

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 739**

51 Int. Cl.:

C12P 7/46 (2006.01)

C07C 55/10 (2006.01)

C07C 51/41 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2009 PCT/EP2009/066238**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.06.2010 WO10063762**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2009 E 09760913 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2370586**

54 Título: **Procedimiento de preparación de una sal de succinato monovalente**

30 Prioridad:

02.12.2008 EP 08170490

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

21.02.2018

73 Titular/es:

**PURAC BIOCHEM BV (100.0%)
Arkelsedijk 46
4206 AC Gorinchem, NL**

72 Inventor/es:

**VAN KRIEKEN, JAN y
VAN BREUGEL, JAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 655 739 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 de preparación de una sal de succinato monovalente

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de sales de succinato monovalentes. La presente invención también se refiere a un procedimiento integrado de fermentación e intercambio de sal para la fabricación de sales de succinato monovalentes.

El ácido succínico, también conocido como ácido butanodioico y ácido etanodicarboxílico, es un compuesto que es adecuado para una variedad de usos. Encuentra aplicación en alimentos, farmacéuticos, cosméticos y como un material de partida para aplicaciones químicas. Por ejemplo, se puede usar como material de partida para la producción de 1,4-butanodiol, tetrahidrofurano y gamma-butilolactona.

10 El ácido succínico puede prepararse mediante la fermentación de carbohidratos por microorganismos. Una característica común para todos los procedimientos de fermentación en los que se fabrica ácido es la necesidad de neutralizar los ácidos excretados por los microorganismos en el procedimiento. Si los ácidos no se neutralizan, el pH del procedimiento de fermentación disminuirá. Cuando el pH cae por debajo de un valor crítico, dependiendo del microorganismo usado en el procedimiento, el procedimiento metabólico del microorganismo se puede dañar y el procedimiento de fermentación se detiene. Por lo tanto, es una práctica común agregar una base durante el procedimiento de fermentación para mantener el pH de la mezcla de fermentación a un valor específico.

20 El documento US 5.168.055 describe un procedimiento para la producción de un succinato en el que un sustrato que contiene carbohidrato se fermenta con un microorganismo productor de succinato y se neutraliza con hidróxido de calcio u óxido de calcio. El succinato de calcio se aísla por filtración y se suspende en agua. Se agrega ácido sulfúrico concentrado para convertir el succinato de calcio en ácido succínico, bajo la formación de sulfato de calcio insoluble.

25 El documento US 5.958.744 describe un procedimiento para la preparación de succinato de diamonio donde se usa ya sea un material en base a iones de amonio para neutralizar el ácido formado en el fermentador, o sustituyendo el catión de amonio por el catión de la sal de succinato usada en el fermentador. En el último caso, se prefieren las bases de metales alcalinos hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. El uso de bases divalentes como el hidróxido de calcio está indicado para crear problemas de solubilidad corriente abajo. Una corriente diluida de succinato de sodio acuoso se somete a un paso de concentración y luego a una reacción con amonio y dióxido de carbono.

30 El documento WO 2008/143015 describe un procedimiento para la producción fermentativa de ácido succínico a través de una solución de succinato de amonio, en el que todos los subproductos pueden reutilizarse en la producción de ácido succínico. El procedimiento comprende los siguientes pasos (1) a (5): (1) un paso de cristalización/fermentación para producir trihidrato de succinato de calcio usando un microorganismo; (2) un paso de transferencia para transferir/cristalizar trihidrato de succinato de calcio a monohidrato de succinato de calcio; (3) un paso de separación de cristales para separar monohidrato de succinato de calcio; (4) un paso de sustitución de sal para convertir monohidrato de succinato de calcio separado en el paso anterior en una solución de succinato de amonio; y (5) un paso de separación sólido/líquido para eliminar un precipitado de carbonato de calcio de la solución de succinato de amonio.

40 El documento US 2007/0015264 describe un procedimiento para producir ácido succínico mediante la adición de un compuesto de magnesio como agente neutralizante. Posteriormente, se lleva a cabo un procedimiento de intercambio de sal en el que el compuesto de ácido de magnesio se convierte en un compuesto de ácido de amonio por reacción con amoníaco o carbonato de amonio.

45 Si bien las referencias anteriores describen un número de compuestos adecuados como agente neutralizante, y un número de maneras en que los materiales resultantes pueden procesarse más, sigue siendo necesario un procedimiento para fabricar compuestos de ácido succínico por fermentación que permita trabajar con soluciones altamente concentradas, que proporciona un alto rendimiento del compuesto deseado sin producir cantidades sustanciales de componentes no reutilizables, y que proporciona el ácido succínico en una forma que permite un procesamiento adicional fácil y eficiente.

La presente invención proporciona dicho procedimiento. Por consiguiente, la presente invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de una sal de succinato monovalente que comprende los pasos de:

- a) fermentar a ácido succínico una fuente de carbohidratos por medio de un microorganismo,
- 50 b) añadir un hidróxido o carbonato de metal alcalinotérreo, siendo el metal alcalinotérreo calcio o magnesio, como agente neutralizante durante la fermentación bajo la formación de un medio acuoso que comprende succinato de calcio o succinato de magnesio,
- c) hacer reaccionar la sal de succinato de metal alcalinotérreo en un medio acuoso con una base de hidróxido o carbonato de sodio o potasio para formar un hidróxido o carbonato de metal alcalinotérreo y una sal de succinato de sodio o potasio,

55

d) separar la sal de succinato de sodio o de potasio del hidróxido o carbonato de metal alcalinotérreo,

e) reciclar el hidróxido o carbonato de metal alcalinotérreo al paso b, en el que el medio que comprende el succinato de metal alcalinotérreo se somete a un paso para eliminar la biomasa del medio antes de efectuar la reacción con la base de hidróxido o carbonato.

5 Se ha encontrado que existe una relación específica entre la naturaleza del metal alcalinotérreo en el succinato y la naturaleza de la base. Tanto para el calcio como para el succinato de magnesio, la base se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio y carbonato de potasio. Más específicamente, cuando la sal de succinato de metal alcalinotérreo es succinato de calcio, se ha encontrado que el uso de estas bases da como resultado la obtención de un rendimiento muy alto, mucho más alto que cuando, por ejemplo, se usa hidróxido de amonio o trietil amina. Cuando la sal de succinato de metal alcalinotérreo es succinato de magnesio, se ha encontrado que el uso de estos compuestos específicos da como resultado la obtención de un rendimiento muy alto, mucho más alto que en el caso, por ejemplo, de hidróxido de amonio, carbonato de amonio o trietilamina. Es de particular interés observar que el carbonato de amonio muestra resultados atractivos cuando se usa en combinación con succinato de calcio, pero no cuando se usa en combinación con succinato de magnesio.

Los altos rendimientos obtenidos en el procedimiento de intercambio de sal de acuerdo con la invención también resultan en la formación de altos rendimientos de carbonato o hidróxido de magnesio o calcio, que pueden reciclarse al paso de fermentación. Esto lo convierte en un procedimiento de bajo desperdicio y amigable con el medio ambiente.

20 El succinato finalmente se obtiene en forma de una sal monovalente. Estas sales monovalentes son particularmente adecuadas para un procesamiento adicional. Las sales monovalentes son sales de succinato de sodio y potasio. Se prefiere especialmente una sal de succinato de sodio.

25 El primer paso en el procedimiento de acuerdo con la invención es fermentar a ácido succínico una fuente de carbohidratos por medio de un microorganismo. La naturaleza de la fuente de carbohidratos usada para el procedimiento de acuerdo con la invención no es crítica, incluso se pueden usar fuentes de carbohidratos relativamente crudas para la fermentación. Ejemplos de fuentes adecuadas de carbohidratos son sacarosa, almidón (licuado) y jarabe de glucosa. Los procedimientos de fermentación de este tipo son conocidos en la técnica y no requieren elucidación adicional aquí.

30 Durante la fermentación, se agrega un hidróxido o carbonato de metal alcalinotérreo, donde el metal alcalinotérreo es calcio o magnesio, como agente neutralizante. Esto da como resultado la formación de un medio acuoso que comprende la correspondiente sal de succinato de metal alcalinotérreo de calcio o magnesio. La cantidad de base añadida se determina por la cantidad de succinato producido y se puede determinar a través del control de pH del medio de fermentación.

35 La presente invención abarca el uso de calcio o el uso de magnesio. Cuando se usa calcio, se puede usar carbonato de calcio o hidróxido de calcio. El carbonato de calcio puede ser preferido porque da como resultado un producto con baja solubilidad. Cuando se usa magnesio, se puede usar carbonato de magnesio o hidróxido de magnesio. Se puede preferir el hidróxido de magnesio porque da como resultado un producto con una baja solubilidad.

El siguiente paso es el intercambio de sal donde la sal de succinato de metal alcalinotérreo se hace reaccionar con una base monovalente.

40 El medio que comprende el succinato de metal alcalinotérreo se somete a un paso para eliminar la biomasa del medio antes de efectuar la reacción con el hidróxido de sodio o potasio o base de carbonato. La eliminación de biomasa se puede efectuar, por ejemplo, mediante separación en el tamaño, por ejemplo, a través de filtración, o mediante separación en densidad. Los procedimientos convencionales incluyen filtración, flotación, sedimentación, centrifugación, floculación y combinaciones de los mismos. Está dentro del alcance de la persona experta determinar un procedimiento apropiado. Otros pasos opcionales de pretratamiento incluyen lavado, filtración, recristalización y concentración, y combinaciones de los mismos.

50 La reacción del succinato de metal alcalinotérreo con la base monovalente tiene lugar en un medio acuoso. El succinato generalmente ya está presente en un medio acuoso cuando sale de la fermentación. El succinato de calcio típicamente estará presente en el medio de fermentación en estado sólido. El succinato de magnesio típicamente estará presente disuelto en el medio de reacción.

55 Dependiendo de la naturaleza de la base monovalente, puede agregarse en forma sólida o disolverse o suspenderse en un medio acuoso. La cantidad de base se determina por consideraciones estequiométricas y de pH. En general, la proporción molar entre la base y el succinato está entre 0,9: 1 y 1,5: 1, más en particular entre 0,95: 1 y 1,3: 1. Bajo algunas condiciones, puede ser preferible usar un excedente de base para obtener una alta conversión. En ese caso, puede preferirse que la proporción molar entre la base y el succinato esté entre 5:1 y 3:1.

- En una realización preferida de acuerdo con la invención, la reacción se lleva a cabo en dos etapas en las que en el primer paso el succinato de metal alcalinotérreo se hace reaccionar con una base monovalente para formar un succinato monovalente, y en un segundo paso se añade una base adicional para asegurar la eliminación de prácticamente todos los iones de metal alcalinotérreo del succinato. Esto es relevante para preparar un producto con un bajo contenido de iones de metal alcalinotérreo. Esto puede ser necesario debido a las especificaciones del producto o ciertos pasos de procesamiento adicionales, como la electrodiálisis de membrana. Se pueden necesitar pasos de purificación adicionales como el intercambio de iones para alcanzar el contenido de metal alcalinotérreo deseado.
- Como se indicó anteriormente, cuando el succinato de metal alcalinotérreo es succinato de calcio, la base se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio y carbonato de potasio. Qué compuesto se prefiere dependerá de si es deseable fabricar succinato de sodio, o succinato de potasio. La fabricación de succinato de sodio puede ser preferida, haciendo preferible el uso de un compuesto de sodio. Dentro del grupo de compuestos de sodio, puede preferirse el carbonato de sodio porque puede dar una conversión más alta. El uso de hidróxidos a veces puede ser de interés por razones económicas.
- Cuando el succinato de metal alcalinotérreo es succinato de magnesio, la base se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio y carbonato de potasio. Se puede preferir el uso de un compuesto de sodio, que da como resultado la fabricación de succinato de sodio. Cuando se pretende una alta conversión, se prefiere el uso de un hidróxido, en particular hidróxido de sodio. Por otro lado, por razones económicas, el uso de carbonato a veces puede ser atractivo.
- La presente invención permite el procesamiento de soluciones concentradas o suspensiones de succinato de metal alcalinotérreo. En particular, las soluciones o suspensiones pueden usarse con una concentración en el intervalo de 4 a 40 % en peso, más en particular en el intervalo de 10 a 25 % en peso. Para el succinato de magnesio, se puede mencionar en particular una concentración en el intervalo de 4 a 25 % en peso, más específicamente en el intervalo de 10 a 25 % en peso. Para el succinato de calcio puede mencionarse en particular una concentración en el intervalo de 4 a 40 % en peso, más específicamente en el intervalo de 10 a 25 % en peso.
- Esto da como resultado soluciones de succinato monovalente de alta concentración, por ejemplo en el intervalo de 4 a 30 % en peso más en particular en el intervalo de 8-30 % en peso.
- Se prefiere que la reacción entre el succinato de metal alcalinotérreo y la base monovalente tenga lugar bajo agitación intensiva. Esto puede hacerse por medio de mezcladores y/o agitadores convencionales, por ejemplo en un reactor de tanque agitado.
- Se puede preferir que la reacción entre el succinato de metal alcalinotérreo y la base tenga lugar a una temperatura entre 20 y 100 °C, más preferiblemente entre 20 y 75 °C.
- En una realización, el procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo preferiblemente de forma continua. En otras realizaciones, el procedimiento se lleva a cabo por lotes o por lotes por alimentación.
- El hidróxido o carbonato de metal alcalinotérreo y la sal de succinato monovalente formados en el procedimiento de acuerdo con la invención se pueden separar fácilmente entre sí. El hidróxido o carbonato de metal alcalinotérreo está en forma sólida, de partículas, mientras que la sal de succinato monovalente se disuelve en el medio acuoso. Por lo tanto, los dos componentes pueden separarse fácilmente mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, filtración o sedimentación.
- Opcionalmente, las partículas de hidróxido o carbonato de metal alcalinotérreo se lavan con agua después de la separación. En el caso de un procedimiento continuo, las partículas se eliminan preferiblemente de forma continua del medio de reacción. En el caso de un procedimiento por lotes, puede preferirse que las partículas se eliminen del medio de reacción directamente después de la formación o tan pronto como sea técnicamente posible.
- El hidróxido o carbonato de metal alcalinotérreo se recicla al paso de fermentación.
- Si así se desea, el medio acuoso que contiene la sal de succinato monovalente puede someterse a uno o más pasos de purificación/modificación adicionales, tales como tratamiento con carbono activado, extracción, electrodiálisis, etc. Estos pasos de purificación son conocidos en la técnica y no necesitan más elucidación aquí. El producto del procedimiento de acuerdo con la invención puede someterse muy adecuadamente a un paso de modificación en el que, por ejemplo, la sal de succinato se convierte en ácido succínico. Esto da como resultado que se forme un ácido succínico de muy alta pureza. Dicha conversión puede realizarse de maneras conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante electrodiálisis bipolar o adición de un ácido mineral fuerte. La sal de succinato monovalente también se puede convertir en otras sales de succinato o en ésteres de succinato como dimetil o dibutil succinato.
- En lo anterior, se ha descrito el procedimiento integrado de fermentación e intercambio de sal de acuerdo con la invención.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, sin estar limitados a los mismos ni por los mismos.

Ejemplo

5 Preparación de materiales de partida:

Para la preparación de succinato de magnesio en un medio acuoso (solución), se disolvieron 80,0 gramos de ácido succínico en 1.000,0 gramos de agua. Después de calentar a 50°C, se añadió una cantidad estequiométrica de óxido de magnesio sólido (27,3 g). Para asegurarse de que todo el ácido succínico reaccionaría, se añadió un pequeño excedente (2,3 g) de MgO. Finalmente, la mezcla se filtró sobre un embudo Büchner, equipado con un papel de filtro. Se recogió el filtrado, que es una solución al 9,4 % (p/p) de succinato de magnesio.

El succinato de calcio en un medio acuoso (suspensión) se preparó de manera análoga dejando reaccionar ácido succínico (80,0 g + 4,2 g de exceso en 1.000,1 g de agua) con hidróxido de calcio sólido (50,6 g). Después de la filtración y lavado con aprox. 800 ml de agua desmineralizada, el residuo (succinato de calcio) se recogió y se secó en una estufa de desecación durante 18 horas a 80 °C. El succinato de calcio se suspendió luego en agua.

15 El ligero excedente de reactivos en ambas reacciones se aplicó con el fin de obtener succinatos con una cantidad mínima de impurezas.

Experimentos:

El succinato de magnesio y el succinato de calcio se hicieron reaccionar con diversas bases para investigar la efectividad del procedimiento de acuerdo con la invención.

20 Se usaron las siguientes bases:

- hidróxido de sodio [NaOH] (de acuerdo con la invención)
- carbonato de sodio [Na₂CO₃] (según la invención)
- carbonato de amonio [(NH₄)₂CO₃] comparativo)
- hidróxido de amonio [NH₄OH] (comparativo)

25 • trietilamina [N(CH₂CH₃)₃] (comparativo)

Las reacciones se llevaron a cabo en vasos de precipitados o matraces Erlenmeyer de 500 ml que contenían 100 ml de succinato de Mg o succinato de Ca al 10 % en peso en medio acuoso. Se añadieron carbonato de sodio y carbonato de amonio en forma sólida en cantidades estequiométricas. Se añadieron amoniaco, NaOH y trietilamina en forma de solutos, también en cantidades estequiométricas. Las mezclas de reacción se agitaron usando una barra de agitación y un agitador magnético.

30

Tabla 1

Exp.	Reacción	m(Mg/Ca-Succ.) [g]	Base [g]
1	MgSucc + NH ₄ OH	99,7	9,2
2	MgSucc + NaOH	100,0	10,8 (+ 89,4 H ₂ O)
3	MgSucc + Et ₃ N	100,0	13,5 (+ 86,7 H ₂ O)
4	MgSucc + Na ₂ CO ₃	99,9	7,2
5	MgSucc + (NH ₄) ₂ CO ₃	99,6	6,5
6	CaSucc + NH ₄ OH	10,0 + 89,8 H ₂ O	8,8
7	CaSucc + NaOH	10,0 + 90,1 H ₂ O	10,5
8	CaSucc + Et ₃ N	9,9 + 90,3 H ₂ O	12,9
9	CaSucc + Na ₂ CO ₃	10,0 + 90,1 H ₂ O	6,8
10	CaSucc + (NH ₄) ₂ CO ₃	10,0 + 90,1 H ₂ O	6,1

Las mezclas se dejaron reaccionar durante 1 hora.

De cada mezcla de reacción, se tomaron muestras de 25 ml. Éstas se centrifugaron, después de lo cual se determinaron analíticamente Mg (o Ca) y succinato. Los datos analíticos y la concentración inicial de Mg_2+ o succinato se usaron para el cálculo de la conversión de succinato de Mg o succinato de Ca a Na-, NH_4 - o succinato de trietil-amina. Los resultados se dan en la Tabla 2.

5

Tabla 2

Experimento	pH	Mg/Ca [ppm]	Succinato [% en peso]	Conversión [%]
1: MgSucc + NH_4OH (comparativo)	9,6	8.415	6,9	43,0
2: MgSucc + NaOH (de la invención)	12,4	12	4,0	99,8
3: MgSucc + Et_3N (comparativo)	9,6	3.480	3,9	56,6
4: MgSucc + Na_2CO_3 (de la invención)	10,5	880	7,7	94,1
5: MgSucc + $(NH_4)_2CO_3$ (comparativo)	7,8	9.487	7,5	37,4
6: CaSucc + NH_4OH (comparativo)	11,1	3.489	1,0	12,7
7: CaSucc + NaOH (de la invención)	13,0	281	6,5	95,4
8: CaSucc + Et_3N (comparativo)	10,9	3.297	1,0	13,3
9: CaSucc + Na_2CO_3 (de la invención)	10,5	19	7,0	99,3
10: CaSucc + $(NH_4)_2CO_3$	8,0	829	7,0	98,7

Como se puede ver en la Tabla 2, cuando se usa hidróxido de sodio, se obtiene una conversión de más del 90 % tanto para el succinato de magnesio como para el succinato de calcio. Lo mismo aplica cuando se usa carbonato de sodio. Para el carbonato de amonio se debe tener en cuenta que mientras que para el succinato de calcio se obtiene una conversión del 98,7 %, la conversión de succinato de magnesio es solo del 37,4 %.

10

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de una sal de succinato de sodio o potasio que comprende los pasos de:
 - a) fermentar a ácido succínico una fuente de carbohidratos por medio de un microorganismo,
 - 5 b) añadir un hidróxido o carbonato de metal alcalinotérreo, siendo el metal alcalinotérreo calcio o magnesio, como agente neutralizante durante la fermentación bajo la formación de un medio acuoso que comprende succinato de calcio o succinato de magnesio,
 - c) hacer reaccionar la sal de succinato de metal alcalinotérreo en un medio acuoso con una base de hidróxido o carbonato de sodio o potasio para formar un hidróxido o carbonato de metal alcalinotérreo y una sal de succinato de sodio o potasio,
 - 10 d) separar la sal de succinato de sodio o de potasio del hidróxido o carbonato de metal alcalinotérreo,
 - e) reciclar el hidróxido o carbonato de metal alcalinotérreo al paso b, en el que el medio que comprende el succinato de metal alcalinotérreo se somete a un paso para eliminar la biomasa del medio antes de efectuar la reacción con la base de hidróxido o carbonato.
- 15 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal de succinato de metal alcalinotérreo se hace reaccionar con una base de hidróxido o carbonato de sodio.
3. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la concentración del succinato de metal alcalinotérreo en el medio acuoso está entre 4 y 40 % en peso.
4. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el carbonato o hidróxido de metal alcalinotérreo se separa de la sal de succinato de sodio o potasio por filtración.
- 20 5. Un procedimiento de preparación de ácido succínico o un éster de succinato que comprende preparar una sal de succinato de sodio o potasio de acuerdo con el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes y convertir la sal de succinato monovalente en ácido succínico o éster de succinato.