

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 487**

51 Int. Cl.:

C07D 307/50 (2006.01)

B01J 37/03 (2006.01)

B01J 27/18 (2006.01)

B01J 27/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2014 PCT/EP2014/059538**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.11.2014 WO14180979**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2014 E 14725400 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.02.2017 EP 2994458**

54 Título: **Procedimiento para la síntesis de 5-hidroximetilfurfural a partir de sacáridos**

30 Prioridad:

09.05.2013 IT NO20130003

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

14.07.2017

73 Titular/es:

**NOVAMONT S.P.A. (100.0%)
Via G. Fauser 8
28100 Novara, IT**

72 Inventor/es:

**CAPUZZI, LUIGI;
DIGIOIA, FRANCESCA y
CAROTENUTO, GIUSEPPINA**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 624 487 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

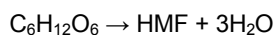
Procedimiento para la síntesis de 5-hidroximetilfurfural a partir de sacáridos

5 Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la síntesis de 5-hidroximetilfurfural (HMF) a partir de sacáridos.

10 En particular esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la deshidratación de monosacáridos que tienen 6 átomos de carbono (hexosas), disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos que se derivan de los mismos para producir 5-hidroximetilfurfural (HMF) altamente puro con alto rendimiento.

HMF es un producto de importancia significativa para obtener una serie completa de productos intermedios útiles, ácido 2,5-furandicarboxílico, 2,5-dimetilfurano, 2,5-(dihidroximetil)furano, etc., a partir de fuentes renovables.

15 La deshidratación de monosacáridos que tienen 6 átomos de carbono, tales como fructosa y glucosa, o disacáridos y polisacáridos que se derivan de los mismos, tales como sacarosa e inulina, para producir HMF a través de la eliminación de 3 moléculas de agua por unidad de monosacárido es una reacción conocida en la bibliografía:



20 La conversión puede realizarse en diversos tipos de disolventes: agua, disolventes dipolares apróticos (por ejemplo dimetilsulfóxido, N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), sistemas de dos fases que comprenden agua y disolventes orgánicos (por ejemplo 2-butanol, 4-metil-2-pentanona), líquidos iónicos (por ejemplo metilsulfonato de N-metil-2-pirrolidona, cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio, cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio, tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio).

25 Se han usado diversos sistemas catalíticos para realizar la conversión, tal como por ejemplo catalizadores de ácido del tipo de ácidos minerales, resinas de intercambio iónico de ácido, zeolitas, heteropoliácidos soportados y cloruros de metal (por ejemplo $FeCl_3$, $CrCl_2$, $SnCl_4$).

30 Una fuerte acidez de los catalizadores, como en el caso de resinas de intercambio iónico de ácido, puede no obstante favorecer también la posterior deshidratación de HMF para dar ácidos levulínico y fórmico, o su oligomerización o polimerización para producir subproductos adicionales que contribuyen a disminuir el rendimiento global de la reacción.

35 Aunque es posible obtener buenas conversiones en HMF a través de la combinación de algunos de estos disolventes y catalizadores cuando se usa fructosa como sustrato de partida, debido a la alta solubilidad de HMF en agua, su bajo punto de fusión (30-34 °C) y su relativa inestabilidad térmica, todavía es difícil separarlo del medio de reacción y los subproductos y obtenerlo como un producto aislado altamente puro. Por ejemplo el uso de disolventes solubles en agua de alto punto de ebullición tales como dimetilsulfóxido requiere generalmente una separación mediante destilación fraccionada y cromatografía en columna posterior; el uso de líquidos iónicos de los tipos de imidazolio, pirrolidona y similares, que no obstante son costosos y escasamente compatibles con el medio ambiente, requiere generalmente extracciones laboriosas con disolventes orgánicos para separar y recuperar el producto del líquido iónico.

40 De hecho, los rendimientos de HMF notificados en la bibliografía se calculan generalmente analizando las mezclas de reacción (por ejemplo mediante HPLC) y no se determinan basándose en la cantidad de producto que se ha aislado y purificado realmente.

45 50 Además, cuando se usan sacáridos más abundantes y más disponibles que la fructosa, tales como glucosa, sacarosa o inulina, como sustrato de partida, los rendimientos de HMF son apreciablemente menores. De hecho, cuando se usa glucosa, se requiere una etapa preliminar de isomerización para dar fructosa con el fin de obtener el sacárido en la configuración de furanosa que es más adecuada para formar HMF; cuando se usa sacarosa, se requieren una etapa de hidrólisis del disacárido y una isomerización parcial de la glucosa que constituye la fracción; cuando se usa inulina, se requiere una etapa preliminar de hidrólisis para dar fructosa.

55 Recientemente se han propuesto también sales de alquilamonio como catalizadores o disolventes para este tipo de reacción (documentos CN 101906088; CN 101811066; Tetrahedron Letters 53, 2012, páginas 983-985; Carbohydrate Research 346, 2011, páginas 2019-2023), con rendimientos de HMF que varían entre el 45 y el 70% dependiendo del sacárido de partida.

60 De hecho, a pesar de la apreciable actividad de investigación dedicada a esta reacción específica, el problema de obtener HMF altamente puro con altos rendimientos mediante la deshidratación de sacáridos a través de un procedimiento que tenga un bajo impacto medioambiental, que se implemente fácilmente y que sea económicamente sostenible, está todavía sin solucionar.

65

El solicitante ha encontrado ahora sorprendentemente que es posible obtener altos rendimientos de HMF de alta pureza a través de un nuevo procedimiento fácilmente implementado y económicamente sostenible partiendo de monosacáridos con 6 átomos de carbono (hexosas), o disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos formados a partir de unidades de monosacárido que tienen 6 átomos de carbono, usando un sistema catalítico que comprende el uso combinado de una sal de tetra-alquilamonio cuaternario y catalizadores específicos seleccionados de los especificados a continuación.

Un primer objeto de esta invención comprende por tanto un procedimiento para la preparación de 5-hidroximetilfurfural (HMF) que comprende las etapas de:

A) calentar hasta una temperatura de entre 60 y 120 °C, preferiblemente entre 80 y 110 °C, durante un tiempo de entre 10 minutos y 12 horas y opcionalmente en un flujo de gas inerte, una mezcla que consiste en:

a) una sal de amonio cuaternario $R_3R'N^+X^-$, en la que:

- R, que es igual o diferente, representa un grupo alquilo C_1-C_4 ;

- R' representa un grupo alquilo C_1-C_{15} ;

- X⁻ representa un anión seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro o hidróxido;

b) al menos un catalizador seleccionado de:

b-i) óxido de titanio (IV) soportado sobre sílice que tiene un área de superficie específica de entre 150 y 900 m²/g, preferiblemente entre 150 y 500 m²/g, calcinado a una temperatura de entre 150 y 900 °C, preferiblemente entre 200 y 600°C;

b-ii) ácido fosfotúngstico, $H_3[P(W_3O_{10})_4]$, soportado sobre sílice que tiene un área de superficie específica de entre 150 y 900 m²/g, preferiblemente entre 150 y 500 m²/g, calcinado a una temperatura de entre 150 y 900 °C, preferiblemente entre 200 y 600 °C;

b-iii) fosfato de zirconio $Zr(HPO_4)_2$;

b-iv) fosfato de titanio $Ti(HPO_4)_2$;

c) agua en una cantidad comprendida entre el 1 y el 50 % en peso respecto a la sal de amonio cuaternario;

d) uno o más sacáridos seleccionados de monosacáridos que tienen 6 átomos de carbono, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos formados a partir de unidades de monosacárido que tienen 6 átomos de carbono;

B) añadir a la mezcla de reacción un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos en los que la sal de amonio cuaternario y el catalizador son altamente insolubles y el 5-hidroximetilfurfural es soluble, a una temperatura de entre 15°C y el punto de ebullición del disolvente orgánico o la mezcla de disolventes orgánicos, obteniendo la sal de amonio cuaternario y el catalizador como fase sólida, y el disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos y 5-hidroximetilfurfural como fase líquida;

C) retirar la fase sólida de la fase líquida de la etapa B);

si es necesario repetir las fases B) y C) una o más veces hasta completar la separación del 5-hidroximetilfurfural de la sal de amonio cuaternario y el catalizador;

D) separar el disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos del 5-hidroximetilfurfural mediante destilación, preferiblemente a una presión por debajo de la presión ambiental.

Un objeto adicional de esta invención es el uso de una mezcla que comprende:

a) una sal de amonio cuaternario $R_3R'N^+X^-$, en la que:

- R, que es igual o diferente, representa un grupo alquilo C_1-C_4 ;

- R' representa un grupo alquilo C_1-C_{15} ;

- X⁻ representa un anión seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro o hidróxido;

b) al menos un catalizador seleccionado de:

b-i) óxido de titanio (IV), soportado sobre sílice que tiene un área de superficie específica de entre 150 y 900 m²/g, preferiblemente entre 150 y 500 m²/g, calcinado a una temperatura de entre 150 y 900 °C, preferiblemente entre 200 y 600 °C;

5 b-ii) ácido fosfotúngstico H₃[P(W₃O₁₀)₄], soportado sobre sílice que tiene un área de superficie específica de entre 150 y 900 m²/g, preferiblemente entre 150 y 500 m²/g, calcinado a una temperatura de entre 150 y 900 °C, preferiblemente entre 200 y 600 °C;

10 b-iii) fosfato de zirconio Zr(HPO₄)₂;

b-iv) fosfato de titanio Ti(HPO₄)₂;

c) agua en una cantidad de entre el 1 y el 50% en peso con respecto a la sal de amonio cuaternario;

15 para la preparación de 5-hidroximetilfurfural a partir de uno o más sacáridos seleccionados de monosacáridos que tienen 6 átomos de carbono o disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos formados a partir de unidades de monosacárido que tienen 6 átomos de carbono.

20 Ejemplos de sacáridos que pueden usarse para obtener HMF mediante deshidratación según el procedimiento según esta invención son monosacáridos tales como fructosa, glucosa, galactosa, manosa, disacáridos tales como sacarosa, maltosa, lactosa, celobiosa, oligosacáridos tales como oligofructosa que contiene 3-10 unidades de fructosa y polisacáridos tales como fructano (por ejemplo inulina), almidón, celulosa.

25 Ejemplos específicos de oligofructosa son los que tienen la fórmula GF_n, en la que G es la unidad de glucosa, F es la unidad de fructosa, n es el número de unidades de fructosa y está comprendido entre 3-10. Un ejemplo preferido de fructano es inulina.

30 Se prefieren fructosa, glucosa, sacarosa, oligofructosa, inulina y mezclas posibles de las mismas como sacáridos de partida. Ejemplos de sales de amonio cuaternario que pueden usarse para realizar la reacción según el procedimiento según esta invención son cloruro de tetrametilamonio, cloruro de tetraetilamonio, cloruro de tetrapropilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrametilamonio, bromuro de tetraetilamonio, bromuro de tetrapropilamonio, bromuro de tetrabutilamonio.

35 Sales de amonio cuaternario preferidas para llevar a cabo la reacción según esta invención son cloruros y bromuros, en particular cloruro de tetrametilamonio (TMAC), cloruro de tetraetilamonio (TEAC), bromuro de tetraetilamonio (TEAB), bromuro de tetrabutilamonio (TBAB).

40 Pueden prepararse catalizadores de tipo b-i) a partir de sílice que tiene el área de superficie específica seleccionada y una disolución de isopropóxido de titanio en disolvente orgánico (por ejemplo dioxano), separando el catalizador mediante filtración y calcinando a la temperatura deseada, o tal como se notifica por ejemplo en Inorganica Chimica Acta, 2012, 380, páginas 244-251.

45 Catalizadores preferidos de tipo b-i) son los obtenidos a partir de sílice que tiene un área de superficie específica de entre 150 y 500 m²/g calcinado a una temperatura de entre 200 y 600 °C.

50 Pueden prepararse catalizadores de tipo b-ii) impregnando sílice que tiene el área de superficie específica seleccionada con una disolución de ácido fosfotúngstico en agua, eliminando luego el agua a una temperatura de 80-200 °C y calcinando a la temperatura deseada. Se prefieren los obtenidos a partir de sílice que tiene un área de superficie específica de entre 150 y 500 m²/g calcinado a una temperatura de entre 200 y 600 °C.

El área de superficie específica de los catalizadores b-i y b-ii preparados según la presente invención es preferiblemente de entre 100 y 350 m²/g.

55 El área de superficie específica puede medirse según el método BET divulgado en S. Brunauer, P. H. Emmett y E. Teller, J. Am. Chem. Soc., 1938, 60, 309, midiendo la cantidad de gas adsorbida sobre la superficie de un material.

Dependiendo de valor del área de superficie específica del material, se usan nitrógeno o helio como gas.

60 El área de superficie específica BET de materiales mesoporosos (valores de entre 50-400 m²/g) se mide en el presente documento determinando la cantidad de nitrógeno adsorbida a 77 K y P/P₀ de aproximadamente 0,3 y suponiendo un área de sección transversal de nitrógeno de 16,2 Å², tras desgasificar la muestra de catalizador a 100 °C durante la noche a vacío a 10⁻⁶ Torr (aproximadamente 0,13 * 10⁻³ Pa).

65 El área de superficie específica BET de materiales microporosos (valores de entre 400-1000 m²/g) se mide en el presente documento determinando la cantidad de helio adsorbida a 4,2 K y P/P₀ de aproximadamente 0,3 y suponiendo un área de sección transversal de helio de 1 Å², tras desgasificar la muestra de catalizador a 100 °C

durante la noche a vacío a 10^{-6} Torr (aproximadamente $0,13 \cdot 10^{-3}$ Pa).

Pueden prepararse catalizadores de tipo b-iii) tal como se notifica por ejemplo en Chemistry - A European Journal 2008, vol. 14, página 8098.

Pueden prepararse catalizadores de tipo b-iv) tal como se notifica por ejemplo en Advanced Materials 1996, 8, 291-303 o en Acta Chem. Scand., 1986, A40, 507-514.

La razón en peso entre el sacárido y la sal de amonio cuaternario es preferiblemente de desde 1:100 hasta 2:1, más preferiblemente desde 1:10 hasta 1:1, incluso más preferiblemente desde 1:6 hasta 1:3.

La cantidad de agua es preferiblemente de entre el 1 y el 50 % en peso con respecto a la sal de amonio cuaternario, más preferiblemente entre el 5 y el 45 %. El mantenimiento de un contenido en agua entre el 5 y el 20 % en la mezcla de reacción se prefiere cuando se usan monosacáridos y/o disacáridos, puesto que permite limitar la formación de subproductos.

La razón en peso entre el sacárido y la fase activa de los catalizadores es preferiblemente de desde 500:1 hasta 1:1, más preferiblemente desde 400:1 hasta 1,3:1, incluso más preferiblemente desde 300:1 hasta 1,5:1, refiriéndose la expresión "fase activa" a la especie activa (sobre el soporte inerte), capaz de promover la acción catalítica.

Cuando se usan monosacáridos y/o disacáridos, la razón en peso entre el sacárido y la fase activa de los catalizadores de los tipos b-i) y b-ii) puede variar de desde 500:1 hasta 50:1, preferiblemente entre 400:1 y 80:1, más preferiblemente entre 300:1 y 90:1, mientras que cuando se usan catalizadores de los tipos b-iii) y b-iv), la razón en peso entre el sacárido y los catalizadores puede variar de desde 100:1 hasta 1:1, preferiblemente entre 50:1 y 5:1, más preferiblemente entre 30:1 y 7:1.

Cuando se usan oligosacáridos y/o polisacáridos, la razón en peso entre el sacárido y la fase activa de los catalizadores de los tipos b-i) y b-ii) puede variar de desde 100:1 hasta 5:1, preferiblemente entre 50:1 y 7:1, más preferiblemente entre 30:1 y 10:1 mientras que cuando se usan catalizadores de los tipos b-iii) y b-iv) la razón en peso entre el sacárido y los catalizadores puede variar de desde 100:1 hasta 1:1, preferiblemente entre 50:1 y 1,3:1, más preferiblemente entre 30:1 y 1,5:1.

La figura 1 muestra una representación esquemática del procedimiento de la invención.

La figura 2 muestra una realización del procedimiento en el que la sal de amonio y el catalizador recuperado en la etapa C) se recirculan a la etapa A) y el disolvente orgánico destilado en la etapa D) se recircula a la etapa B).

La reacción de deshidratación se realiza durante la etapa A) mezclando el sacárido, la sal de amonio cuaternario, el agua y el catalizador y calentando hasta una temperatura de entre 60 y 120 °C.

Aunque tiene un punto de fusión muy alto (> 250 °C), en las condiciones usadas la sal de amonio cuaternario actúa como disolvente debido a que forma un eutéctico con el sacárido que disminuye apreciablemente el punto de fusión de la mezcla de reacción y hace posible que funcione en la fase líquida a una temperatura ≥ 60 °C, generalmente ≥ 80 °C. Debido a la formación del eutéctico, la presencia de la sal de amonio cuaternario permite realizar la A), en las condiciones descritas, sin la adición de disolventes orgánicos. La reacción se realiza convenientemente calentando en primer lugar la mezcla sólida hasta la temperatura y durante el tiempo requerido para obtener el sacárido y la sal de amonio cuaternario en fase líquida y luego calentando la mezcla con agitación vigorosa hasta una temperatura de entre 60 y 120 °C, preferiblemente entre 80 y 110 °C, durante el tiempo requerido para completar la reacción al rendimiento deseado. Debe considerarse que, en el presente procedimiento, la prolongación excesiva de la reacción puede conducir a la formación de subproductos debido a reacciones secundarias o descomposición del producto. Por tanto el tiempo de reacción, que está comprendido generalmente entre 10 minutos y 12 horas, preferiblemente comprendido entre 15 minutos y 10 horas, y más preferiblemente comprendido entre 20 minutos y 8 horas, puede variar dependiendo de las condiciones de reacción y del sacárido usado. Por ejemplo, cuando se usan monosacáridos y/o disacáridos, el tiempo de reacción está comprendido preferiblemente entre 10 minutos y 2 horas, mientras que cuando se usan oligosacáridos y/o polisacáridos, está comprendido preferiblemente entre 1 hora y 6 horas.

Al final de la reacción se añade a la mezcla un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos en los que la sal de amonio cuaternario y el catalizador son altamente insolubles y el 5-hidroximetilfurfural es soluble, manteniendo la mezcla dentro del intervalo de temperatura de 15 °C hasta el punto de ebullición del disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos durante el tiempo requerido para lograr la precipitación de la sal de amonio y el catalizador, y la disolución del HMF (etapa B).

Los disolventes orgánicos usados en la etapa B) del presente procedimiento son aquellos en los que la solubilidad de la sal de amonio cuaternario y del catalizador es baja, generalmente menor de 20 g/l a 20 °C y la solubilidad de HMF es alta, generalmente mayor de 100 g/l a 20 °C. Ejemplos de disolventes orgánicos adecuados para la

precipitación de la sal cuaternaria y los catalizadores son ésteres (por ejemplo acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isopropilo), cetonas (por ejemplo 2-butanona y 4-metil-2-pentanona), éteres (por ejemplo tetrahidrofurano) o alcanos halogenados (por ejemplo cloroformo). Se facilita una lista de sus puntos de ebullición (T_{eb}) en la tabla a continuación:

5

Disolvente orgánico	T_{eb} (°C)
acetato de etilo	77
acetato de isopropilo	102
acetato de butilo	127
2-butanona	79,6
4-metil-2-pentanona	116
tetrahidrofurano	66
cloroformo	61

Por tanto, por ejemplo, la etapa B se realiza manteniendo la mezcla dentro del intervalo de temperatura de 15 °C - 77 °C cuando se usa acetato de etilo como disolvente orgánico, de 15 °C - 79,6 °C cuando se usa 2-butanona como disolvente orgánico, de 15 °C - 66 °C cuando se usa tetrahidrofurano como disolvente orgánico, o de 15 °C - 61 °C cuando se usa cloroformo como disolvente orgánico.

10

Preferiblemente, la etapa B se realiza manteniendo la mezcla dentro de un intervalo de temperatura de 15 °C - 130 °C; ventajosamente, el intervalo de temperatura es de 20 °C - 80 °C.

15 Con el fin de facilitar la precipitación, opcionalmente en esta fase se elimina el agua al menos parcialmente de la mezcla, por ejemplo mediante destilación, preferiblemente a vacío. Cuando se usa un disolvente orgánico que forma un azeótropo con agua (por ejemplo 2-butanona), el agua se elimina ventajosamente por medio de destilación azeotrópica.

20 Según una realización ventajosa, la mezcla de reacción se diluye en caliente con una cantidad limitada de un disolvente orgánico en el que la sal de amonio cuaternario es soluble, por ejemplo alcoholes tales como etanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol isopropílico, generalmente etanol; entonces se añade un disolvente o una mezcla de disolventes orgánicos en los que la sal de amonio cuaternario y el catalizador son ambos insolubles y estos precipitan como sólidos que se separan mediante filtración (etapa C). El 5-hidroximetilfurfural en su lugar permanece disuelto en la fase orgánica, a partir de la cual puede recuperarse fácilmente mediante destilación del disolvente o mezcla de disolventes, preferiblemente a presión reducida (etapa D).

25

Ejemplos de disolventes orgánicos preferidos son 2-butanona, acetato de etilo, tetrahidrofurano y cloroformo.

30 Alternativamente, según otra realización, al final de la reacción la mezcla se trata directamente cuando está caliente y con agitación vigorosa con un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos en los que la sal de amonio cuaternario y el catalizador son insolubles y en los que el HMF y, al menos parcialmente, el agua son en su lugar solubles.

35 La fase orgánica se separa de la sal de amonio y el catalizador (etapa C), por ejemplo mediante sedimentación o filtración, y el disolvente se elimina mediante destilación, preferiblemente a presión reducida, para obtener el HMF (etapa D). Disolventes preferidos para esta operación son tetrahidrofurano (junto con cloroformo por ejemplo para la precipitación de sales de bromuro de amonio tales como TEAC) y 2-butanona (por ejemplo para la precipitación de sales de bromuro de amonio tales como TEAB).

40

Las operaciones de las etapas B), C) y D) pueden repetirse varias veces, posiblemente incluso en un sistema de extracción continuo.

45 El agua que se forma en el transcurso de la reacción (durante la etapa A) puede eliminarse del sistema de reacción mediante un flujo de gas inerte, preferiblemente nitrógeno, y posiblemente a vacío; el agua residual, si está presente, se separa finalmente del HMF al final de la etapa D) mediante destilación junto con el disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos, preferiblemente a presión reducida.

50 El disolvente orgánico separado del HMF durante la etapa D) puede reutilizarse ventajosamente (tras la eliminación del agua, por ejemplo mediante destilación) y reutilizarse para realizar la etapa B) en lotes sucesivos.

55 La fase sólida recuperada al final de la etapa C), que comprende la sal de amonio cuaternario y el catalizador, puede reutilizarse varias veces para realizar la reacción de la etapa A) en lotes sucesivos sin pérdida sustancial de eficacia en el sistema catalítico. El procedimiento de la presente invención también puede realizarse de manera continua o semicontinua.

Tal como se mencionó, debido a las características especiales del sistema catalítico identificado, a través del

procedimiento según esta invención es posible obtener HMF altamente puro con alto rendimiento.

Los catalizadores usados son de hecho ácidos heterogéneos bifuncionales, que se caracterizan por la presencia concomitante de sitios de ácidos de Bronsted y Lewis.

5 Esto permite lograr una alta conversión del sacárido debido a la presencia de sitios de ácido de tipo Bronsted, y una mayor selectividad para HMF debido a la presencia de sitios de tipo ácido de Lewis.

10 El uso de sales de amonio cuaternario como disolventes representa una ventaja adicional de esta invención; además de ser no tóxicas y compatibles con el medio ambiente, pueden recuperarse fácilmente del entorno de la reacción mediante dilución con disolventes orgánicos y cristalización, lo que hace posible reutilizarlas en rondas posteriores del procedimiento. Debido a sus características de conductividad iónica actúan como agentes de transferencia de fases, catalizando adicionalmente la conversión de sacárido en HMF.

15 Los siguientes ejemplos, que deben considerarse como ilustrativos y no restrictivos de la invención, se proporcionan ahora con el fin de ilustrarla mejor.

Ejemplos

20 Determinación del área de superficie específica BET.

Se estimó el área de superficie específica usando un instrumento Sorptomatic 1990 Thermo Finning. Después de que la muestra (0,35 g), que se desgasificó previamente a 100 °C durante la noche a vacío a 10^{-6} Torr (aproximadamente $0,13 \cdot 10^{-3}$ Pa), se enfriara a 77 K, se introdujo gas N₂ al volumen especificado de 17,20 cm³ (considerando 0,25 cm³ de volumen muerto de pistón) hasta que se lograra la presión de saturación de 720 Torr (aproximadamente $9,6 \cdot 10^4$ Pa). El volumen total de gas nitrógeno introducido fue de aproximadamente 130-150 cm³. Se observó la presión constante que muestra equilibrio de adsorción tras 3 h 52' desde la introducción de N₂.

30 Caracterización del producto.

Tras la eliminación del disolvente (concentración) de la fase líquida al final de la etapa D del procedimiento, se dejó el producto en una corriente de nitrógeno durante 12 h con el fin de eliminar cualquier traza de disolvente orgánico y agua, y entonces se pesó.

35 Se disolvió una muestra (1 mg) en 1 ml de disolución de H₂SO₄ 0,005 N y se filtró a través de filtros de teflón (diámetro de poro: 0,20 μm) y entonces se analizó mediante HPLC usando un patrón de referencia con el fin de determinar la pureza de HMF.

40 El análisis de HPLC se ha realizado en un cromatógrafo equipado con un detector de RI y una columna Rezex ROA-ácido orgánico H⁺ (8 %) 300 x 7,8 mm. Se usó una disolución de H₂SO₄ 0,005 N a una velocidad de flujo de 0,6 ml/min como eluyente. Se fijó la temperatura de la columna a 65 °C.

EJEMPLO 1. Preparación del catalizador b-ii (HPWO/Si₅₀₀).

45 Se usó una disolución de 1,0 g o 3,0 g de ácido fosfotúngstico en 11 ml de agua destilada para impregnar uniformemente 10 g de sílice comercial (Aerolyst 3038, Degussa: área de superficie específica 180 m²/g), para obtener respectivamente HPWO/Si₅₀₀ al 10 % en peso y HPWO/Si₅₀₀ al 30 % en peso.

50 Se secó en primer lugar la pasta en una estufa a 80°C durante 12 horas y luego se calcinó a 200 °C durante 2 horas. Se formó un polvo de color azul/púrpura; entonces se trató a 200 °C durante 2 horas y finalmente durante 2 horas adicionales a 500 °C hasta que se formó un polvo amarillo.

55 El catalizador de HPWO/Si₅₀₀ al 10 % en peso así preparado (que tiene un área de superficie específica BET de 159 m²/g), se ha usado para las reacciones en los ejemplos 4, 5 y 9.

EJEMPLO 2. Preparación del catalizador b-i (Ti/Si₅₀₀).

Se colocaron los siguientes en un matraz de vidrio de 250 ml en una atmósfera de nitrógeno:

60 - 100 ml de dioxano;

- 6 g de sílice (Aerolyst 3038, Degussa: área de superficie específica 180 m²/g);

65 - 0,88 g de isopropóxido de titanio [Ti(i-PrO)₄].

Se mantuvieron estos agitados a temperatura ambiental durante 5 horas.

Entonces se separó el sólido por filtración, se lavó con dioxano, se secó en una estufa a 120 °C durante 12 horas, se calcinó a 200 °C durante 2 horas y luego a 500 °C durante 2 horas.

- 5 El catalizador de Ti/Si₅₀₀ así preparado (que tiene un área de superficie específica BET de 170 m²/g) se ha usado para la prueba en el ejemplo 6.

EJEMPLO 3. Preparación del catalizador b-iii (Zr(HPO₄)₂).

- 10 Se disolvieron 3,3 mmoles de propionato de zirconilo (Goldmann GmbH) en 10 ml de etanol anhidro.

Se añadieron 1,35 ml de ácido fosfórico (85 %) a la disolución en etanol agitando a temperatura ambiental. Se obtuvo una disolución transparente que, en el plazo de unos cuantos minutos, se convirtió en un gel. Se lavó el gel obtenido tres veces con etanol para eliminar el exceso de ácido fosfórico y coproductos tales como ácido propiónico.
15 Se secó el gel en una estufa a 60 °C durante 24 horas.

EJEMPLO 4. Deshidratación de sacarosa.

- 20 Se colocaron los siguientes en un matraz de vidrio de 50 ml:

- 2 g de sacarosa;
- 0,2 g de catalizador de HPWO/Si₅₀₀ al 10 % preparado en el ejemplo 1;
- 25 - 10 g de bromuro de tetraetilamonio (TEAB);
- 1 g de agua destilada.

30 Se elevó la mezcla de reacción hasta una temperatura de 80 °C y se agitó durante 15 minutos; se elevó entonces la temperatura hasta 100 °C a lo largo de aproximadamente 15 minutos y se mantuvo la agitación vigorosa durante 60 minutos, eliminando el agua formada mediante la reacción con un flujo de nitrógeno.

35 Al final de la reacción se trató la mezcla con 50 ml de 2-butanona con agitación vigorosa. Se decantó el disolvente y se eliminó a vacío, calentando hasta 80 °C.

40 Se añadieron 100 ml de 2-butanona al residuo de reacción y se calentaron bajo reflujo durante aproximadamente 10 minutos; la operación de extraer la sal de amonio se repitió tres veces. Finalmente se separó por filtración la disolución orgánica para eliminar la fase sólida y se concentró la fase líquida a presión reducida. Se obtuvieron 1,05 g de HMF con una pureza del 94,1 % con un rendimiento del 67 %.

EJEMPLO 5. Deshidratación de jarabe de glucosa/fructosa.

- 45 Se colocaron los siguientes en un matraz de vidrio de 50 ml:

- 2,83 g de jarabe de maíz que contenía 2,17 g de una mezcla de glucosa/fructosa 1:1 y 0,66 g de agua;
- 0,2 g de catalizador de HPWO/Si₅₀₀ al 10 % preparado en el ejemplo 1;
- 50 - 10 g de bromuro de tetraetilamonio (TEAB);
- 0,3 ml de agua destilada.

55 Se elevó la mezcla de reacción hasta la temperatura de 80 °C y se mantuvo agitada durante 15 minutos; se elevó entonces la temperatura hasta 100 °C a lo largo de aproximadamente 15 minutos y se mantuvo la agitación vigorosa durante 60 minutos, eliminando el agua formada mediante la reacción en un flujo de nitrógeno.

60 Finalmente se diluyó la mezcla con aproximadamente 4 ml de etanol caliente (60 °C) y se precipitó la sal añadiendo acetato de etilo. Se filtró la fase orgánica para separar la sal de amonio y el catalizador como una fase sólida, entonces se filtró la fase líquida sobre gel de sílice (diámetro de poro 60 Angstrom) y se concentró a presión reducida; se obtuvieron 1,28 g de HMF con una pureza del 88,6 % con un rendimiento del 75 %.

EJEMPLO 6. Deshidratación de fructosa.

- 65 Se colocaron los siguientes en un matraz de vidrio de 50 ml:

- 2,1 g de fructosa;

- 0,2 g de catalizador de Ti/Si₅₀₀ preparado en el ejemplo 2;
- 9,1 g de cloruro de tetraetilamonio (TEAC);

5 - 0,9 ml de agua destilada.

10 Se elevó la mezcla de reacción hasta la temperatura de 80 °C y se mantuvo agitada durante 15 minutos; se elevó entonces la temperatura hasta 100 °C a lo largo de aproximadamente 15 minutos y se mantuvo la agitación vigorosa durante 15 minutos adicionales. Finalmente se disolvió la mezcla en etanol (10 ml) a una temperatura de aproximadamente 70-75 °C; se eliminaron el etanol y el agua a presión reducida a una temperatura de 70-75 °C. Entonces se disolvió el residuo de nuevo en cloroformo, se añadió tetrahidrofurano y la sal de amonio precipitó y se recuperó mediante filtración junto con el catalizador. Se filtró la fase líquida sobre gel de sílice y se concentró a presión reducida; se obtuvieron 1,4 g de HMF con una pureza del 97,6 % con un rendimiento del 93 %.

15 La fase sólida recuperada que contenía sal de amonio y catalizador se reutilizó posteriormente para realizar la deshidratación de fructosa con el mismo procedimiento. Tras la tercera recirculación, se obtuvieron 1,25 g de HMF (correspondientes a un rendimiento de reacción de aproximadamente el 82 %).

EJEMPLO 7-comparativo

20 Se llevó a cabo la misma reacción del ejemplo 6 sin la adición de un catalizador. Tras la precipitación de la sal de amonio, la fase líquida, que consistía principalmente en cloroformo y THF, contenía una cantidad de HMF correspondiente a un rendimiento de solamente el 5 %.

25 EJEMPLO 8. Deshidratación de fructosa.

Se colocaron los siguientes en un matraz de vidrio de 50 ml:

- 30 - 2,13 g de fructosa;
- 0,2 g de fosfato de titanio Ti(HPO₄)₂;
- 10 g de bromuro de tetraetilamonio (TEAB);
- 35 - 1 g de agua destilada.

Se llevó a cabo la reacción como en el ejemplo 4. Se obtuvo un rendimiento del 80 % de HMF (pureza del 99,6 %).

EJEMPLO 9. Recirculación de la fase sólida.

40 Se colocaron los siguientes en un matraz de vidrio de 50 ml:

- 2 g de fructosa;
- 45 - 0,2 g de catalizador de HPWO/Si₅₀₀ al 10% preparado en el ejemplo 1;
- 10 g de bromuro de tetraetilamonio (TEAB);
- 0,91 ml de agua destilada.

50 Se elevó la mezcla de reacción hasta la temperatura de 80 °C y se mantuvo agitada durante 15 minutos; entonces se elevó la temperatura hasta 100 °C a lo largo de aproximadamente 15 minutos y se mantuvo la agitación vigorosa durante 15 minutos adicionales.

55 Finalmente se añadieron 10 ml de etanol y entonces se eliminó junto con el agua por medio de destilación azeotrópica. Entonces se añadieron 200 ml de acetato de etilo para precipitar la sal de amonio. Se separó la fase orgánica que contenía HMF mediante filtración de la fase sólida.

60 Se añadieron 2 g de fructosa y 0,91 ml de agua a la fase sólida que contenía la sal de amonio y catalizador y se repitió el procedimiento de reacción y extracción descrito anteriormente. Se repitió la recirculación de la fase sólida otras 6 veces con el mismo procedimiento; los resultados (rendimientos de HMF) obtenidos tras cada uso de fase sólida se notifican en la tabla a continuación.

TEAB - HPWO /Si ₅₀₀	Rendimiento de HMF (%)
1ª ronda	95,4
1ª recirculación	93,4

2ª recirculación	89,8
3ª recirculación	80,1
4ª recirculación	75,1
5ª recirculación	74,9
6ª recirculación	74,8
7ª recirculación	74,2

EJEMPLO 10. Deshidratación de fructosa

Se colocaron los siguientes en un matraz de vidrio de 50 ml:

- 5
- 1,97 g de fructosa;
 - 0,2 g de fosfato de zirconio (α -Zr(HPO₄)₂) preparado en el ejemplo 3;
- 10
- 10 g de bromuro de tetraetilamonio (TEAB);
 - 0,91 ml de agua destilada.

Se llevó a cabo la reacción como en el ejemplo 4.

- 15
- Al final de la reacción se trató la mezcla con 50 ml de 2-butanona y se eliminó el agua a vacío. Se añadieron 200 ml de 2-butanona al residuo de reacción para extraer el HMF. Se separó por filtración la disolución orgánica que contenía HMF para separar la sal de amonio y el catalizador como fase sólida y finalmente se eliminó por destilación el disolvente orgánico de la fase líquida. Se obtuvieron 1,22 g de HMF con una pureza del 99 %, correspondientes a un rendimiento del 87,6 %.
- 20

EJEMPLO 11. Hidrólisis y deshidratación de inulina

Se colocaron los siguientes en un matraz de vidrio de 50 ml:

- 25
- 2 g de inulina;
 - 0,33 g de HPWO/Si₅₀₀ al 30 % preparado en el ejemplo 1;
- 30
- 10 g de bromuro de tetraetilamonio (TEAB);
 - 4 ml de agua destilada.

- 35
- Se elevó la mezcla de reacción hasta una temperatura de 80 °C y se agitó durante 15 minutos; se elevó entonces la temperatura hasta 110 °C a lo largo de aproximadamente 120 minutos y se mantuvo la agitación vigorosa durante 120 minutos, eliminando el agua formada mediante la reacción con un flujo de nitrógeno.

- 40
- Al final de la reacción se trató la mezcla con etanol y se eliminó el agua a vacío. Se añadieron 250 ml de acetato de etilo al residuo de reacción para extraer el HMF. Se separó por filtración la disolución orgánica que contenía HMF para separar la sal de amonio y el catalizador y finalmente se eliminó por destilación el disolvente orgánico. Se obtuvieron 1,20 g de HMF (correspondientes a un rendimiento del 66,3 %).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 5-hidroximetilfurfural que comprende las etapas de:
- 5 A) calentar hasta una temperatura de entre 60 y 120 °C durante un tiempo de entre 10 minutos y 12 horas una mezcla que consiste en:
- a) una sal de amonio cuaternario $R_3R'N^+X^-$ en la que:
- 10 - R, que es igual o diferente, representa un grupo alquilo C_1-C_4 ;
- R' representa un grupo alquilo C_1-C_{15} ;
- 15 - X representa un anión seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro o hidróxido;
- b) al menos un catalizador seleccionado de:
- b-i) óxido de titanio (IV) soportado sobre sílice que tiene un área de superficie específica de entre 150 y 900 m^2/g , calcinado a una temperatura de entre 150 y 900°C;
- 20 b-ii) ácido fosfotúngstico, $H_3[P(W_3O_{10})_4]$, soportado sobre sílice que tiene un área de superficie específica de entre 150 y 900 m^2/g , calcinado a una temperatura de entre 150 y 900 °C;
- b-iii) fosfato de zirconio $Zr(HPO_4)_2$;
- 25 b-iv) fosfato de titanio $Ti(HPO_4)_2$;
- c) agua en una cantidad comprendida entre el 1 y el 50 % en peso con respecto a la sal de amonio cuaternario;
- 30 d) uno o más sacáridos seleccionados de monosacáridos que tienen 6 átomos de carbono, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos formados a partir de unidades de monosacárido que tienen 6 átomos de carbono;
- 35 B) añadir a la mezcla de reacción un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos en los que la sal de amonio cuaternario y el catalizador son altamente insolubles y el 5-hidroximetilfurfural es soluble, a una temperatura de entre 15 °C y el punto de ebullición del disolvente orgánico o de la mezcla de disolventes orgánicos, obteniendo la sal de amonio cuaternario y el catalizador como fase sólida, y el disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos y 5-hidroximetilfurfural como fase líquida;
- 40 C) retirar la fase sólida de la fase líquida de la etapa B);
- D) separar el disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos del 5-hidroximetilfurfural mediante destilación.
- 45 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que las fases B) y C) se repiten una o más veces.
3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que los sacáridos se seleccionan de fructosa, glucosa, sacarosa, oligofructosa, inulina y mezclas de las mismas.
- 50 4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X representa cloruro o bromuro.
5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la sal de amonio cuaternario se selecciona de cloruro de tetrametilamonio, cloruro de tetraetilamonio, bromuro de tetraetilamonio o bromuro de tetrabutilamonio.
- 55 6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el catalizador es óxido de titanio (IV), soportado sobre sílice que tiene un área de superficie específica de entre 150 y 900 m^2/g calcinado a una temperatura de entre 150 y 900 °C.
- 60 7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el catalizador es ácido fosfotúngstico, $H_3[P(W_3O_{10})_4]$, soportado sobre sílice que tiene un área de superficie específica de entre 150 y 900 m^2/g calcinado a una temperatura de entre 150 y 900 °C.
- 65 8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el catalizador es fosfato de

zirconio $Zr(HPO_4)_2$.

- 5
9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el catalizador es fosfato de titanio $Ti(HPO_4)_2$.
10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el sacárido se selecciona de monosacáridos y/o disacáridos y la cantidad de agua en la etapa A) está comprendida entre el 5 y el 15 % en peso con respecto a la sal de amonio cuaternario.
- 10 11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el disolvente orgánico de la etapa B) se selecciona de acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isopropilo, 2-butanona, 4-metil-2-pentanona, tetrahidrofurano, cloroformo y mezclas de los mismos.
- 15 12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el tiempo de la etapa A) está comprendido entre 15 minutos y 10 horas.
13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el sacárido se selecciona de monosacáridos y/o disacáridos y el tiempo de la etapa A) está comprendido entre 10 minutos y 2 horas.
- 20 14. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el sacárido se selecciona de oligosacáridos y/o polisacáridos y el tiempo de la etapa A) está comprendido entre 1 hora y 6 horas.
- 25 15. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la razón en peso entre el sacárido y la fase activa de los catalizadores en la etapa A) está comprendido entre 500:1 y 1:1.
16. Uso de una mezcla que comprende:
- a) una sal de amonio cuaternario $R_3R'N^+X^-$, en la que:
- 30 - R, que es igual o diferente, representa un grupo alquilo C_1-C_4 ;
- R' representa un grupo alquilo C_1-C_{15} ;
- 35 - X⁻ representa un anión seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro o hidróxido;
- b) al menos un catalizador seleccionado de:
- 40 b-i) óxido de titanio (IV) soportado sobre sílice que tiene un área de superficie específica de entre 150 y 900 m^2/g , calcinado a una temperatura de entre 150 y 900 °C;
- b-ii) ácido fosfotúngstico $H_3[P(W_3O_{10})_4]$, soportado sobre sílice que tiene un área de superficie específica de entre 150 y 900 m^2/g , calcinado a una temperatura de entre 150 y 900 °C;
- 45 b-iii) fosfato de zirconio $Zr(HPO_4)_2$;
- b-iv) fosfato de titanio $Ti(HPO_4)_2$;
- c) agua en una cantidad de entre el 1 y el 50 % en peso con respecto a la sal de amonio cuaternario;
- 50 para la preparación de 5-hidroximetilfurfural a partir de uno o más sacáridos seleccionados de monosacáridos que tienen 6 átomos de carbono o disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos formados a partir de unidades de monosacárido que tienen 6 átomos de carbono.

Figura 1: Representación esquemática del procedimiento

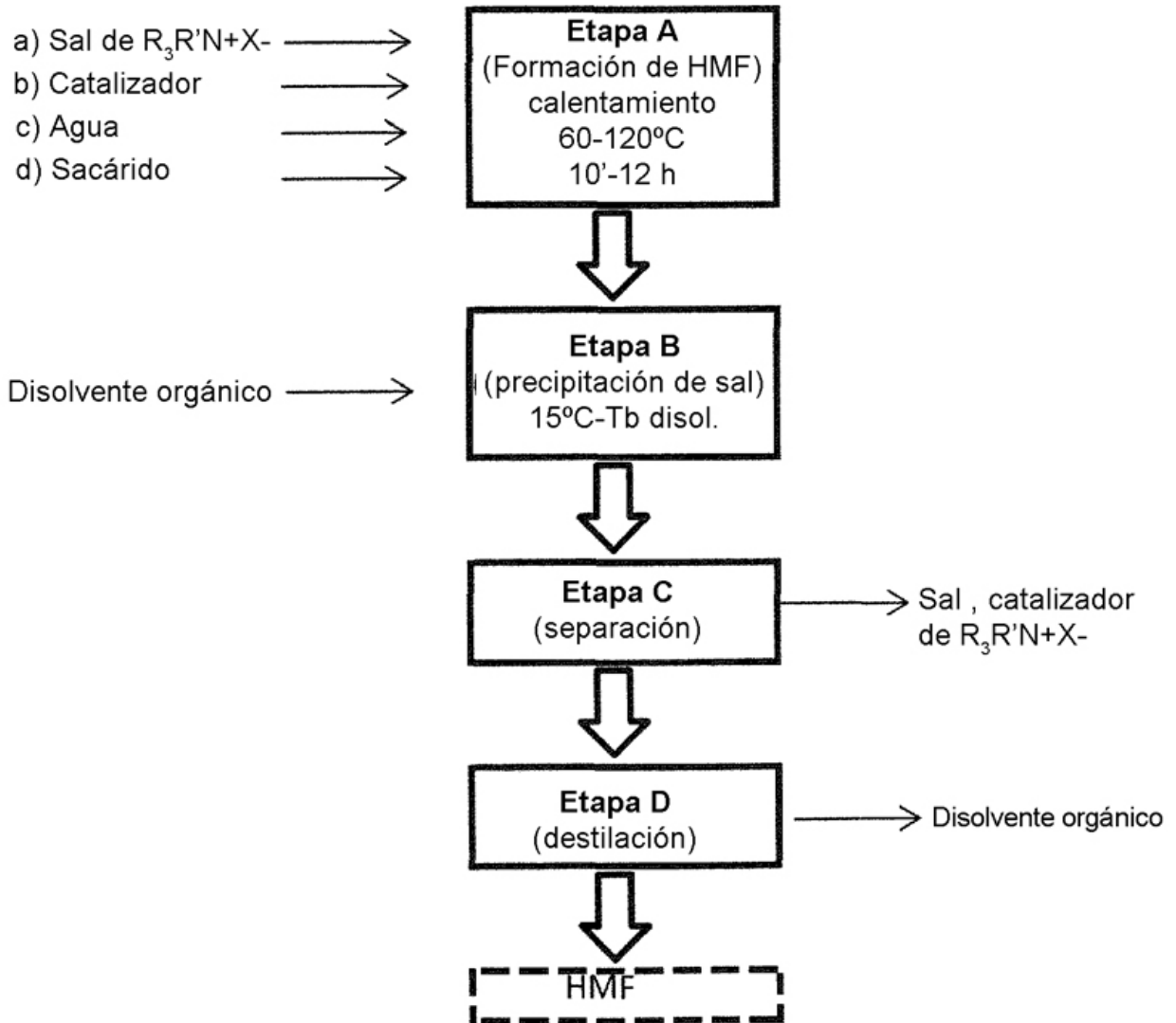


Figura 2: Representación esquemática del procedimiento con la recirculación de sal de amonio/ catalizador y disolvente orgánico.

