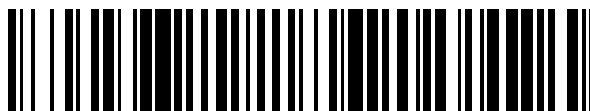


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 352**

51 Int. Cl.:

**C07C 69/003** (2006.01)

**C07C 67/00** (2006.01)

**A61K 8/37** (2006.01)

**A61K 9/52** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.05.2013 PCT/CN2013/076182**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2013 WO13174298**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2013 E 13794348 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 2857381**

54 Título: **Método para preparar selectivamente mono-, y di-ésteres de eritritol y ácido graso**

30 Prioridad:

**25.05.2012 CN 201210168150**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.02.2019**

73 Titular/es:

**WILMAR (SHANGHAI) BIOTECHNOLOGY  
RESEARCH & DEVELOPMENT CENTER CO.,  
LTD. (100.0%)  
A Area, No 118 Gaodong Road Gaodong  
Industrial Park Pudong New District  
Shanghai 200137, CN**

72 Inventor/es:

**MA, ZONGHUI;  
ZHENG, YAN;  
YANG, TIANKUI y  
XU, XUEBING**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 702 352 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

Método para preparar selectivamente mono-, y di-ésteres de eritritol y ácido graso

Campo técnico

5 La invención se relaciona con la reacción de esterificación. Más particularmente, la invención se relaciona con un método para la preparación selectiva de mono- y di-ésteres de ácidos grasos y eritritol.

Antecedentes de la técnica

10 En los últimos años, a medida que aumenta el nivel de vida de las personas, tienen una creciente demanda de color, aroma y sabor de los alimentos. El buen olor es una de las características de los alimentos. Sin embargo, el olor de algunos alimentos no puede durar mucho tiempo. Por lo tanto, la fragancia o el sabor deben incorporarse en el curso del procesamiento de alimentos para aumentar el aroma de los alimentos. No obstante, la fragancia y el sabor obtenidos por extracción y refinación a menudo tienen desventajas como la fácil evaporación, mala capacidad de almacenamiento, etc. En alusión a este problema, si la fragancia y el sabor son microcapsulados, se pueden lograr las siguientes ventajas: salubridad, economía, estabilidad de rendimiento, aroma uniforme, buena capacidad de almacenamiento, uso conveniente, etc. En los Estados Unidos, el sabor en polvo hecho por la tecnología de microcapsulación cuenta para más del 50% de la fragancia alimentaria. El sabor en polvo ahora se usa ampliamente en pasteles, bebidas sólidas, sopas sólidas, comidas rápidas y alimentos de ocio, como productos horneados, productos de confitería, sopas en polvo y similares. Particularmente para el horneado que se produce en un entorno de alta temperatura, que tiende a dañar o evaporar el sabor, la microcapsulación puede reducir la pérdida de sabor en gran medida.

20 Sin embargo, el rendimiento de estos productos de fragancia microcapsulados aún no puede satisfacer plenamente los requisitos de las personas. Por ejemplo, Ding Lizhong, et al. elaboraron el mecanismo de liberación de una microcápsula en "Development of Research on Microcapsulation of Food Flavor", publicado en China Condiment, No. 2, pp. 90-95, 2009. En el procesamiento de alimentos horneados, el sabor experimenta una alta temperatura por encima de 80°C. Un material de pared liposoluble convencional, un éster de glicerina, se funde prematuramente durante el horneado debido a su bajo punto de fusión (generalmente por debajo de 60°C), lo que lleva a la liberación del sabor incrustado. Como tal, la pérdida de sabor todavía es notable, a pesar de que su liberación está algo retardada por la pared de la microcápsula. La investigación y el desarrollo continúan en un intento de encontrar materiales de pared para microcápsulas para obtener un rendimiento ideal de liberación lenta.

30 Los mono- y di-ésteres de ácido graso de alta pureza de eritritol son buenos materiales de pared para microcápsulas, porque tienen puntos de fusión relativamente altos (aproximadamente 80°C) y, por lo tanto, pueden lograr una mejor protección y liberación lenta del sabor incrustado en ellos. La preparación de estos dos compuestos mediante biocatálisis es conocida en la técnica. Por ejemplo, Junkui Piao, et al., divulgaron en particular la síntesis de  $\alpha$ -monooleato de eritritol y 1,4-dioleato de eritritol por catálisis enzimática en un artículo titulado "Synthesis of Mono- and Di-oleoyl Erythritols through Immobilizedlipase- catalyzed Condensation of Erythritol and Oleic Acid in Acetone" y publicado en el Biochemical Engineering Journal, vol. 14, No. 2, pp. 79-84, mayo de 2003. Hasta la fecha, la preparación de productos de mono- y di-éster de alta pureza de eritritol mediante un proceso de esterificación química en lugar de catálisis enzimática no se ha divulgado en ninguna referencia en la técnica. Por ejemplo, la Solicitud de Patente China CN1649664A mencionó el uso de ésteres de ácidos grasos o poliésteres de eritritol en aplicaciones tales como cosméticos, etc., en la que se usó cloruro de estaño como catalizador, y diéster, triéster y tetraéster en los productos resultantes tuvieron proporciones similares. Ésta mezcla de mono- a tetraésteres tiene un punto de fusión significativamente reducido y no tiene ventajas comparativas notables sobre los ésteres de glicerina convencionales. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar un nuevo proceso para la preparación de mono- y di-ésteres de eritritol de alta pureza, que puedan realizar una alta selectividad del producto así como un proceso simplificado y un coste reducido.

45 El documento WO 2007/022092 A1 divulga la preparación de ésteres de ácidos grasos.

Resumen

50 En respuesta a la necesidad técnica en la técnica como se describe anteriormente, en un aspecto de la invención, se proporciona un método para preparar monoéster de ácido graso y  $\beta$ -eritritol, que comprende: someter un ácido graso y eritritol a una reacción de esterificación en la presencia de un catalizador ácido, un portador de agua y un catalizador de transferencia de fase opcional, en el que la proporción molar del ácido graso a eritritol es 1: 2 a 1: 3, y la temperatura de la reacción de esterificación es 80-100°C. "Opcional" significa ausencia o presencia.

En una realización preferida de la invención, el ácido graso usado es un ácido graso lineal o ramificado, saturado o insaturado C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>.

55 En otra realización preferida de la invención, el catalizador ácido usado se selecciona de ácidos inorgánicos, ácidos organosulfónicos, ácidos sólidos, superácidos sólidos, resinas de intercambio iónico y combinaciones de los mismos.

En otra realización preferida de la invención, el catalizador de transferencia de fase usado se selecciona de poliéteres, sales de amonio cuaternario o combinaciones de los mismos.

5 En un segundo aspecto de la invención, se proporciona un método para preparar diéster de ácido graso de y 2,3-eritritol, que comprende: someter un ácido graso y eritritol a una reacción de esterificación en la presencia de un catalizador ácido y un portador de agua, en el que la proporción molar del ácido graso a eritritol es 2:1 a 3:1, y la temperatura de la reacción de esterificación es 120-160°C.

En otra realización preferida de la invención, el ácido graso usado es un ácido graso lineal o ramificado, saturado o insaturado C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>.

10 En otra realización preferida de la invención, el catalizador ácido usado se selecciona de ácidos inorgánicos, ácidos organosulfónicos, ácidos sólidos, superácidos sólidos, resinas de intercambio iónico y combinaciones de los mismos.

Descripción del dibujo

La Fig. 1 muestra la tensión superficial vs. las curvas de concentración de β-monooleato de eritritol preparadas de acuerdo con el método de la invención.

Descripción detallada de la invención

15 A menos que se especifique lo contrario, todos los porcentajes y proporciones en esta divulgación se basan en la masa. Además, todos los intervalos numéricos descritos aquí incluyen valores de punto final, y los límites superior e inferior de los intervalos divulgados pueden combinarse entre sí de manera opcional para formar nuevos intervalos numéricos. Por ejemplo, si se divulga que el porcentaje de masa de un componente es 10-30% en masa, preferiblemente 15-25% en masa, más preferiblemente 20-23% en masa, entonces los siguientes intervalos numéricos se divulgan de manera equivalente al mismo tiempo: 10-15% en masa, 10-25% en masa, 10-20% en masa, 10-23% en masa, 15-30% en masa, 15-20% en masa, 15-23% en masa, 20-25% en masa, masa 23-25 %.

20 De acuerdo con la invención, pueden prepararse el monoéster de ácido graso y β-eritritol y el diéster de ácido graso y 2,3-eritritol se con alta selectividad controlando cuidadosamente las proporciones de materia prima, las concentraciones de los componentes en el sistema de reacción, el tipo y la cantidad de catalizador, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción. Como se usa aquí, "selectividad" se refiere al porcentaje molar de un éster de ácido graso particular producido con base en los moles totales del eritritol que sufre la reacción de esterificación. En una realización del método de preparación de monoéster de ácido graso y β-eritritol de acuerdo con la invención, la selectividad del producto de monoéster de ácido graso y β-eritritol es igual o superior al 90%. En una realización del método para preparar diéster de ácido graso de 2,3-eritritol de acuerdo con la invención, la selectividad del producto de diéster de ácido graso y 2,3-eritritol es igual o superior al 90%.

25 En una realización de la invención, el monoéster de ácido graso y β-eritritol o el diéster de ácido graso y 2,3-eritritol se prepara utilizando ácidos grasos lineales o ramificados, saturados o insaturados C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>. En la invención, el término "ácido graso" incluye ácido graso y aceite graso como se define generalmente. Por ejemplo, un ácido graso de cadena larga descubierto en grasas y aceites naturales comprende un compuesto que tiene una cadena alifática lineal o ramificada y uno o más grupos ácidos tales como grupo carboxilato, grupo sulfonato, grupo fosfato, grupo fosfonato, etc. El "compuesto ácido" puede ser "esterificado" o reaccionar con un grupo hidroxilo en un poliol para formar un enlace químico similar. El ácido graso puede derivarse de un ácido graso o aceite natural o sintético adecuado, que puede ser saturado o insaturado, o puede ser un ácido graso lineal o ramificado, y puede comprender opcionalmente un isómero posicional o geométrico. Una variedad de ácidos grasos o aceites están disponibles comercialmente, o pueden prepararse o separarse fácilmente usando los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. El ácido graso es preferiblemente un ácido graso lineal. Los ejemplos de un ácido graso adecuado incluyen aquellos seleccionados entre ácido octanoico, ácido decanoico, ácido mirístico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido behénico y mezclas de los mismos. Se prefieren más el ácido palmítico, el ácido octanoico, el ácido behénico, el ácido oleico y mezclas de los mismos. Correspondientemente, el término "ácido graso C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>" se refiere a un ácido graso que comprende 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 o 22 átomos de carbono.

30 En una realización de la invención, en cuanto al método de preparación de monoéster de ácido graso de β-eritritol, la proporción molar del ácido graso a eritritol es de 1:2 a 1:3; la temperatura de esterificación es 80-100°C, preferiblemente 90-100°C; y el tiempo de esterificación es de 6 a 10 horas, preferiblemente de 7 a 9 horas, más preferiblemente de 8 horas. En una realización de la invención, en cuanto al método de preparación de diéster de ácido graso y 2,3-eritritol, la proporción molar del ácido graso a eritritol es 2:1 a 3:1; la temperatura de esterificación es de 120-160°C, preferiblemente de 120-140°C; y el tiempo de esterificación es 20-26 horas, preferiblemente 22-25 horas, más preferiblemente 24 horas.

35 En la invención, un "catalizador ácido" se refiere a una sustancia capaz de proporcionar un protón como se define por Bronsted, o una sustancia capaz de formar un enlace covalente con un átomo, molécula o ion que tiene un par de electrones no compartidos como se define por Lewis. El catalizador ácido utilizado en la invención puede seleccionarse entre ácidos inorgánicos, ácidos organosulfónicos, ácidos sólidos, superácidos sólidos, resinas de

intercambio iónico y combinaciones de los mismos. Los ácidos inorgánicos pueden seleccionarse entre ácido sulfúrico, ácido bórico, ácido fosfórico, sales ácidas de ácido clorhídrico, bisulfatos; los ácidos organosulfónicos pueden seleccionarse de ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfanílico; los ácidos sólidos se pueden seleccionar de MCM-41; los superácidos sólidos pueden seleccionarse de superácidos sólidos de tipo s-/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; y las resinas de intercambio iónico pueden seleccionarse de NKC-9 y Amberlyst 15. El catalizador ácido es preferiblemente ácido p-toluenosulfónico, superácido sólido del tipo s-/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, NKC-9, ácido sulfúrico, o una mezcla de los mismos.

En la invención, el término "catalizador de transferencia de fase" se refiere a una sustancia que está al menos parcialmente presente en una primera fase (generalmente fase orgánica), o humedecida por la primera fase, y es capaz de promover la reacción entre un reactivo en la primera fase y otro reactivo transferido desde una segunda fase (generalmente una fase acuosa, pero en algunos casos es sólida) a la primera fase. Después de la reacción, el catalizador de transferencia de fase se libera para transferir el reactivo adicionalmente. E.V. Dehmlow revisó los catalizadores de transferencia de fase en *Angewante Chemie* (versión internacional), 13 (3), 170 (1974). Véase Jozef Dockx, *Synthesis* (1973), 441-456 y C.M. Starks, *JACS.*, (93)1, 195-199, 13 de enero de 1971 para otras revisiones relacionadas. Un catalizador de transferencia de fase adecuado es preferiblemente una sal de amonio cuaternario o un poliéter que comprende un grupo orgánico voluminoso para facilitar su disolución en una fase orgánica, en el que el grupo orgánico voluminoso es generalmente un grupo alquilo o arilalquilo. Un catalizador de transferencia de fase preferido es un tetraalquilo o arilalquilo (por ejemplo, bencil)trialquil amonio o poliéter, en el que el número de átomos de carbono unidos a cada átomo de nitrógeno o átomo de fósforo es de 10 a 70, más preferiblemente de 16 a 40. En el sistema de reacción de la invención, se puede usar opcionalmente un catalizador de transferencia de fase para facilitar la transferencia de un reactivo entre una fase hidrófoba y una fase hidrofílica para promover la reacción. En una realización de la invención, en cuanto al método de preparación de monoéster de ácido graso y β-eritritol, el catalizador de transferencia de fase usado en el mismo se selecciona entre poliéteres y sales de amonio cuaternario. Los poliéteres se seleccionan preferiblemente de polietilén glicol y dialquil éteres de polietilén glicol; y las sales de amonio cuaternario se seleccionan preferiblemente de bromuro de tetrabutil amonio, cloruro de tetrabutil amonio, cloruro de dodecil trimetil amonio, cloruro de tetradecil trimetil amonio y bromuro de hexadecil trimetil amonio.

Como la reacción de esterificación en la invención es reversible, la adición de un portador de agua puede ayudar a que la reacción avance en una dirección hacia adelante para generar un éster. El término "portador de agua" se refiere a una sustancia capaz de eliminar el agua generada por una reacción de un sistema de reacción. Puede formar un azeótropo binario o ternario con agua o uno de los reactivos, de manera que el agua pueda ser llevada fuera del sistema de reacción a tiempo. En consecuencia, el equilibrio termodinámico se rompe, y la reacción avanza hacia la formación de un éster. Por ejemplo, de acuerdo con el método de preparación de los mono- y di-ésteres, el portador de agua se selecciona de ciclohexano, tolueno y xileno. En otra realización preferida, el portador de agua es preferiblemente ciclohexano para la preparación de monoéster de ácido graso y β-eritritol. En otra realización preferida, el portador de agua es preferiblemente tolueno o xileno en el método de preparación de diéster de ácido graso y 2,3-eritritol.

En cuanto al método de preparación de monoéster de ácido graso y β-eritritol, la cantidad de catalizador ácido utilizada es 1-20% en peso, preferiblemente del 7-12% en peso, más preferiblemente del 1-5% en peso, con base en el peso total del ácido graso y eritritol utilizado para la reacción de esterificación. En cuanto al método de preparación del diéster de ácido graso y 2,3-eritritol, la cantidad del catalizador ácido utilizado es del 1 al 10% en peso, con base en el peso total del ácido graso y el eritritol usado para la reacción de esterificación.

Las realizaciones preferidas de la invención se ilustrarán con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos específicos con el fin que la invención se entienda de manera más profunda y precisa. Sin embargo, debe observarse que los siguientes ejemplos específicos solo están destinados a ilustración, no para limitar de ninguna manera el alcance de la protección de la invención, que se define solo por las reivindicaciones.

### Ejemplos

En primer lugar, se ilustrará la preparación selectiva de monoéster de ácido graso y β-eritritol con referencia a los siguientes Ejemplos 1-6.

#### Ejemplo 1 Preparación de β-monopalmitato de eritritol

Se añadieron 105 g (0,41 mol) de ácido palmítico y 150 g (1.23 mol) de eritritol en un matraz de tres bocas de 2 litros que estaba equipado con un agitador, un condensador y un embudo de adición. A este matraz se le añadió 1 L de ciclohexano como un portador de agua, seguido de la adición de un catalizador de transferencia de fase de bromuro de hexadecil trimetil amonio (7.65 g, 3% en peso) y un catalizador de reacción de ácido p toluenosulfónico (5.1 g, 2% en peso). Se usó un dispositivo de baño de aceite para calentar la mezcla a 94 ± 2°C y someterla a reflujo a esta temperatura durante 6 horas. Dado que el punto de fusión del eritritol es 122 °C, cuando finalizó la reacción, se pudo observar el eritritol sin reaccionar en forma sólida en el sistema de reacción. El eritritol no reaccionado se filtró cuando todavía estaba caliente. Posteriormente, el sistema de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se mantuvo en reposo durante 2 horas. Una porción del producto se obtuvo en forma sólida por filtración. El filtrado se secó por evaporación rotatoria y el producto resultante se combinó con el sólido obtenido previamente por filtración.

Se obtuvo un producto sólido de 80 g en total después del lavado con una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y éter de petróleo en secuencia, se realizó la caracterización de  $^1\text{H}$  RMN de una solución del producto en  $\text{CDCl}_3$  utilizando un espectrómetro de resonancia magnética nuclear Bruker-400 disponible en Bruker, Suiza, y los resultados son los siguientes:  $\delta$  0.88 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz), 1.25 (24H, m), 1.64 (2H, m), 2.39 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 3.71 (1H, dd,  $J = 5.6$  Hz), 3.81 (1H, dd,  $J = 4$  Hz), 3.97 (1H, dd,  $J = 5.6$  Hz), 4.07 (1H, dd,  $J = 5.6$  Hz), 4.45 (1H, m), 5.14 (1H, m). Los datos de RMN anteriores muestran que el producto obtenido fue un monoéster generado por esterificación del grupo hidroxilo en la posición  $\beta$  del eritritol, es decir,  $\beta$ -monopalmitato de eritritol. Como se caracterizó utilizando Agilent 1200 HPLC (utilizando un detector ELSD) disponible en Agilent Co., EE. UU., la pureza del  $\beta$ -monopalmitato de eritritol en el producto fue del 91%.

En los siguientes ejemplos, se usaron dispositivos de reacción similares, y se utilizaron los mismos instrumentos y procedimientos para el análisis cualitativo y cuantitativo de los productos.

#### Ejemplo 2 Preparación de $\beta$ -monopalmitato de eritritol

Se añadieron 10.5 g (0.041 mol) de ácido palmítico y 15 g (0.123 mol) de eritritol en un matraz de tres bocas de 500 mL que estaba equipado con un agitador, un condensador y un embudo de adición. A este matraz se agregaron 200 mL de ciclohexano como portador de agua, seguido de la adición de un catalizador de reacción NKC-9 (resina catalítica de hidrógeno seco NKC-9, disponible en Nanda Resin Plant) (5 g, 20% en peso). La mezcla se sometió a reflujo a  $85 \pm 2$  °C durante 10 horas. Cuando terminó la reacción, el sistema de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se mantuvo durante 2 horas. El catalizador y el eritritol excesivo se separaron por filtración, y se obtuvieron 5 g de producto después del secado por evaporación rotatoria. El producto fue  $\beta$ -monopalmitato de eritritol según se caracterizó por  $^1\text{H}$  RMN, y la pureza fue del 93% según se caracterizó por HPLC.

#### Ejemplo 3 Preparación de $\beta$ -monopalmitato de eritritol

Se agregaron 10.5 g (0.041 mol) de ácido palmítico y 15 g (0.123 mol) de eritritol en un matraz de tres bocas de 500 mL que estaba equipado con un agitador, un condensador y un embudo de adición. A este matraz se le agregaron 200 mL de ciclohexano como portador de agua, seguido de la adición de un catalizador de transferencia de fase de dialquil éter de polietilén glicol (2.6 g, 10% en peso) y un catalizador de reacción superácido sólido de tipo s-/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$  (disponible en Xiamen Xindakang Inorgánico Material Co., Ltd) (1.28 g, 5% en peso). La mezcla se sometió a reflujo a  $88 \pm 2$  °C durante 8 horas. Cuando terminó la reacción, el sistema de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y reposar durante 2 horas. El catalizador y el eritritol excesivo se separaron por filtración, y se obtuvieron 8 g de producto después del secado por evaporación rotatoria. El producto fue  $\beta$ -monopalmitato de eritritol según se caracterizó por  $^1\text{H}$  RMN, y la pureza fue del 91% según se caracterizó por HPLC.

#### Ejemplo 4 Preparación de $\beta$ -monooleato de eritritol

Se añadieron 14.4 g (0.1 mol) de ácido octanoico y 24.4 g (0.2 mol) de eritritol en un matraz de tres bocas de 500 mL que estaba equipado con un agitador, un condensador y un embudo de adición. A este matraz se le agregaron 200 mL de ciclohexano como portador de agua, seguido de la adición de un catalizador de transferencia de fase de polietilén glicol (disponible en Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd) (1.17 g, 3% en peso) y un catalizador de reacción de ácido fosfórico (0.4 g, 1% en peso). La mezcla se sometió a reflujo a  $96 \pm 2$  °C durante 9 horas. Cuando terminó la reacción, el sistema de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se mantuvo durante 2 horas. El catalizador y el eritritol en exceso se separaron por filtración y se obtuvo 10 g de producto después del secado por evaporación rotatoria. El producto fue  $\beta$ -monooleato de eritritol según se caracterizó por  $^1\text{H}$  RMN, y la pureza fue del 92% según se caracterizó por HPLC.

#### Ejemplo 5 Preparación de $\beta$ -monooleato de eritritol

Se añadieron 50 g (0.18 mol) de ácido oleico y 65 g (0.54 mol) de eritritol a un matraz de tres bocas de 1 L que estaba equipado con un agitador, un condensador y un embudo de adición. A este matraz se añadieron 500 mL de ciclohexano como solvente de reflujo, seguido de la adición de un catalizador de transferencia de fase de bromuro de tetrametil amonio (4.6 g, 4% en peso) y un ácido p-toluenosulfónico de catalizador de reacción (3.45 g, 3% en peso). La mezcla se sometió a reflujo a  $98 \pm 2$  °C durante 8 horas. El eritritol no reaccionado se filtró cuando todavía estaba caliente. Después de enfriar y dejar reposar durante 2 horas, el producto sólido precipitado se recogió por filtración. La fase líquida se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y éter de petróleo en secuencia, y se obtuvo un producto sólido después de la evaporación rotatoria. Este producto sólido se combinó con el producto sólido obtenido previamente por filtración, dando un total de 30 g de producto sólido. Una solución del producto en  $\text{CDCl}_3$  se caracterizó por  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz), y los resultados son los siguientes:  $\delta$  0.88 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz), 1.29 (20H, m), 1.64 (2H, m), 2.1 (4H, m), 2.37 (2H, m), 3.66 (1H, m), 3.81 (2H, m), 3.89 (1H, m), 5.13 (2H, m), 5.35 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz). Los datos de RMN anteriores muestran que el producto obtenido fue un monoéster generado por esterificación del grupo hidroxilo en la posición  $\beta$  del eritritol, es decir,  $\beta$ -monooleato de eritritol. La HPLC determinó que la pureza era del 92%.

#### Ejemplo 6 Preparación de $\beta$ -monobehenato de eritritol

Se añadieron 34 g (0.1 mol) de ácido behénico y 36.6 g (0.3 mol) de eritritol en un matraz de tres bocas de 1 L que estaba equipado con un agitador, un condensador y un embudo de adición. A este matraz se le añadieron 500 mL de ciclohexano como portador de agua, seguido de la adición de un catalizador de transferencia de fase cloruro de dodecil trimetil amonio (2.1 g, 3% en peso) y un catalizador de reacción de ácido sulfanílico (1.4 g, 2% en peso). La mezcla se sometió a reflujo a  $94 \pm 2$  °C durante 8 horas. Después de enfriar y dejar en reposo, el catalizador y el eritritol excesivo se separaron por filtración y se obtuvieron 20 g de producto después del secado por evaporación rotatoria. El producto fue  $\beta$ -monobehenato de eritritol como se caracteriza por  $^1\text{H}$  RMN, y la pureza fue del 93% como se caracteriza por HPLC.

#### **Ejemplo 7 Concentración de micelas críticas (CMC) de eritritol $\beta$ -monooleato medida por el método de tensión superficial**

Con el fin de demostrar la diferencia en las propiedades entre el monoéster de ácido graso y  $\beta$ -eritritol preparado de acuerdo con la invención y el monoéster de ácido graso y  $\alpha$ -eritritol preparado de acuerdo con la técnica anterior, se midió la concentración de micelas crítica de una solución acuosa del producto preparado en el Ejemplo 5 mediante un método de tensión superficial. El procedimiento específico fue el siguiente: El  $\beta$ -monooleato de eritritol preparado en el Ejemplo 5 se disolvió en agua para formular una solución madre de  $10^{-3}$  mol/L que luego se diluyó gradualmente con agua para obtener una serie de soluciones acuosas en el intervalo de  $10^{-3} \sim 10^{-7}$  mol/L.

Los valores de tensión superficial se determinaron por el método del anillo a una temperatura constante (25 °C y 45 °C respectivamente en la invención) usando un tensiómetro de superficie K100 disponible de Kruss Co. Cada muestra se midió tres veces, y se tomó un promedio.

La Fig. 1 muestra las curvas de la tensión superficial medidas como una función de la concentración, en las que el eje x representa la concentración (mol/L), y el eje y representa el valor de la tensión superficial (mN/m). En la figura, el punto en el que la pendiente de la curva cambia bruscamente corresponde a una concentración de surfactante que es el valor CMC.

Como se indica en la Fig. 1, el valor de CMC del  $\beta$ -monooleato de eritritol es  $2.73 \times 10^{-5}$  a 25°C y  $2.47 \times 10^{-6}$  a 45°C. Una comparación con los valores de CMC del  $\alpha$ -monooleato de eritritol preparado en la literatura de Junkui Piao, et al., muestra que la CMC del  $\beta$ -monoéster es más pequeña que la del  $\alpha$ -monoéster. Es decir, el monoéster de ácido graso y  $\beta$ -eritritol exhibe una mejor actividad superficial.

Los ejemplos 8-10 a continuación demuestran realizaciones específicas de preparación de diéster de ácido graso y 2,3-eritritol de acuerdo con el método de la invención.

#### **Ejemplo 8 Preparación de 2,3-dipalmitato de eritritol**

Se agregaron 210 g (0.82 mol) de ácido palmítico y 50 g (0.41 mol) de eritritol en un matraz de tres bocas de 2 litros que estaba equipado con un agitador, un condensador y un embudo de adición. Al matraz se le añadió 1 L de tolueno como portador de agua, seguido de la adición de un catalizador de reacción de ácido p-toluensulfónico (7.8 g, 3% en peso). Se usó un dispositivo de baño de aceite para calentar la mezcla a  $125 \pm 2$ °C y someterla a reflujo a esta temperatura durante 24 horas. Cuando terminó la reacción, el sistema de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y reposar durante 2 horas. El sólido se retiró por filtración y la fase líquida se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y éter de petróleo en secuencia. Se obtuvo un producto sólido de 220 g después del secado por evaporación rotatoria. Una solución del producto en  $\text{CDCl}_3$  se caracterizó por  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz), y los resultados son los siguientes:  $\delta$  0.88 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.26 (48H, m), 1.61 (4H, m), 2.32 (4H, t, J = 7.6 Hz), 3.80 (2H, dd, J = 4 Hz), 4.08 (2H, dd, J = 5.6 Hz), 5.32 (2H, m). Los resultados anteriores muestran que el producto obtenido fue un producto formado por la esterificación de los grupos hidroxilo en las posiciones 2,3 de eritritol, es decir, dipalmitato de eritritol. La HPLC determinó que la pureza era del 92%.

#### **Ejemplo 9 Preparación de 2,3-dioleato de eritritol**

Se añadieron 347 g (1.23 mol) de ácido oleico y 50 g (0.41 mol) de eritritol en un matraz de tres bocas de 2 L que estaba equipado con un agitador, un condensador y un embudo de adición. Al matraz se le añadió 1 L de tolueno como portador de agua, seguido de la adición de un catalizador de reacción de ácido p-toluensulfónico (7.9 g, 2% en peso). La mezcla se sometió a reflujo a  $135 \pm 2$ °C durante 26 horas. Cuando terminó la reacción, el sistema de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y reposar durante 2 horas. El sólido se retiró por filtración y la fase líquida se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y éter de petróleo en secuencia. Se obtuvieron 160 g de producto sólido después del secado por evaporación rotatoria. Una solución del producto en  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  se probó mediante  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz), y los resultados son los siguientes: ((400 MHz):  $\delta$  0.89 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.30 (20H, m), 1.60 (4H, m), 2.05 (8H, m), 2.34 (4H, t, J = 7.6 Hz), 3.72 (2H, dd, J = 4 Hz), 4.02 (2H, dd, J = 5.6 Hz), 5.36 (6H, m). Los resultados anteriores muestran que el producto obtenido fue un producto formado por esterificación de los grupos hidroxilo en las posiciones 2,3 de eritritol, es decir, dioleato de eritritol. La HPLC determinó que la pureza era del 91%.

#### **Ejemplo 10 Preparación de 2,3-dibehenato de eritritol**

Se añadieron 340 g (1 mol) de ácido behénico y 61 g (0.5 mol) de eritritol a un matraz de tres bocas de 2 L que estaba equipado con un agitador, un condensador y un embudo de adición. Al matraz se le añadió 1 L de xileno como portador de agua, seguido de la adición de un catalizador de reacción de ácido sulfúrico (32 g, 8% en peso). La mezcla se sometió a reflujo a  $145 \pm 2^\circ\text{C}$  durante 22 horas. Cuando terminó la reacción, el sistema de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se mantuvo durante 2 horas. El sólido se retiró por filtración y la fase líquida se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y éter de petróleo en secuencia. Se obtuvieron 260 g de producto sólido después del secado por evaporación rotatoria. El producto fue 2,3-dibehenato de eritritol según se caracterizó por  $^1\text{H}$  RMN, y la pureza fue del 91% según se caracterizó por HPLC.

En resumen, el método de la invención se puede usar para sintetizar mono y di-ésteres de ácido graso de alta pureza de eritritol mediante el control de las proporciones de materia prima, las concentraciones del sistema de reacción, la cantidad de catalizador, la temperatura y el tiempo de reacción; y los productos obtenidos exhiben selectividad posicional como lo muestran los resultados de RMN. Además, hemos descubierto que los productos preparados de acuerdo con la invención tienen mejores rendimientos y usos comerciales más amplios. Por ejemplo, el proceso químico catalítico en la técnica anterior solo puede proporcionar una mezcla de monoéster, diéster, triéster y tetraéster. En comparación con una mezcla, el monoéster de ácido graso de alta pureza y el diéster de eritritol tienen puntos de fusión más altos. Por lo tanto, cuando se usan en un material de pared para microcápsulas, se puede obtener un mejor rendimiento de liberación lenta.

Por otro lado, los productos preparados de acuerdo con el proceso catalítico enzimático biológico de la técnica anterior son monoéster de ácido graso y  $\alpha$ -eritritol y diéster de ácido graso y 1,4-eritritol. Como lo indican los resultados experimentales de la CMC anterior, el monoéster de ácido graso y  $\beta$ -eritritol exhibe una mejor actividad superficial que el monoéster de ácido graso y  $\alpha$ -eritritol. Además, cuando el diéster de ácido graso y eritritol se usa para alimentos, el diéster de ácido graso de 1,4-eritritol es susceptible de hidrolizarse por la lipasa pancreática porque la lipasa pancreática solo puede hidrolizar un éster de alcohol primario en una manera específica. En contraste, la lipasa pancreática no puede hidrolizar el diéster de ácido graso y 2,3-eritritol, por lo que es más adecuado para pacientes con diabetes. En otras palabras, los dos métodos de la invención pueden proporcionar, con alta selectividad, productos de monoéster de ácido graso y  $\beta$ -eritritol y diéster de ácido graso y 2,3-eritritol que tienen mejores propiedades, y tienen un efecto significativo en la promoción de la aplicación comercial y la comercialización.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para preparar monoéster de ácido graso y  $\beta$ -eritritol, que comprende: someter un ácido graso y eritritol a la reacción de esterificación en la presencia de un catalizador ácido, un portador de agua y un catalizador de transferencia de fase opcional, en el que la proporción molar del ácido graso a eritritol es de 1:2 a 1:3, y la temperatura de la reacción de esterificación es de 80-100 °C.
2. El método de la reivindicación 1, en el que el ácido graso es un ácido graso lineal o ramificado, saturado o insaturado C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>.
3. El método de la reivindicación 1, en el que el catalizador ácido se selecciona de ácidos inorgánicos, ácidos organosulfónicos, ácidos sólidos, superácidos sólidos, resinas de intercambio iónico y combinaciones de los mismos.
4. El método de la reivindicación 1, en el que el catalizador de transferencia de fase se selecciona entre poliéteres, sales de amonio cuaternario y combinaciones de los mismos.
5. Un método para preparar diéster de ácido graso y 2,3-eritritol, que comprende: someter un ácido graso y eritritol a la reacción de esterificación en la presencia de un catalizador ácido y un portador de agua, en el que la proporción molar del ácido graso a eritritol es 2 :1 a 3:1, y la temperatura de la reacción de esterificación es de 120-160°C.
6. El método de la reivindicación 5, en el que el ácido graso es un ácido graso lineal o ramificado, saturado o insaturado C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>.
7. El método de la reivindicación 5, en el que el catalizador ácido se selecciona de ácidos inorgánicos, ácidos organosulfónicos, ácidos sólidos, superácidos sólidos, resinas de intercambio iónico y combinaciones de los mismos.



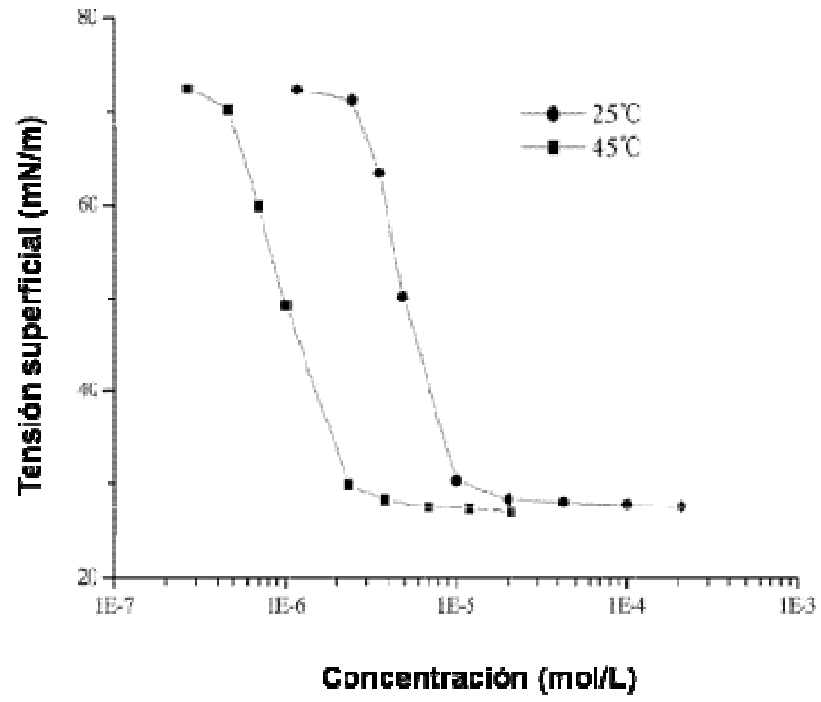


Figura 1