

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 773**

51 Int. Cl.:

C07D 493/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2013** **E 16160196 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018** **EP 3056496**

54 Título: **Método para obtener isoidida**

30 Prioridad:

20.02.2012 EP 12156170

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

06.06.2019

73 Titular/es:

**STICHTING WAGENINGEN RESEARCH (50.0%)
Droevendaalsesteeg 4
6708 PB Wageningen, NL y
ARCHER-DANIELS-MIDLAND COMPANY (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MARTIN, KEVIN;
VAN EE, JAN;
LE NÔRTE, JÉRÔME EMILE LUCIEN;
VAN ES, DANIËL STEPHAN;
VAN HAVEREN, JACOBUS y
HAGBERG, ERIK**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 715 773 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 obtener isoidida

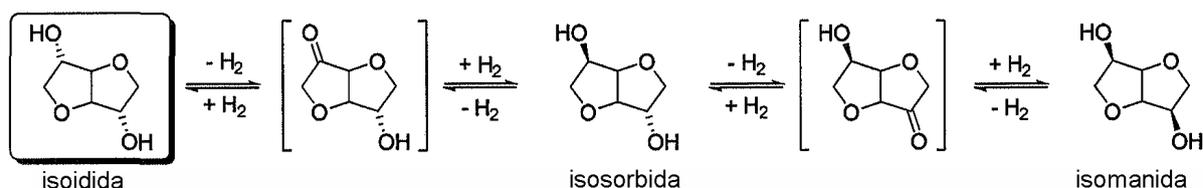
Campo de la invención

La invención se refiere a la síntesis de isoidida mediante epimerización de isosorbida.

5 Antecedentes de la invención

La isosorbida es un diol bicíclico que está fácilmente disponible a partir de materia prima biológica. La glucosa se puede hidrogenar a sorbitol. Éste último se puede someter, a su vez, a una doble deshidratación para producir isosorbida. Su función hidroxilo doble haría a la isosorbida de interés un bloque de construcción para la polimerización. Sin embargo, la obtención de polímeros de propiedades adecuadas está impedida por la estereoquímica de la molécula, ya que los dos grupos hidroxilo están dirigidos hacia lados diferentes del plano molecular, es decir, la isosorbida más fácilmente obtenible hasta ahora es asimétrica, con un grupo hidroxilo *endo* y un grupo hidroxilo *exo*, dando como resultado una reactividad asimétrica y polímeros amorfos (debido a la falta de simetría). Su epímero isomanida, que tiene dos grupos hidroxilo *endo*, ha demostrado ser desfavorable para la polimerización, debido a la baja reactividad y a la baja linealidad. Por otro lado, el epímero isoidida tiene dos grupo hidroxilo *exo*, y se ha visto como mucho más adecuado para uso como un bloque de construcción para la polimerización que la isosorbida o la isomanida.

La isosorbida, que es el epímero natural, es capaz de ser convertido en isomanida e isoidida, según el siguiente esquema de reacción:



20 Como ya se ha mencionado, la isoidida es conocida como un bloque de construcción para polímeros. Los ejemplos incluyen poliésteres obtenidos mediante policondensación de isoidida y un ácido o anhídrido dicarboxílico, y policarbonatos obtenidos mediante reacción con un compuesto carboxílico bifuncional tal como fosgeno. La isoidida es útil en otras polimerizaciones en las que se usan convencionalmente otros dioles. Por ejemplo, los éteres bisglicídicos de isoidida se pueden usar como un sustituto para bisfenol A en resinas epoxi.

25 Se desea ser capaz de producir isoidida, a la vez que se mantiene la biomolécula original como materia prima. Hasta la fecha, no existe un método económico adecuado para la producción a escala comercial.

30 Como técnica antecedente, se hace referencia a L. W. Wright, J. D. Brandner, J. Org. Chem., 1964, 29 (10), p. 2979-2982. Aquí, se describe la inducción de la epimerización por medio de catálisis mediante Ni, usando níquel soportado sobre tierra de diatomeas. La reacción se realiza en condiciones relativamente exigentes, tales como una temperatura de 220°C a 240°C, a una presión de 150 atmósferas. La reacción alcanza un estado estacionario después de dos horas, con una mezcla en el equilibrio que contiene isoidida (57%), isosorbida (36%) e isomanida (7%). Se obtuvieron resultados comparables cuando se partió de isoidida o isomanida. Se encontró que el incremento del pH hasta 10-11 tiene un efecto acelerador, así como el incremento de la temperatura y de la concentración del catalizador de níquel. En la patente US n° 3.023.223 se encuentra una descripción similar.

35 Un deseo en la técnica es encontrar un método eficaz para obtener isoidida con buenos rendimientos, pero que permita condiciones de reacción más moderadas. Un reto adicional para proporcionar tal método es la necesidad de evitar reacciones secundarias, que conducen a pérdida de masa indeseable, por ejemplo como resultado de la hidredoxigenación.

40 Otra referencia antecedente es C. Montassier et al., J. Mol. Catalysis, 70, 1991, p. 65. Este documento se refiere generalmente a la conversión de polioles en derivados furánicos usando catalizadores bimetálicos. Se hace referencia secundaria a la epimerización de isosorbida a isoidida sobre un catalizador de Ru soportado sobre SiO₂. Sin embargo, la descripción no permite esta epimerización. De hecho, se puede derivar de la figura 6 en la referencia, que tras un tiempo de reacción tan prolongado como seis horas, no se ha alcanzado un equilibrio termodinámico.

45 Una referencia antecedente adicional es el documento EP 1647540. En él se describe la síntesis de L-itol a partir de sorbitol. En una primera etapa, el sorbitol se convierte mediante fermentación en L-sorbosa, que se hidrogena subsiguientemente a una mezcla de D-sorbitol y L-itol. Esta mezcla se convierte entonces en una mezcla de L-itol y L-sorbosa. Tras la separación de la L-sorbosa, el L-itol se puede convertir en isoidida. De este modo, el sorbitol se convierte en isoidida en una reacción de cuatro etapas, con un rendimiento de alrededor de 50%. Se

desearía proporcionar un procedimiento más directo, que implique un menor número de etapas, y que proporcione un mayor rendimiento.

5 Montassier, C. Et al: "Polyol conversions into furanoic derivatives on bimetallic catalysts: copper-ruthenium, copper-platinum, and ruthenium-copper", Journal of Molecular Catalysis, 70(1), 65-84, describen la epimerización de isosorbida a isoidida (condiciones: acuosas, H₂) en presencia de Ru sobre soporte (SiO₂).

L. W. Wright; J. D. Brandner: J. Org. Chem. Vol. 29, no. 10, 1964, páginas 2979-2982, describen la isomerización de isosorbida a isomanida e isoidida en presencia de un catalizador de níquel-kieselguhr.

El documento EP1647540 A1 describe un método para preparar y purificar L-itolol vía tratamiento cromatográfico.

10 Por tanto, existe la necesidad en la técnica de proporcionar un método eficaz para la epimerización de isosorbida a isoidida, y catalizadores para ella.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de isoidida a partir de isosorbida, que comprende someter una disolución acuosa de isosorbida a epimerización en presencia de hidrógeno bajo la influencia de un catalizador que comprende rutenio sobre un soporte de carbono,

15 en el que el hidrógeno se proporciona a una presión de 2,5 a 5,5 MPa (25 a 55 bares), y

en el que el catalizador está presente en una cantidad tal para proporcionar un porcentaje en moles de rutenio, calculado con respecto a isosorbida, en un intervalo de 0,01% en moles a 0,2% en moles.

20 A fin de abordar mejor el deseo anterior, la presente divulgación proporciona además, en un aspecto, un procedimiento para la preparación de isoidida a partir de isosorbida, que comprende someter una disolución acuosa de isosorbida a epimerización en presencia de hidrógeno bajo la influencia de un catalizador que comprende rutenio sobre un soporte, a un pH de partida por encima de 7.

25 Según se ha señalado anteriormente, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de isoidida a partir de isosorbida, que comprende someter una disolución acuosa de isosorbida a epimerización en presencia de hidrógeno bajo la influencia de un catalizador que comprende rutenio sobre un soporte de carbono, según se define en la reivindicación 1.

En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso de un catalizador que comprende rutenio sobre un soporte de carbono, en la epimerización de isosorbida a isoidida, según se define en la reivindicación 11.

En todavía otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de isoidida a partir de glucosa, comprendiendo el procedimiento las etapas de

30 (a) someter la glucosa a hidrogenación para formar sorbitol;

(b) someter el sorbitol a deshidratación para formar isosorbida;

(c) someter isosorbida a epimerización catalizada a isoidida,

usando un catalizador que comprende rutenio sobre un soporte de carbono, según se define en la reivindicación 12.

35 Las realizaciones preferidas son evidentes a partir del contenido de las reivindicaciones dependientes.

Descripción detallada de la invención

40 En un sentido amplio, la presente divulgación se basa en el descubrimiento de cómo llevar a cabo la epimerización de isosorbida a isoidida de tal manera para obtener un equilibrio dinámico, y, particularmente, de tal manera para evitar la pérdida de masa como resultado de la hidroxigenación. Se cree que esto se logra mediante la selección de rutenio como un metal de transición catalíticamente activo, sobre un soporte, junto con la condición del procedimiento de un pH de partida por encima de 7, preferiblemente de 8 a 10. El pH de partida se refiere al pH de la disolución acuosa de isosorbida.

45 Se ha encontrado que este catalizador sirve para provocar la epimerización de isosorbida a isoidida de una manera eficiente, en condiciones relativamente suaves. A este respecto, el rutenio actúa más favorablemente que otros catalizadores metálicos, tales como oro, platino, paladio, y rodio.

Investigando los catalizadores, se encontró que un catalizador particularmente beneficioso, también operable a pH por debajo de 7, comprende rutenio sobre carbono como soporte, es decir, el catalizador de acuerdo con la presente invención. También, un catalizador de rutenio soportado sobre carbono actúa más favorablemente en la epimerización de isosorbida que otros soportes, por ejemplo Al₂O₃. El metal catalíticamente activo consiste

preferiblemente de manera esencial en rutenio, y el soporte consiste preferiblemente de manera esencial en carbono.

5 A fin de llevar a cabo la epimerización, la isosorbida se proporciona en forma de una disolución acuosa. La concentración de isosorbida en ella puede variar ampliamente. Sin embargo, en aras de la economía del procedimiento, así como de los resultados en términos de rendimiento, se prefiere que la concentración de isosorbida esté en el intervalo de 25% en peso a 75% en peso. Más preferiblemente, la concentración de isosorbida es 30% a 60% en peso. Se cree que la concentración óptima es aproximadamente 50% en peso.

10 La disolución acuosa se somete a una atmósfera que comprende hidrógeno. La presión de hidrógeno puede variar ampliamente, por ejemplo de 2,0 a 20,0 MPa (20 a 200 bares). Sin embargo, se encontró particularmente eficaz emplear una presión relativamente baja, en el intervalo de 5,5 MPa (55 bares), y preferiblemente alrededor de 4,0 MPa (40 bares). Según la presente invención, el hidrógeno se proporciona a una presión de 2,5 a 5,5 MPa (25 a 55 bares). La capacidad para usar tales presiones bajas de hidrógeno proporciona al procedimiento de la invención una gran ventaja en comparación con el procedimiento anterior/mencionado de Wright y Brandner.

15 La disolución acuosa se somete a dicha atmósfera de hidrógeno mientras está bajo la influencia de un catalizador. El catalizador usado en la invención comprende rutenio como metal catalíticamente activo, y un soporte.

El soporte puede variar ampliamente, incluyendo sílice, alúmina, titania, circonia, y carbono. El soporte de carbono es preferido, entre otros puesto que se puede operar a un intervalo de pH más amplio que otros soportes. En la presente invención, el soporte es carbono.

20 La cantidad de catalizador de rutenio sobre carbono usada puede variar ampliamente, y generalmente se determinará en base al contenido de rutenio.

25 Calculada en base a una pasta acuosa que comprende 50% de un catalizador de rutenio sobre carbono al 5%, la concentración del catalizador en el reactor, calculada como un porcentaje en peso basado en la disolución acuosa de isosorbida, puede oscilar desde tan baja como, por ejemplo, 1% hasta tan alta como, por ejemplo, 50%. Sin embargo, en aras de la economía del procedimiento, así como de los resultados en términos del rendimiento y especificidad, se prefiere emplear un catalizador de rutenio al 5% en una concentración de 2 a 20%, y más preferiblemente alrededor de 4%. Se entenderá que estos porcentajes se aplicarán, cambiando lo que sea necesario, a otras concentraciones de pasta acuosa distintas de 50%, y a otras cargas de catalizador distintas de 5%.

30 El intervalo de rutenio, con relación a isosorbida, es 0,01% en moles a 0,2% en moles, y más preferiblemente 0,03% en moles a 0,15% en moles.

La persona experta estará al tanto de cómo llevar a cabo generalmente la reacción catalizada por rutenio. A este respecto, las referencias antecedentes incluyen los documentos US 6.177.598 y US 6.570.043.

35 El catalizador de rutenio comprende un soporte de carbono. Son aplicables diferentes tipos de soporte de carbono, por ejemplo carbono activado o nanotubos de carbono. El carbono activado puede ser, por ejemplo, polvo húmedo al 50-70%. Los catalizadores típicamente preferidos incluyen catalizadores comerciales de rutenio sobre carbono de BASF o Evonik (Strem Chemicals). Una referencia antecedente sobre catalizadores de Ru/C es Sifontes Herrera et al, J. Chem Technol Biotechnol (2011), "Sugar hydrogenation over a Ru/C catalyst".

40 La reacción de epimerización se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura elevada, es decir, por encima de 20°C, y preferiblemente por debajo de 250°C. Un intervalo de temperatura preferido es de 200° a 240°, lo más preferible alrededor de 220°C. Como la persona experta sabe, la duración de la reacción será generalmente más corta a mayores temperaturas. El tiempo de residencia en el reactor en el que la disolución de isosorbida se somete a hidrogenación bajo la influencia del catalizador oscilará generalmente de 0,1 a 10 horas, preferiblemente 0,25 a 4 horas, y más preferiblemente 1-2 horas.

45 Se prefiere ajustar el pH de la disolución acuosa de isosorbida. Aunque, en aras de llevar a cabo la epimerización per se, el pH puede variar ampliamente, se ha encontrado que las reacciones secundarias indeseadas, que conducen a pérdida de materia como resultado de la formación de productos volátiles, se puede reducir considerablemente ajustando el pH hasta un valor de 8 a 10.

50 Considerando que la invención proporciona un procedimiento ventajoso, económicamente atractivo para la producción de isoidida, la invención también permite un procedimiento global adecuado para la síntesis de la isoidida monomérica deseada, a partir de glucosa obtenible como materia prima biológica.

De este modo, la invención también proporciona un procedimiento para la preparación de isoidida a partir de glucosa, comprendiendo el procedimiento las etapas de

(a) someter glucosa a hidrogenación para formar sorbitol;

(b) someter el sorbitol a deshidratación para formar isosorbida;

(c) someter isosorbida a epimerización catalizada a isoidida,

usando un catalizador que comprende rutenio sobre un soporte de carbono, preferiblemente a un pH por encima de 7; o preferiblemente a un pH de 8 a 10.

5 Puesto que, generalmente, la etapa (c) dará como resultado una mezcla en el equilibrio de isoidida con isosorbida e isomanida, la etapa (c) es seguida preferiblemente por una etapa que comprende la recuperación de isosorbida mediante separación de dicha mezcla.

10 Se entenderá que la etapa (c) se lleva a cabo de acuerdo con el procedimiento como se describe aquí anteriormente. Las etapas anteriores se pueden llevar a cabo como se conoce en la técnica. Se hace referencia, por ejemplo, a la conversión de glucosa en sorbitol, que se puede realizar también usando un catalizador de rutenio sobre carbono. Véanse, entre otros, los documentos US 6.177.598 y US 6.570.043; K. van Gorp et al., *Catalysis Today*, Vol. 52 (1999), p. 349-361; V. Sifontes Herrera et al., *J. Chem. Technol Biotechnol* (2011), Wiley Online Library DOI 10.1002/jctb.2565. Tanto para la conversión a sorbitol como para la epimerización de isoidida, se pueden usar los mismos catalizadores de Ru/C, o diferentes.

15 A partir de la mezcla en el equilibrio obtenida en la etapa (c), la isoidida se puede recuperar mediante métodos de separación conocidos por la persona experta, tales como mediante técnicas cromatográficas, cristalización selectiva o destilación. Esta última se puede llevar a cabo, por ejemplo, como se describe por Wright et al. *J. Org. Chem.*, 1964, 29 (10), p. 2979-2982, mencionado anteriormente.

La invención se ilustrará aquí en lo sucesivo con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. Aquí, la isosorbida se obtuvo a partir de fuentes comerciales.

20 En la siguiente sección, en varias de las tablas se hace referencia a valores de presión expresados en la unidad "bar". Un bar es igual a 0,1 MPa.

Ejemplo 1

25 En un experimento típico, la disolución de isosorbida en agua se preparó ajustando el pH usando hidróxido sódico, y se desgasificó con nitrógeno burbujando gas en la disolución durante 1 hora. El catalizador heterogéneo se pesó en aire, se colocó en un forro de vidrio con la barra agitadora, y el forro se introdujo en el reactor y la atmósfera se purgó dos veces con nitrógeno. Entonces se añadió la disolución de sustrato vía una jeringuilla, y el reactor se cerró y se purgó 3 veces con nitrógeno. Tras purgar las líneas de gas, se usó hidrógeno para purgar el reactor (3 veces). Entonces se aplicó la presión de hidrógeno deseada, se comenzó la agitación, y empezó el calentamiento (el calentamiento se logró típicamente en 25 minutos). El tiempo de reacción comenzó cuando se alcanzó la temperatura deseada.

30 Tras la reacción, el reactor se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y la presión de gas en exceso se liberó. La disolución bruta se filtró dos veces usando dos microfiltros (Millipore, 0,45 μm después 0,20 μm), el pH se midió, y la mezcla de reacción bruta se secó en un horno toda la noche ($T = 60^\circ\text{C}$). El jarabe bruto se secó entonces adicionalmente en un secador a alto vacío durante aprox. 5 horas antes del análisis.

35 Los experimentos 1-12 se esquematizan en la Tabla 1 a continuación.

Los códigos de la reacción 1 a 10 no son de acuerdo con la invención.

Tabla 1. Reacciones de epimerización a cargas de isosorbida de 3,5% peso/peso (1,1 g en 10 ml de H_2O)

| Código de la reacción | Catalizador | Carga de catalizador | P(H_2) a r.t. (bar) | T ($^\circ\text{C}$) | P(reactor) a $T^\circ\text{C}$ (bar) | Tiempo de reacción (h) | Resultados IS/II/IM |
|-----------------------|-----------------|----------------------|--------------------------------|------------------------|--------------------------------------|------------------------|---------------------|
| 1 a 6 | 5% Ru/C (Strem) | 10-20% en peso | 1 | 50 | 1,4 | 4-24 | 100/0/0 |
| 7 a 10 | 5% Ru/C (Strem) | 20% en peso | 1 | 100-220 | 2,4-24,5 | 3 | 100/0/0 |
| 11 | 5% Ru/C (Strem) | 20% en peso | 30 | 220 | 47,0 | 3 | 35/60/5 |
| 12 | 5% Ru/C (Strem) | 20% en peso | 54,5 | 220 | 81,1 | 3 | 35/60/5 |

40 El primer conjunto de reacciones (código **1 a 6**) se llevó a cabo usando 1,1 g de isosorbida en 30 ml de agua con 10 a 20% en peso de un catalizador de Ru/C al 5% a 50°C durante 4 a 24 horas. Las mezclas brutas se analizaron

mediante RMN ^1H en D_2O tras secar una alícuota de la disolución. No se observó epimerización, y solamente se recuperó isosorbida.

5 Las reacciones **7** a **10** se usaron para estudiar la influencia de la temperatura sobre la reacción, y debido a los sistemas cerrados de los reactores, la presión inicial de hidrógeno se incrementó desde 1 bar a temperatura ambiente hasta 2,45 MPa (24,5 bares) a 220°C para la reacción **10**. El análisis mediante RMN no mostró conversión.

10 Para las reacciones **11** y **12**, la presión de hidrógeno inicial a temperatura ambiente se ajustó a 3,0 MPa (30,0 bares) y 5,45 MPa (54,5 bares), respectivamente. La presión interna se incrementó hasta 4,70 MPa (47,0 bares) para la reacción **11**, y hasta 8,11 MPa (81,1 bares) para la reacción **12**, a 220°C. Las alícuotas de las mezclas de reacción brutas se analizaron con RMN, que mostró que, para ambas reacciones, se había producido la epimerización de isosorbida, y las reacciones observadas entre los tres isómeros indican que se había alcanzado el equilibrio termodinámico dentro del tiempo de reacción de 3 h.

Ejemplo 2

15 En comparación con el Ejemplo 1, se varió un número de condiciones de reacción. En primer lugar, la concentración de sustrato se incrementó hasta 33% peso/peso, y la carga del catalizador se disminuyó de 20% en peso a 4% en peso (Tabla 2). Las reacciones se llevaron a cabo a 220°C durante 2 horas usando diferentes presiones de hidrógeno.

Tabla 2. Reacciones de epimerización a carga de isosorbida de 33% peso/peso (5 g en 10 ml de H_2O).

| Código de la reacción | Catalizador | Carga (*) | P(H_2) a r.t. (bar) | T (°C) | P(reactor) a T°C (bar) | Tiempo de reacción (h) | Resultados IS/II/IM |
|-----------------------|-----------------|-------------|--------------------------------|--------|------------------------|------------------------|---------------------|
| 15 | 5% Ru/C (Strem) | 4 % en peso | 10,3 | 220 | 23.1 | 2 | 95/4/1 |
| 16 | 5% Ru/C (Strem) | 4 % en peso | 19,8 | 220 | 30.3 | 2 | 79/16/5 |
| 17 | 5% Ru/C (Strem) | 4 % en peso | 30,1 | 220 | 44.8 | 2 | 56/37/7 |
| 18 | 5% Ru/C (Strem) | 4 % en peso | 39,9 | 220 | 58.4 | 2 | 43/48/9 |

(*) Una carga de 4% en peso corresponde a 4% en peso de pasta acuosa al 50% de rutenio al 5% sobre carbono, que es 0,001% en peso de rutenio basado en isosorbida, o 0,144% en moles de rutenio.

Ejemplo 3

20 Se llevó a cabo un conjunto adicional de experimentos para evaluar (a) el efecto de incrementar la concentración de sustrato hasta 50% peso/peso de isosorbida en agua, para obtener una buena comparación con el documento US 3.023.223, y b) la influencia del material soporte. Todas las reacciones se llevaron a cabo a una carga de catalizador de 4% en peso, a 220°C, con un tiempo de reacción de 4 horas. La presión de hidrógeno se ajustó a 4,0 MPa (40 bares) a temperatura ambiente, y alcanzó aprox. 5,8 MPa (58 bares) a la temperatura de reacción.

25 El código de reacción 20 no es de acuerdo con la invención.

Tabla 3. Reacciones de epimerización a una carga de isosorbida de 50% peso/peso (10 g en 10 ml de H_2O).

| Código de la reacción | Catalizador | Carga | T (°C) | P(reactor) a T°C (bar) | Tiempo de reacción (h) | Resultados IS/II/IM |
|-----------------------|---|-------------|--------|------------------------|------------------------|---------------------|
| 19 | 5% Ru/C (Strem) | 4 % en peso | 220 | 58,4 | 4 | 70/24/6 |
| 20 | 5% Ru/ Al_2O_3 (Strem) | 4 % en peso | 220 | 58,0 | 4 | 91/6/3 |
| 21 | 5% Ru/C (reducido, 50% de pasta acuosa, BASF, Escat 4401) | 4 % en peso | 220 | 58,3 | 4 | 36/58/6 |

| Código de la reacción | Catalizador | Carga | T (°C) | P(reactor) a T°C (bar) | Tiempo de reacción (h) | Resultados IS/II/IM |
|-----------------------|---------------------------------------|-------------|--------|------------------------|------------------------|---------------------|
| 22 | 5% Ru/C (58% de pasta acuosa, Evonik) | 4 % en peso | 220 | 57,0 | 4 | 39/55/6 |

Ejemplo 4

5 Se llevó a cabo un siguiente conjunto de experimentos ajustando el pH inicial (Tablas 4, 5 y 6). Para todas las reacciones, la concentración de sustrato se fijó a 50% peso/peso de isosorbida (10 g) en agua, el catalizador usado fue el Ru/c al 5% (Escat 4401), la temperatura se ajustó a 220°C, y la presión de hidrógeno se ajustó a aprox. 4,0 MPa (40 bares) a temperatura ambiente, que conduce a una presión total de aprox. 6,0 MPa (60 bares) a 220°C.

10 Es importante señalar que el tiempo de reacción se refiere al tiempo durante el cual la mezcla de reacción se mantiene a la temperatura del experimento; por lo tanto, este tiempo no tiene en cuenta el tiempo de calentamiento (aprox. 30 min. en todos los casos), ni el tiempo de enfriamiento nuevamente hasta la temperatura ambiente (aprox. 2 horas). Las reacciones se agitaron magnéticamente, y la agitación (1000 rpm) comenzó tras la presurización de los reactores y antes de que comenzase el calentamiento, para evitar sobrepasar la temperatura.

Tabla 4. Reacciones de epimerización a una carga de isosorbida de 50% p/p (10 g en 10 ml de H₂O), 5% de Ru/C (Escat 4401), 4,0 MPa (40 bares) de H₂ (presión inicial), 220°C

| Código de la reacción | Carga de catalizador | pH inicial | Tiempo de reacción (h) | pH después de la reacción | Pérdida de masa | Resultados IS/II/IM |
|-----------------------|----------------------|------------|------------------------|---------------------------|-----------------|---------------------|
| 30* | 4 % en peso | 8,0 | 4 | 8,0 | - | - |
| 36 | Ninguna | 8,0 | 2 | 8,0 | 0% | 100/0/0 |
| 21 | 4 % en peso | 7,0 | 4 | nd | 25% | 36/58/6 |
| 24 | 4 % en peso | 8,0 | 4 | 5,0 | 10,1% | 38/56/6 |
| 25 | 4 % en peso | 9,0 | 4 | 5,5 | 8,1% | 38/56/6 |
| 26 | 4 % en peso | 10,0 | 4 | 6,5 | 6,4% | 39/55/6 |
| 33 | 4 % en peso | 11,0 | 4 | 8,5 | 2% | 100/0/0 |
| 54 | 4 % en peso | 7,0 | 24 | 3,5 | 38% | 41/50/9 |

* Reacción sin sustrato.

15 Tabla 5. Reacciones de epimerización a una carga de isosorbida de 50% p/p (10 g en 10 ml de H₂O), 4% en peso de 5% de Ru/C (Escat 4401), 4,0 MPa (40 bares) de H₂ (presión inicial), 220°C, pH 10,0.

| Código de la reacción | Tiempo de reacción (h) | pH después de la reacción | Pérdida de masa | Resultados IS/II/IM |
|-----------------------|------------------------|---------------------------|-----------------|---------------------|
| 28 | 1 | 9,5 | 0% | 69/25/6 |
| 27 | 2 | 8,0 | 4,2% | 54/39/7 |
| 26 | 4 | 6,5 | 6,4% | 39/55/6 |

Tabla 6. Reacciones de epimerización a una carga de isosorbida de 50% p/p (10 g en 10 ml de H₂O), 4% en peso de 5% de Ru/C (Escat 4401), 4,0 MPa (40 bares) de H₂ (presión inicial), 220°C, pH 8,0.

| Código de la reacción | Tiempo de reacción (h) | pH después de la reacción | Pérdida de masa | Resultados IS/II/IM |
|-----------------------|------------------------|---------------------------|-----------------|---------------------|
| 43 | 0,25 | 8,0 | 0% | 46/46/8 |

| Código de la reacción | Tiempo de reacción (h) | pH después de la reacción | Pérdida de masa | Resultados IS/II/IM |
|-----------------------|------------------------|---------------------------|-----------------|---------------------|
| 47 | 0,5 | 7,5 | 0% | 44/49/7 |
| 37, 42 | 1 | 7,0 | 2,7% | 34/58/8 |
| 29 | 2 | 5,5 | 5.8% | 36/58/6 |
| 24 | 4 | 5,0 | 10,1% | 38/56/6 |

Ejemplo 5

A continuación se estudió el efecto de la carga de catalizador sobre la velocidad de reacción (Tabla 7).

El código de reacción 41 no es de acuerdo con la invención.

5 Tabla 7. Cribado de la carga del catalizador de Ru/C

| Código de la reacción | Carga de catalizador de Ru/C | % en moles de Ru (basado en IS) | Tiempo de reacción (h) | pH después de la reacción | Pérdida de masa | Resultados IS/II/IM |
|-----------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------|---------------------|
| 87, 42 | 4 % en peso | 0,144 | 1 | 7,0 | 2,7% | 34/58/8 |
| 49 | 2 % en peso | 0,072 | 1 | 7,0 | 1,9% | 42/50/8 |
| 56 | 2 % en peso | 0,072 | 2 | 5,5 | 6,7% | 36/57/7 |
| 50 | 1 % en peso | 0,036 | 1 | 7,0 | 0% | 51/41/8 |
| 55 | 1 % en peso | 0,036 | 2 | 6,5 | 1,3% | 38/55/7 |
| 41 | 0.1 % en peso | 0,004 | 1 | 7,5 | 0% | 100/0/0 |

Condiciones de reacción: 5% de Ru/C (reducido, 50% de pasta acuosa, Escat 4401), 50% p/p de isosorbida (10 g) en agua (pH 8), 40 bares de H₂ a R.T., 220°C.

10 Disminuyendo la carga de catalizador desde 4% en peso a 2% en peso, el equilibrio termodinámico no se alcanzó después de una reacción durante 1 hora (reacción **49**), pero se logró después de 2 horas, sin embargo con una pérdida de masa de 6,7% (reacción **56**). Usando 1% en peso de catalizador, los resultados parecen similares, alcanzándose el equilibrio termodinámico después de 2 horas, y reduciéndose la pérdida de masa hasta 1,3% (reacciones **50**, **55**). La menor carga de catalizador no mostró actividad (reacción **41**).

Ejemplo 6

15 Se ensayaron diferentes catalizadores metálicos sobre diferentes soportes usando las condiciones de reacción estándar, y los resultados se compararon con Ru/C (Tabla 8). Solamente los códigos de reacción 37 y 42 son de acuerdo con la invención.

Tabla 8. Cribado de catalizadores.

| Código de la reacción | Carga de catalizador | % en moles de metal (basado en IS) | Tiempo de reacción (h) | pH después de la reacción | Pérdida de masa | Resultados IS/II/IM |
|-----------------------|--|------------------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------|---------------------|
| 37, 42 | 4 % en peso de 5% Ru/C (reducido, 50% de pasta acuosa, Escat 4401) | 0,144 | 1 | 7,0 | 2,7% | 34/58/8 |
| 51 | 4 % en peso de 5% Ru/Al ₂ O ₃ (Strem) | 0,289 | 1 | 6,0 | 5,1% | 77/18/5 |
| 44 | 4 % en peso de 5% Pd/C (reducido, 50% de pasta | 0,137 | 1 | 8,0 | 0% | 100/0/0 |

| Código de la reacción | Carga de catalizador | % en moles de metal (basado en IS) | Tiempo de reacción (h) | pH después de la reacción | Pérdida de masa | Resultados IS/II/IM |
|---|---|------------------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------|---------------------|
| | acuosa, Escat 1421) | | | | | |
| 45 | 4 % en peso de 5% Pt/C (reducido, 50% de pasta acuosa, Escat 2421) | 0,075 | 1 | 7,0 | 0%(*) | 100/0/0 |
| 48 | 4 % en peso de 5% Rh/C (reducido, húmedo, Degussa, G106B/W) | 0,284 | 1 | 5,0 | 6,7% | 100/0/0 |
| 53 | 4 % en peso de 5% Au/C (52% de pasta acuosa, Evonik) | 0,077 | 1 | 8,0 | 8,5% | 100/0/0 |
| 46 | 1,25 % en peso de 64% Ni/SiO ₂ (BASF, Ni-5249P) | 2,0 | 1 | 6,5 | 0% | 54/38/8 |
| 57 | 1,25 % en peso de 64% Ni/SiO ₂ (BASF, Ni-5249P) | 2,0 | 2 | 7,0 | 0%(*) | 44/49/7 |
| 58 | 1,25 % en peso de 64% Ni/SiO ₂ (BASF, Ni-5249P) | 2,0 | 4 | 6,0 | 0%(*) | 41/53/6 |
| 59 | 1 % en peso de 20% Pd(OH) ₂ /C (catalizador de Pearlman, 50% de pasta acuosa, sin reducir, Escat 1951) | 0,103 | 1 | 7,5 | 0% | 100/0/0 |
| Condiciones de reacción: 50% peso/peso de isosorbida (10 g) en agua (pH 8), 40 bares de H ₂ a r.t., 220°C. (*) Trazas de productos de HDO. | | | | | | |

Ejemplo 7

Se llevó a cabo una serie de reacciones a diferentes temperaturas (Tabla 10).

Tabla 10. Reacciones de epimerización a 50% peso/peso de isosorbida (10 g) en agua (pH 8), 1% en peso de 5% de Ru/C (reducido, 50% de pasta acuosa, Escat 4401), 4,0 MPa (40 bares) de H₂ (presión inicial).

5

| Código de la reacción | Temperatura (°C) | Tiempo de reacción (h) | pH después de la reacción | Pérdida de masa | Resultados IS/II/IM |
|-----------------------|------------------|------------------------|---------------------------|-----------------|---------------------|
| 71 | 160 | 2 | 7,5 | 1,5% | 95/4/1 |
| 70 | 180 | 2 | 7,5 | 3,1% | 85/12/3 |
| 69 | 200 | 2 | 7,5 | 3,0% | 63/31/6 |
| 68 | 220 | 2 | 7,0 | 4,2% | 37/56/7 |
| 67 | 240 | 2 | 6,0 | 5,0% | 39/54/7 |
| 66 | 220 | 22 | 3,5 | 16,3% | 36/58/6 |

Ejemplo 8

Se llevó a cabo una reacción a gran escala en un reactor Parr de 600 ml con 200 g de isosorbida (1,37 moles) en 200 ml de agua a pH 8 (agitador mecánico a 500 rpm). Se usó rutenio (5%) sobre carbono (reducido, 50% de pasta acuosa, Escat 4401), a una carga de 1% en peso. La vasija de reacción se presurizó con 4,0 MPa (40 bares) de hidrógeno, y se calentó a 220°C durante 2 horas. Durante el tiempo de calentamiento, y a lo largo de la reacción, se

10

tomaron alícuotas de la mezcla de reacción. Esas alícuotas se obtuvieron abriendo manualmente la pestaña del tubo profundo, nivelando el tubo entonces (2-3 ml), y finalmente recogiendo la muestra (2 ml), que se analizó siguiendo el procedimiento estándar (Tabla 11).

5 Tabla 11. Reacciones de epimerización a 50% peso/peso de isosorbida (200 g) en agua (pH 8), con 1% en peso de 5% de Ru/C (Escat 4401), 4,0 MPa (40 bares) de H₂ (presión inicial).

| Temperatura (°C) | Tiempo (min) | P(reactor) a T °C | pH | Resultados IS/II/IM |
|------------------|--------------|-------------------|-----|---------------------|
| 160 | | | 8,0 | 100/0/0 |
| 180 | | | 8,0 | 100/0/0 |
| 200 | | | 8,0 | 97/2/1 |
| 220* | 0 | 61 | 8,0 | 93/6/1 |
| 220 | 15 | | 7,5 | 90/7/3 |
| 220 | 30 | 58 | 7,0 | 74/21/5 |
| 220 | 60 | 54 | 6,5 | 65/28/7 |
| 220 | 90 | 50 | 6,0 | 59/34/7 |
| 220 | 120 | 48 | 5,5 | 52/40/8 |
| r.t. | | | 5,0 | 49/43/8 |

El tiempo de calentamiento tardó aproximadamente 30 min., y después de 2 h de reacción, el reactor se retiró del aparato calefactor y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente en 2 horas. * Se excedió hasta 236°C.

Ejemplo 9

Separación de isosorbida, isoidida e isomanida mediante destilación:

10 La purificación de la mezcla bruta que comprende isosorbida, isoidida e isomanida se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito por Wright et al., quienes realizaron la separación de los tres isómeros mediante destilación a vacío. Partiendo de 145 g de una mezcla 49/43/8 de isosorbida/isoidida/isomanida, usamos un montaje de material de vidrio estándar, con una columna Vigreux encamisada a vacío (L = 20 cm; ID = 2 cm), para separar los tres isómeros. El vacío se ajustó en primer lugar a 2 mbares, y se inició el calentamiento del baño de aceite. Se realizaron tres cortes según las temperaturas de los vapores:

- 15
- 128-137°C (2 mbares): se recogieron 12,5 g de un jarabe incoloro, y el análisis mostró isomanida como el producto principal, con trazas de productos de la HDO "no volátiles" (dioles) y trazas de isosorbida;
 - 151-156°C (2 mbares), después 156-171°C (2 mbares): 97,0 g de un jarabe incoloro que contiene principalmente isosorbida (80%) con isoidida (20%);
 - 111-113°C (10-2 mbares): 28,9 g de un sólido blanco, analizado como isoidida pura.

20 Durante la destilación del tercer corte, la isoidida pura cristalizó en la parte colectora del conjunto de destilación, y se calentó cuidadosamente con una pistola calefactora para permitir su recogida en el matraz. La isoidida se aisló en una cantidad de 28,9 g, que corresponde a un rendimiento para la etapa de destilación de 46%.

La presente descripción incluye además las siguientes realizaciones:

Apartados

25 Apartado 1. Un procedimiento para la preparación de isoidida a partir de isosorbida, que comprende someter una disolución acuosa de isosorbida a epimerización en presencia de hidrógeno bajo la influencia de un catalizador que comprende rutenio sobre un soporte, a un pH de partida por encima de 7.

Apartado 2. Un procedimiento para la preparación de isoidida a partir de isosorbida, que comprende someter una disolución acuosa de isosorbida a epimerización en presencia de hidrógeno bajo la influencia de un catalizador que

comprende rutenio sobre un soporte de carbono.

Apartado 3. Un procedimiento según el apartado 1 o 2, en el que la concentración de isosorbida está en el intervalo de 25% en peso a 75% en peso, preferiblemente 30% a 60% en peso.

5 Apartado 4. Un procedimiento según uno cualquiera de los apartados anteriores, en el que el hidrógeno se proporciona a una presión de 25 a 55 bares, preferiblemente alrededor de 40 bares.

Apartado 5. Un procedimiento según uno cualquiera de los apartados anteriores, en el que el catalizador está cargado con 1% a 10% en peso de rutenio, basado en el peso total del catalizador, preferiblemente 5% en peso.

10 Apartado 6. Un procedimiento según uno cualquiera de los apartados anteriores, en el que el catalizador está presente en una cantidad tal para proporcionar un porcentaje en moles de rutenio, calculado con respecto a isosorbida, en un intervalo de 0,1% en moles a 0,2% en moles, preferiblemente 0,14 a 0,15% en moles.

Apartado 7. Un procedimiento según uno cualquiera de los apartados anteriores, en el que el catalizador comprende, como soporte, carbón activado.

Apartado 8. Un procedimiento según uno cualquiera de los apartados anteriores, en el que la reacción de epimerización se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 200°C a 240°C, preferiblemente a 220°C.

15 Apartado 9. Un procedimiento según uno cualquiera de los apartados anteriores, en el que la epimerización se lleva a cabo durante 1-2 horas.

Apartado 10. Un procedimiento según uno cualquiera de los apartados anteriores, en el que el pH de la disolución acuosa de isoidida está en el intervalo de 8 a 10.

20 Apartado 11. El uso de un catalizador que comprende rutenio sobre un soporte de carbono, en la epimerización de isosorbida a isoidida.

Apartado 12. Un uso según el apartado 11, en el que la epimerización se lleva a cabo mediante un procedimiento como se reivindica en uno cualquiera de los apartados 1 a 10.

25 Apartado 13. Un procedimiento para la preparación de isoidida a partir de glucosa, comprendiendo el procedimiento las etapas de (a) someter glucosa a hidrogenación, para formar sorbitol; (b) someter el sorbitol a deshidratación, para formar isosorbida; (c) someter isosorbida a epimerización catalizada a isoidida, usando un catalizador que comprende rutenio sobre un soporte de carbono según un procedimiento como se reivindica en uno cualquiera de los apartados 1 a 10.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de isoidida a partir de isosorbida, que comprende someter una disolución acuosa de isosorbida a epimerización en presencia de hidrógeno bajo la influencia de un catalizador que comprende rutenio sobre un soporte de carbono,
- 5 en el que el hidrógeno se proporciona a una presión de 2,5 a 5,5 MPa (25 a 55 bares), y
en el que el catalizador está presente en una cantidad tal para proporcionar un porcentaje en moles de rutenio, calculado con respecto a isosorbida, en un intervalo de 0,01% en moles a 0,2% en moles.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, a un pH de partida por encima de 7.
3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que la concentración de isosorbida está en un intervalo de
10 25% en peso a 75% en peso, preferiblemente 30% a 60% en peso.
4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el hidrógeno se proporciona a una presión de 4,0 MPa (40 bares).
5. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador se carga con de 1% a 10% en peso de rutenio, basado en el peso total del catalizador preferiblemente 5% en peso.
- 15 6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador está presente en una cantidad de manera que proporciona un porcentaje en moles de rutenio, calculado con respecto a isosorbida, en un intervalo de 0,1% en moles a 0,2% en moles, preferiblemente 0,14 a 0,15% en moles.
7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador comprende carbono activado como el soporte.
- 20 8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción de epimerización se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 200°C a 240°C, preferiblemente a 220°C.
9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la epimerización se lleva a cabo durante un tiempo de 1-2 horas.
10. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el pH de la disolución
25 acuosa de isoidida está en el intervalo de 8 a 10.
11. El uso de un catalizador que comprende rutenio sobre un soporte de carbono, en la epimerización de isosorbida a isoidida, en el que la epimerización se lleva a cabo mediante un procedimiento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
- 30 12. Un procedimiento para la preparación de isoidida a partir de glucosa, comprendiendo el procedimiento las etapas de (a) someter la glucosa a hidrogenación para formar sorbitol; (b) someter el sorbitol a deshidratación para formar isosorbida; (c) someter isosorbida a epimerización catalizada a isoidida, usando un catalizador que comprende rutenio sobre un soporte de carbono según un procedimiento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.