15	0.4982	15.21	0.0152050	0.007575131	4.47968E-05
18	0.5071	22.98	0.0229820	0.011654172	6.89188E-05
21	0.5062	27.97	0.0279720	0.014159426	8.3734E-05
24	0.4122	31.95	0.0319470	0.013168553	7.78744E-05
27	0.4782	36.23	0.0362280	0.01732423	0.00010245
30	0.5051	37.00	0.0370010	0.018689205	0.000110522
33	0.5005	36.52	0.0365190	0.01827776	0.000108088
50	0.5065	0.35	0.0003540	0.000179301	1.06033E-06
63	0.5105	0.00	0.0000000	0	0

EJEMPLO 3 (comparativo)

PREPARACIÓN DE HMF A PARTIR DE FRUCTOSA UTILIZANDO UN INTERMEDIO DE TIPO ÉSTER DE HMF

- 5 Este ejemplo ilustra el uso de los métodos de la presente para desproteger un éster de HMF con el fin de proporcionar HMF sustancialmente puro. Se preparó el material de alimentación y se introdujo en un vial de metanol y resina Amberlyst A26OH obtenida de la empresa Rohm and Haas (Woodridge, IL). La resina Amberlyst A26OH es una resina polimérica macrorreticular, aniónica, de tipo 1, que es una base fuerte y se basa en un copolímero de estireno-divinilbenceno reticulado que contiene grupos de amonio cuaternario. Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos, el material se analizó mediante cromatografía de capa fina (tlc) para que se mostrara la desacilación. El rendimiento sólido fue de aproximadamente un 85% de HMF con aproximadamente un 8% de AcHMF, lo cual se determinó con un cromatógrafo de gases-espectrómetro de masas Shimadzu QP-2010. El cromatograma se muestra en la Fig. 5. El material remanente fue metanol residual. El calentamiento de la solución en metanol con una pistola térmica a 60 °C durante menos de 5 minutos convirtió el AcHMF remanente en HMF. Como alternativa, el hecho de hacer pasar el producto a través de una columna de cromatografía con un catalizador en fase sólida convertiría el AcHMF remanente en HMF.

EJEMPLO 4 (comparativo)

PREPARACIÓN DE 5-ACETOXIMETILFURFURAL (AcHMF) A PARTIR DE FRUCTOSA

- 20 Se introduce fructosa cristalina (18 g) en un recipiente de reacción de 100 mL con ácido acético (50 g) y resina Amberlyst 15 (4 g). La solución se calienta hasta 110 °C durante 3 horas, tomando muestras de forma regular. Los resultados analíticos y el cromatograma de HPLC confirman la formación de AcHMF. El análisis de la mezcla de productos indicó que se trataba de una solución con un 9.89% de AcHMF y un 5.14% de HMF para un 41% de rendimiento de AcHMF y un 28% de rendimiento de HMF. Los rendimientos descritos en la presente son únicamente ilustrativos y no reflejan necesariamente los rendimientos óptimos posibles cuando se optimizan las condiciones de reacción. El cromatograma de HPLC confirmó la formación de AcHMF (remítase a la Fig. 9).

EJEMPLO 5 (comparativo)

SÍNTESIS Y PURIFICACIÓN DE AcHMF A PARTIR DE FRUCTOSA

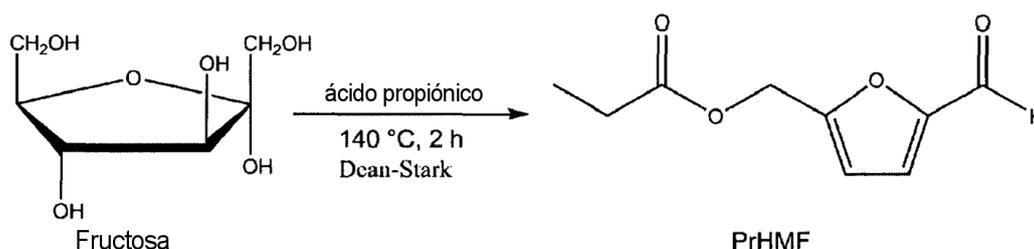
Se introduce fructosa cristalina (180 g) en un recipiente de reacción de 1 L con ácido acético (500 g) y resina Amberlyst 15 (40 g). La solución se calienta hasta 125 °C durante 2 horas. Los resultados analíticos y de RMN indican la formación de AchMF. La solución se filtra para eliminar el catalizador de tipo resina y el ácido acético se elimina mediante evaporación rotatoria. El AchMF se recolecta mediante extracción con éter *t*-butil metílico. El material crudo se somete a una simple destilación (115 °C, 3 torr) para proporcionar AchMF en forma de cristales naranjas. El cromatograma de HPLC confirma la formación de AchMF (remítase a la Fig. 10) y el análisis de ¹H RMN indica que se trata de AchMF sustancialmente puro. RMN (δ , 1 H): 9.70 (s, 1.0 H); 7.40 (s, 1.0 H); 6.80 (s, 1.0 H); 5.10 (s, 2.0 H); 2.10 (s, 3.0H). Remítase a la Fig. 6.

EJEMPLO 6 (comparativo)

10 SÍNTESIS DE PROPIONOXIMETILFURFURAL (PrHMF) A PARTIR DE FRUCTOSA

En un matraz de fondo redondo de 500 mL de tres bocas dotado de un colector de Dean-Stark, una barra de agitación magnética y una sonda de temperatura, se introduce fructosa cristalina (40 g), ácido propiónico (100 mL) y resina Amberlyst 15 anhidra. Se permite que la mezcla de reacción se caliente hasta 130 °C durante 30 minutos.

El cromatograma de HPLC indica una conversión rápida en el éster de HMF. Se retira la resina mediante filtración, se evapora el disolvente y se extrae el aceite crudo con hexano caliente. La evaporación del extracto de hexano proporciona un aceite amarillo, cuya ¹H RMN lo identifica como 5-propionoximetilfurfural sustancialmente puro. Los cálculos indican que el rendimiento global de PrHMF a partir de la fructosa es de un 28%. Las condiciones de reacción no se han optimizado. El cromatograma de HPLC confirma la formación de PrHMF (remítase a la Fig. 11) y el análisis de ¹H RMN indica la formación de PrHMF (δ , 1 H): 9.70 (s, 1.0 H); 7.20 (s, 1.0 H); 6.60 (s, 1.0 H); 5.06 (s, 2.0H); 2.47 (t, 2.0 H); 1.05 (d, 3.0H). Remítase a la Fig. 7.



EJEMPLO 7

OXIDACIÓN DE 5-ACETOXIMETILFURFURAL (AchMF) A ÁCIDO 2,5-FURANDICARBOXÍLICO (FDCA)

En un reactor de 100 mL, se introduce una mezcla de reacción que contiene AchMF (5.0 g), ácido acético (50 mL), acetato de cobalto (0.132 g), acetato de manganeso (0.135 g) y bromuro de sodio (0.114 g), y se somete a 500-800 psi de oxígeno a 100°C durante 2 horas. Después de filtrar y evaporar el disolvente, se aíslan 2.53 g de un sólido marronoso. La ¹H RMN indica la presencia de FDCA sustancialmente puro. El rendimiento global de FDCA a partir de AchMF es de un 54%. Remítase a la Fig. 8.

EJEMPLO 9 (comparativo)

30 OXIDACIÓN DE UNA MEZCLA DE HMF Y ÉSTER DE HMF A FDCA

Una mezcla de productos compuesta principalmente por éster de HMF con HMF residual en ácido acético se somete a oxidación con la adición de acetato de cobalto, acetato de manganeso y bromuro de sodio. Esta mezcla se presuriza con oxígeno y se calienta hasta por encima de 100 °C durante más de una hora. Después de filtrar y evaporar, se aísla un producto de FDCA.

35 EJEMPLO 10 (comparativo)

PREPARACIÓN DE HMF A PARTIR DE FRUCTOSA

Se añadió una suspensión densa de resina Amberlyst 35 anhidra (40 g) en DMF a una columna con camisa. La columna se calentó con un baño circulante de aceite a 95 °C. La resina se lavó con DMF anhidra. A continuación, el nivel de DMF se redujo hasta llegar a la parte superior de la resina. A continuación, se introdujeron en la columna 150 g de fructosa al 30% en DMF. La solución de fructosa se hizo pasar lentamente a través de la resina durante un periodo de aproximadamente 1 hora dos veces. Los análisis de tlc y RMN indicaron un rendimiento del 68% de HMF.

REIVINDICACIONES

1. Un método para oxidar un éster de 2-hidroxiacetil-5-furfuraldehído (HMF) a ácido 2,5-furandicarboxílico (FDCA) combinando el éster de HMF con un ácido orgánico, con calentamiento elevado entre 85 °C y 110 °C y una presión comprendida entre 2758 y 6895 kPa (entre 400 y 1000 psi) en presencia de acetato de cobalto, acetato de manganeso y bromuro de sodio.
5
2. El método de la reivindicación 1, donde dicho éster de HMF comprende además HMF.
3. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el éster de HMF se obtiene mediante el uso de una columna en la conversión de una fuente de carbohidratos que comprende:
10
calentar una fuente de carbohidratos y un disolvente en una columna;
hacer fluir de forma continua la fuente de carbohidratos y el disolvente calentados a través de un catalizador en fase sólida en presencia de un ácido orgánico para formar un éster correspondiente de 2-hidroxiacetil-5-furfuraldehído.
4. El método de la reivindicación 1, donde el producto de tipo ácido 2,5-furandicarboxílico se recupera como un FDCA sustancialmente puro después de filtración y evaporación.
5. El método de la reivindicación 3, donde la fuente de carbohidratos incluye hexosas, jarabe de fructosa, fructosa cristalina, jarabe de maíz con elevado contenido de fructosa, fructosa cruda, fructosa purificada, intermedios y productos secundarios de refinería del jarabe de maíz con elevado contenido de fructosa, corrientes de procesamiento procedentes de la cristalización de la fructosa o la glucosa o la xilosa, y melazas.
15
6. El método de la reivindicación 5, donde la fuente de carbohidratos es jarabe de maíz con elevado contenido de fructosa.
7. El método de la reivindicación 3, donde el catalizador en fase sólida se proporciona en forma de una resina de intercambio catiónico, caracterizándose dicha resina de intercambio catiónico además por tener un contenido de agua reducido inferior a un 20 por ciento.
20
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 3, 5 o 6, donde el ácido orgánico es ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido cítrico o diácidos orgánicos.
9. El método de la reivindicación 3, donde la formación del éster se produce a una temperatura comprendida entre 100 y 140 grados Celsius, durante entre aproximadamente 90 y 150 minutos, y a continuación el éster se oxida con oxígeno presurizado a 2758 - 6895 kPa (400 – 1000 libras por pulgada cuadrada) y una temperatura comprendida entre 85 y 110 grados Celsius durante entre aproximadamente 100 y aproximadamente 150 minutos.
25

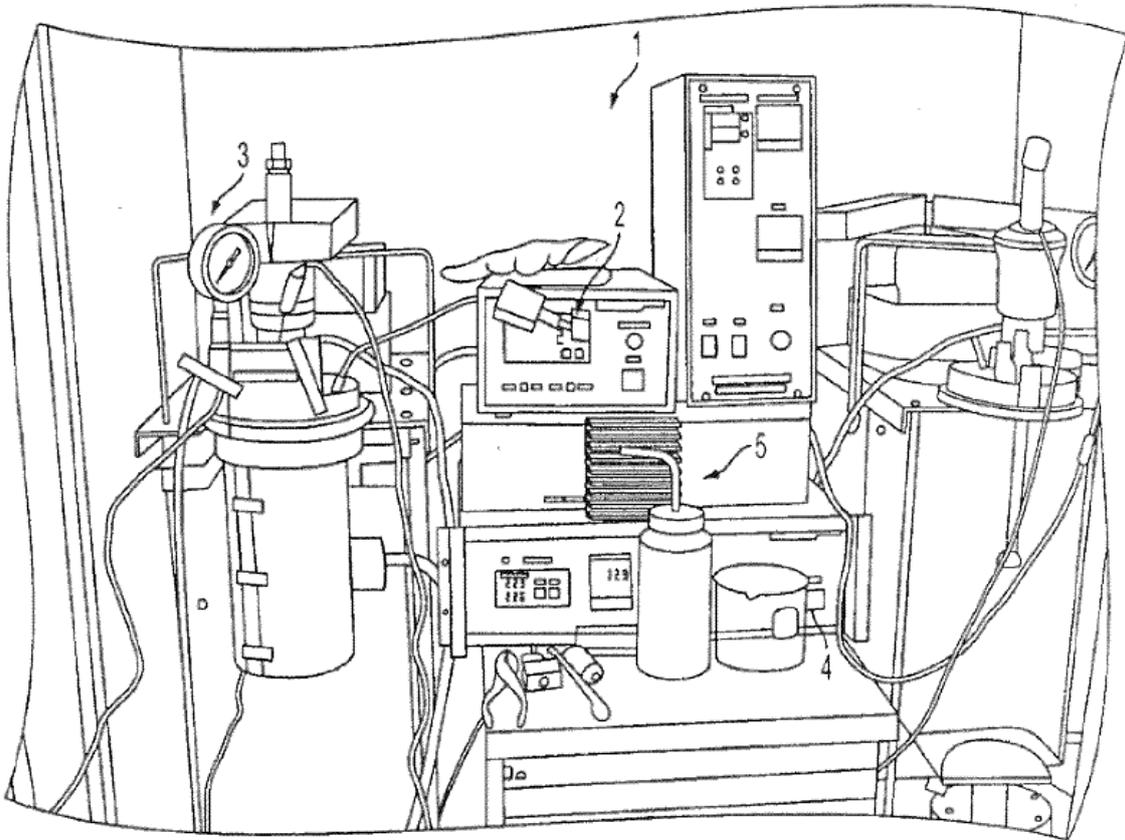


FIG. 1
TÉCNICA ANTERIOR

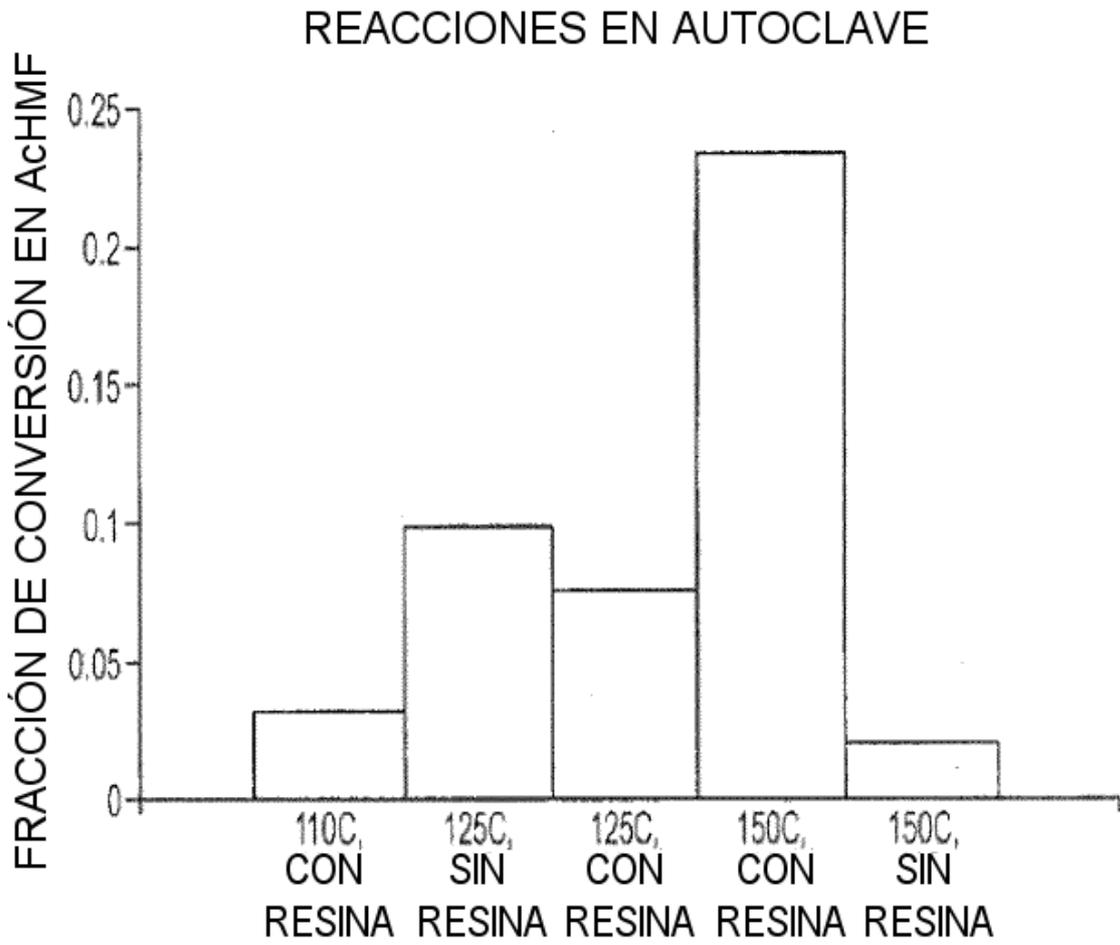


FIG. 2
TÉCNICA ANTERIOR

RESULTADOS DE LA COLUMNA
CON ÁCIDO ACÉTICO

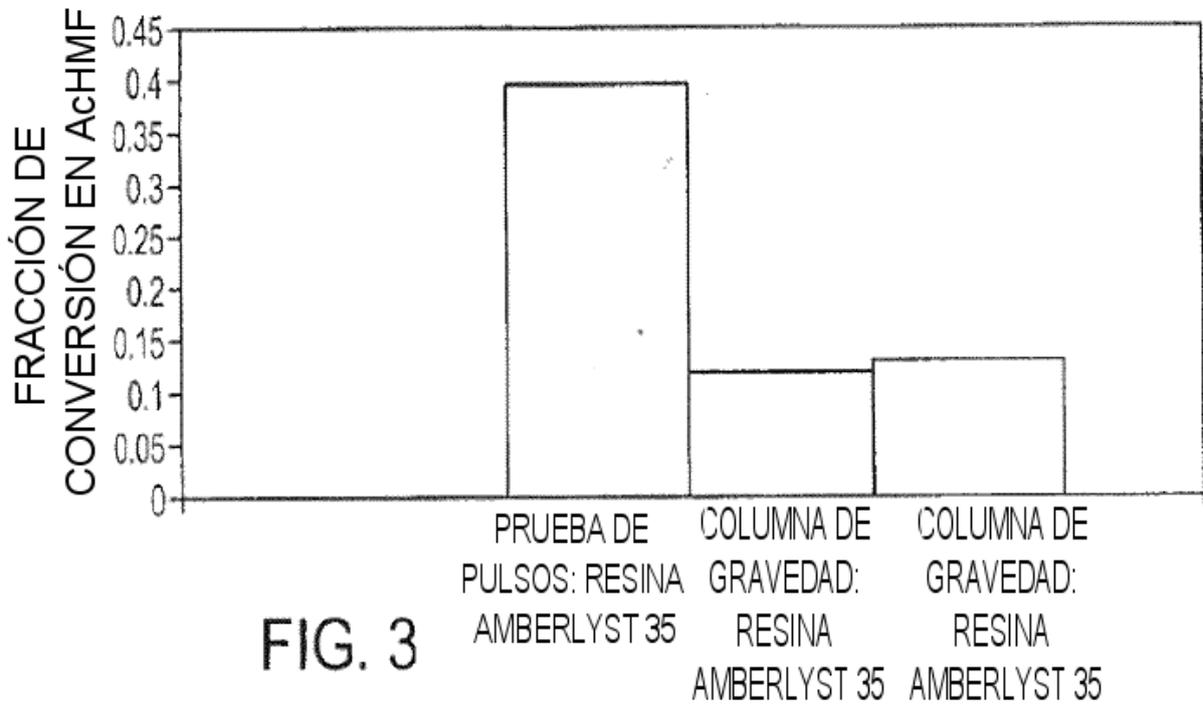


FIG. 3

4887.29: PRUEBA DE RESINA CON ÁCIDO ACÉTICO, 80.0 °C
 1.48 mL/MIN (1-33), 1.36 mL/MIN (37-63)

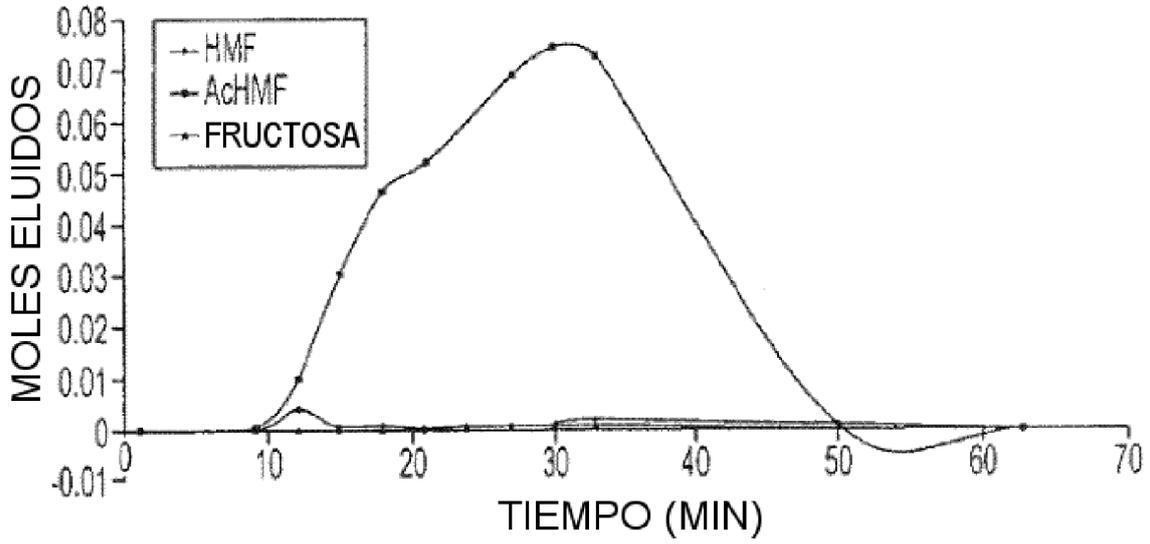


FIG. 4

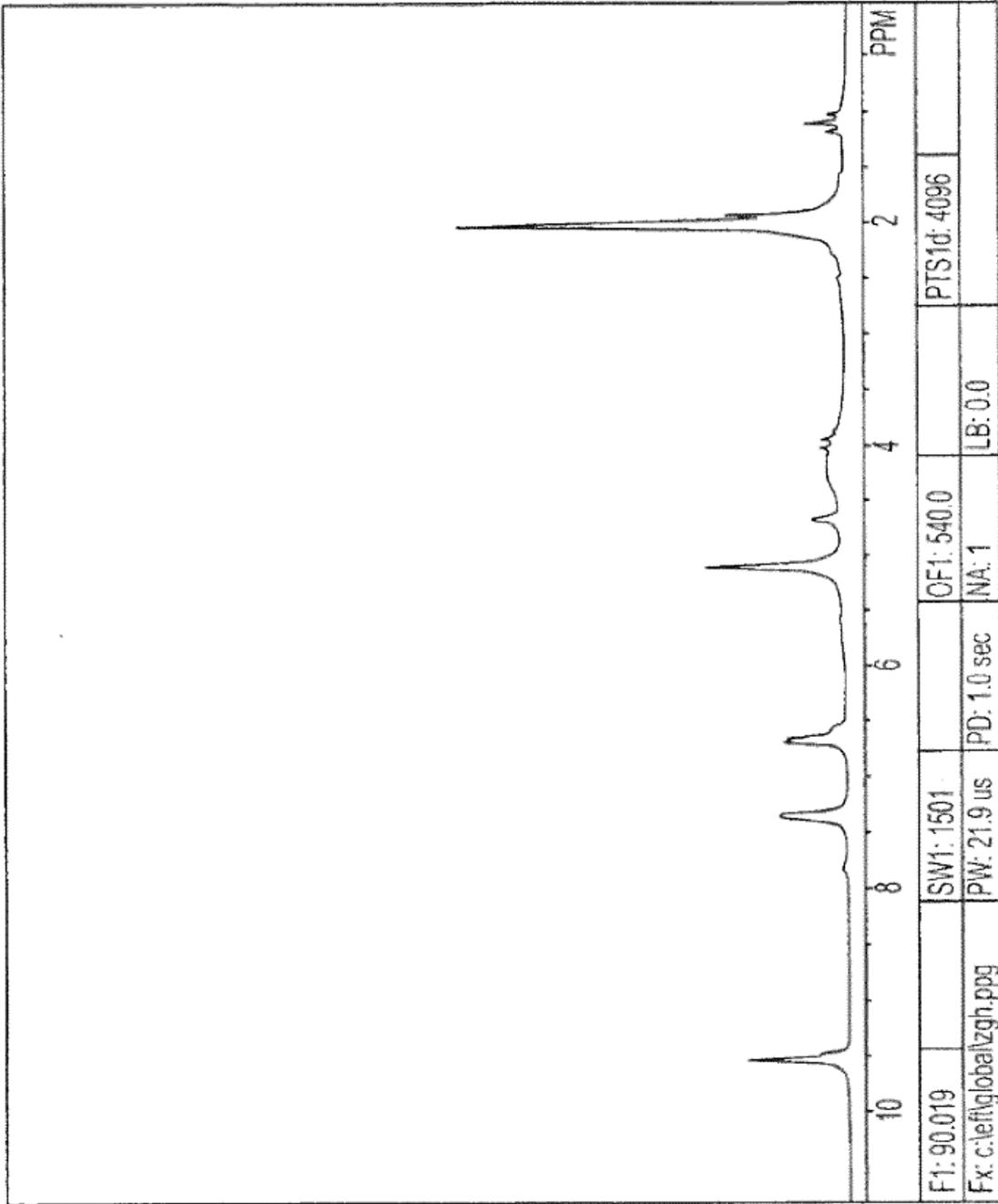


FIG. 6

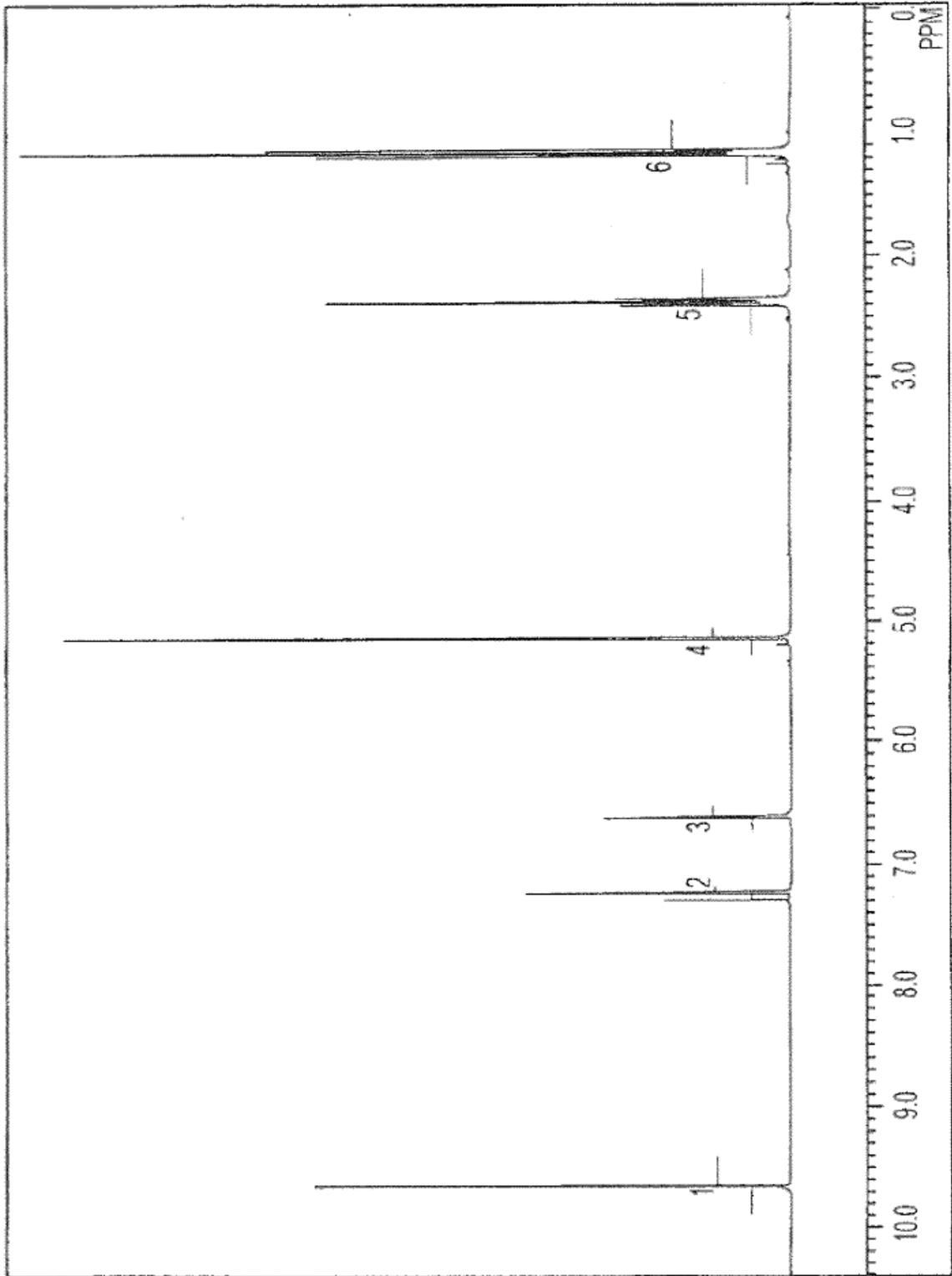


FIG. 7

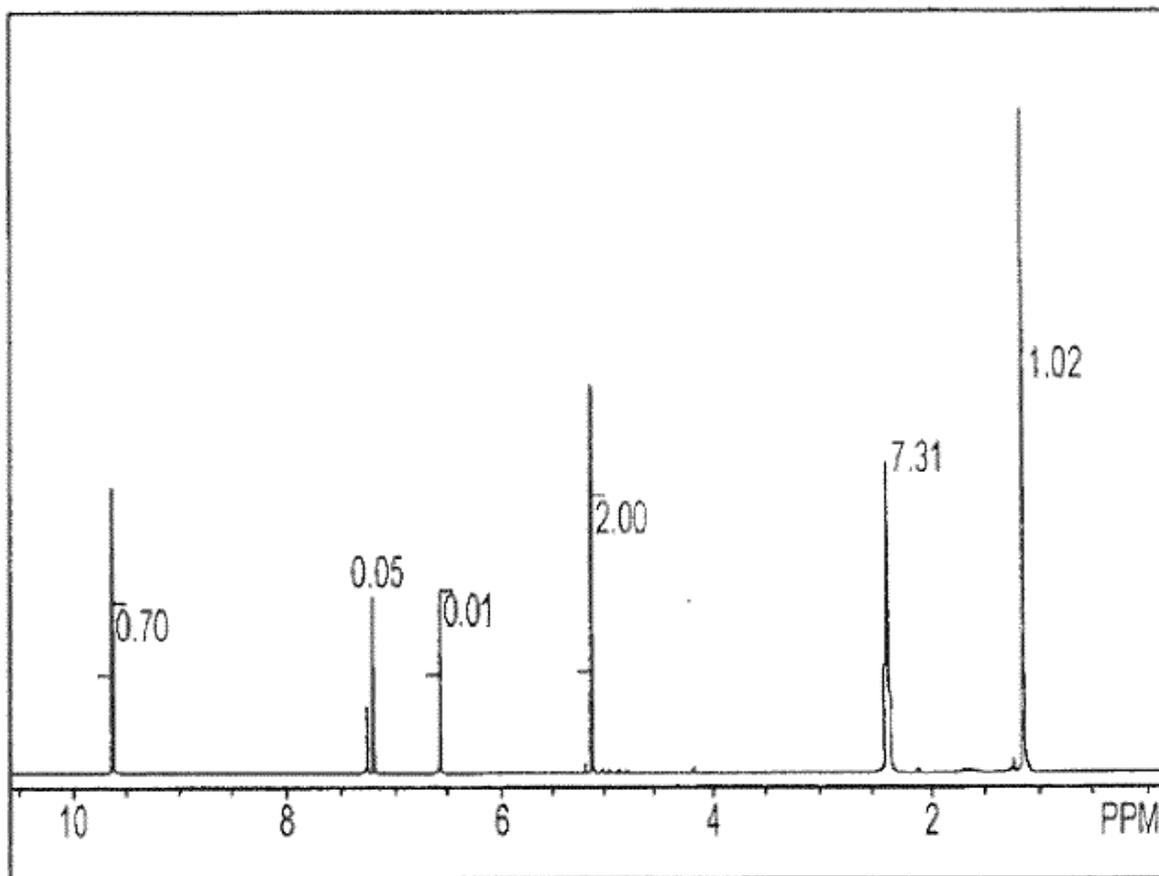


FIG. 8

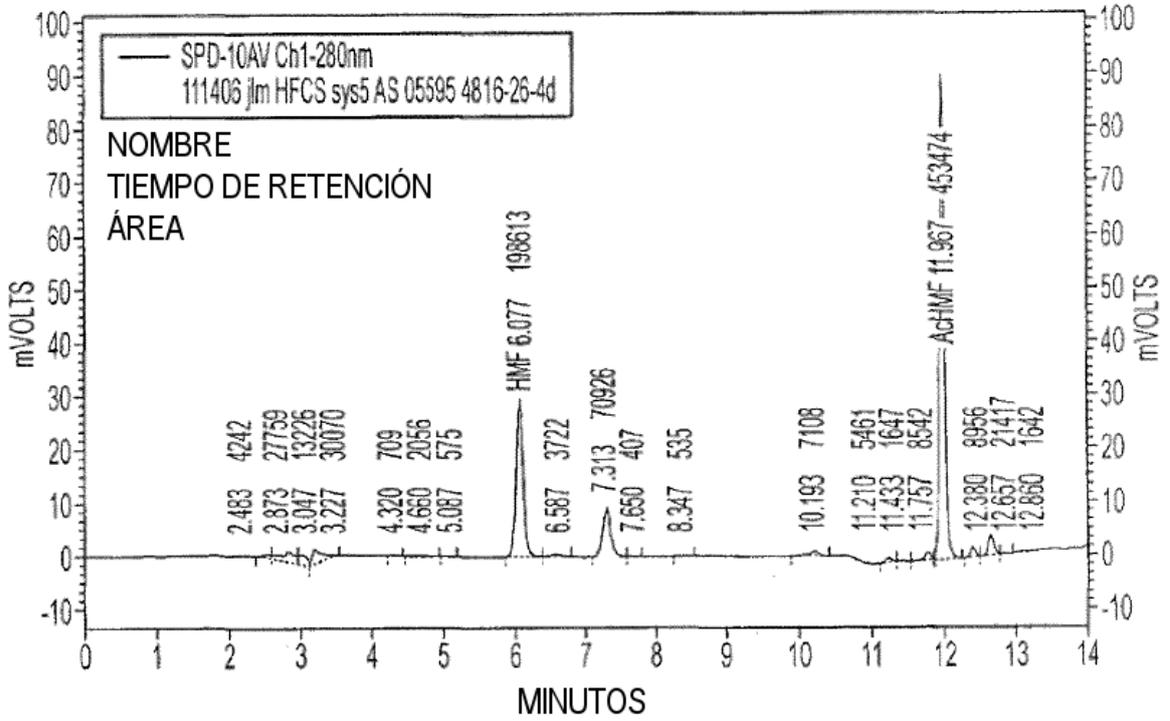


FIG. 9

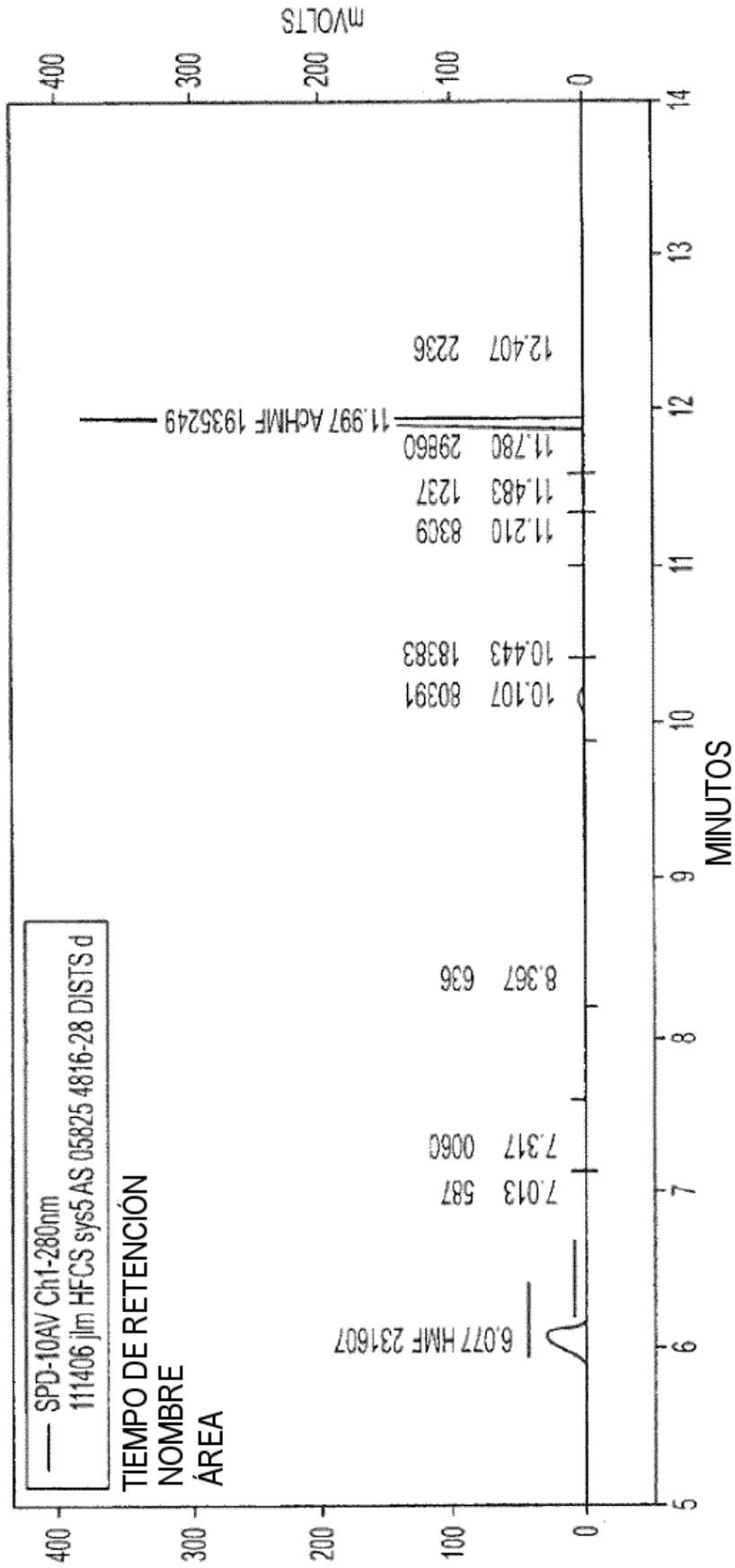


FIG. 10

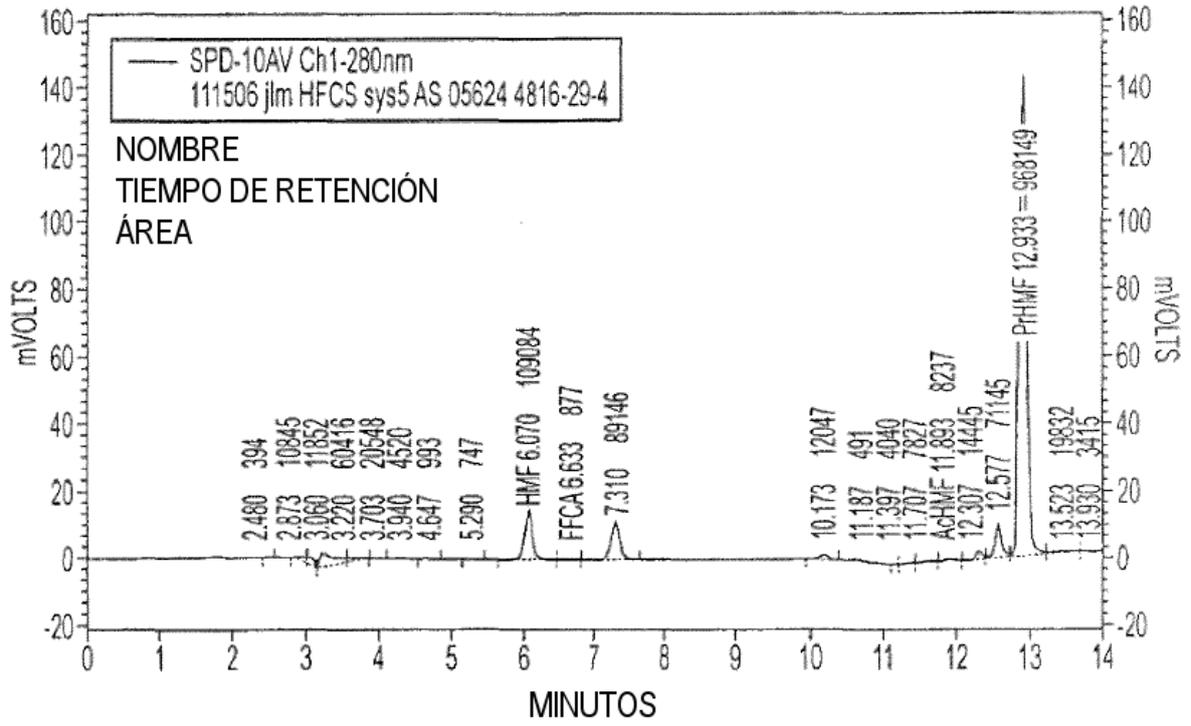


FIG. 11