

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 105**

51 Int. Cl.:

**B01J 31/18** (2006.01)

**B01J 31/20** (2006.01)

**B01J 31/24** (2006.01)

**C07C 29/149** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2016 PCT/EP2016/066712**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2017 WO17009404**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2016 E 16742207 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 3322683**

54 Título: **Procedimiento para la producción de D-sorbitol**

30 Prioridad:

**14.07.2015 EP 15176657**

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

**30.10.2019**

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)  
Het Overloon 1  
6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

**AGUILA, MAE, JOANNE;  
HOHMANN, HANS, PETER;  
LEFORT, LAURENT;  
MEDLOCK, JONATHAN, ALAN y  
PAPPENBERGER, GUENTER**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 729 105 T3

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

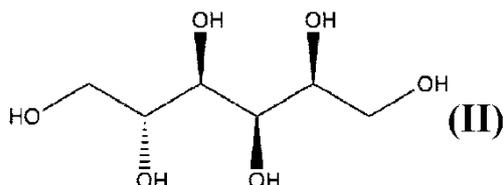
## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la producción de D-sorbitol

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la producción de sorbitol.

5 El D-sorbitol, también conocido como D-glucitol, es un alcohol de azúcar con un sabor dulce que el cuerpo humano metaboliza lentamente.

El D-sorbitol, cuya denominación IUPAC es (2S, 3R, 4R, 5R)-hexano-1,2,3,4,5,6-hexol), es el compuesto de fórmula (II). En el texto a continuación, se refiere como sorbitol.



10 El sorbitol es un sustituto de azúcar. Puede enumerarse en los ingredientes inactivos enumerados para algunos alimentos y productos. Su número SIN y su número E es 420. El sorbitol tiene aproximadamente un 60 % del dulzor de la sacarosa. Además, el sorbitol se usa como laxante, así como, por ejemplo, como espesante o humectante en aplicaciones cosméticas.

El sorbitol también se usa en los chicles denominados «sin azúcar».

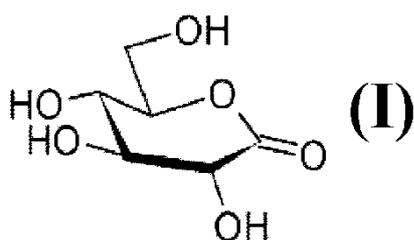
Además, el sorbitol es también un compuesto intermedio en la producción de ácido L-ascórbico (vitamina C).

15 Debido al hecho de que el sorbitol puede usarse en muchas diversas aplicaciones, siempre hay la necesidad de formas de producción nuevas y mejoradas.

Hoy en día, la mayor parte del sorbitol se fabrica a partir de jarabe de maíz, pero también se encuentra en manzanas, peras, melocotones y ciruelas.

Sorprendentemente se ha encontrado una forma de producir sorbitol nueva y mejorada.

20 Se encontró que la D-glucono-1,5-lactona puede usarse como material de partida en una hidrogenación catalizada a base de metal de transición para formar sorbitol con rendimientos muy altos. La D-glucono-1,5-lactona, también conocida como D-glucono-delta-lactona, denominación IUPAC: (3R, 4S, 5S, 6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-ona), es el compuesto de fórmula (I). En el texto a continuación, se refiere como gluconolactona.



25 La gluconolactona es un compuesto muy conocido y usado.

Es un aditivo alimenticio con el número E E575 usado como secuestrante, acidificante o agente de curado, encurtido o leudante. La gluconolactona pura es un polvo cristalino inodoro y blanco.

La gluconolactona puede producirse, por ejemplo, por oxidación de la D-glucosa en presencia de glucosa oxidasa.

30 La gluconolactona también puede adquirirse comercialmente. La hidrogenación de la gluconolactona catalizada por Ru/C se describe en *Catalysis letters* 68 (2000), páginas 41-44.

35 Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento (P) de producción de sorbitol (compuesto de fórmula (II)), en donde la gluconolactona (compuesto de fórmula (I)) se hidrogena en presencia de al menos un complejo a base de metal de transición. El procedimiento según la presente invención, que es una hidrogenación, se lleva a cabo en presencia de al menos un complejo a base de metal de transición.

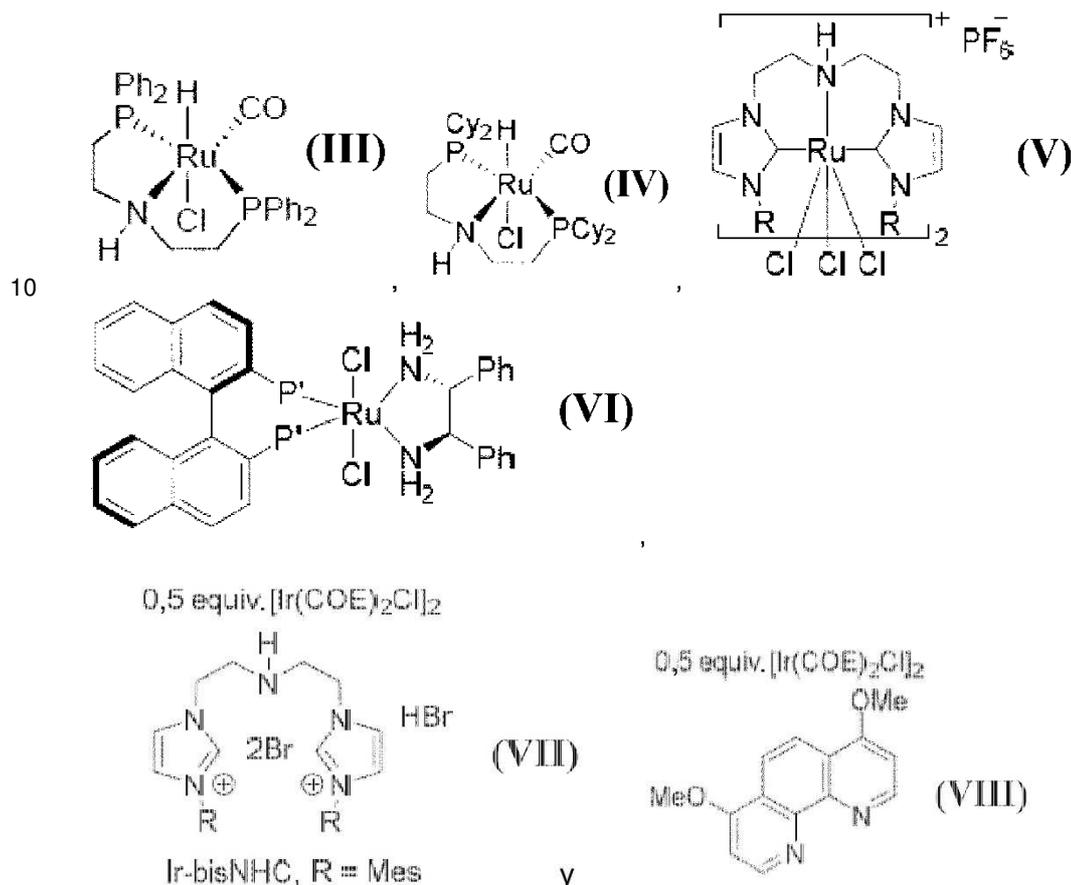
Los complejos preferidos son aquellos en los que el metal de transición se elige del grupo que consiste en Ru, Ir, Pd, Pt, Rh, Fe, Os, Ni y Co, más preferiblemente Ru e Ir. Más preferiblemente, los complejos son aquellos en los que el

metal de transición se elige del grupo que consiste en Ru e Ir y que comprenden al menos un ligando orgánico. Los complejos muy preferidos son aquellos en los que el metal de transición es rutenio y que comprenden al menos un ligando orgánico que contiene al menos un donador de nitrógeno.

- 5 Los complejos especialmente preferidos son aquellos en los que el metal de transición es rutenio y que comprenden al menos un ligando, en donde el ligando contiene al menos un nitrógeno y un donador de fósforo o el ligando contiene al menos un nitrógeno y un donador de tipo carbeno.

Complejos especialmente preferidos también son aquellos en los que metal de transición es iridio y que comprenden al menos un ligando, en donde el ligando contiene al menos un donador de nitrógeno.

Algunos complejos de Ru e Ir muy preferidos son aquellos de las siguientes fórmulas (III) - (VIII):



- 15 Todos estos complejos preferidos de las fórmulas (III) - (VIII) son conocidos y pueden adquirirse de fuentes comerciales (es decir, de STREM Chemicals Inc. o Sigma-Aldrich Chemicals) o pueden producirse según la técnica anterior (como se describe en *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, 37, 1703 u *Org. Process Res. Rew.*, 2012, 16, 166).

Los catalizadores pueden formarse previamente a partir de un precursor de metal y al menos un ligando orgánico o el complejo de metal deseado puede formarse *in situ*.

- 20 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento (P1), que es el procedimiento (P), en donde el metal de transición del complejo a base de metal de transición se selecciona del grupo que consiste en Ru, Ir, Pd, Pt, Rh, Fe, Os, Ni y Co.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento (P2), que es un procedimiento (P), en donde el metal de transición del complejo a base de metal de transición se selecciona del grupo que consiste en Ru e Ir.

- 25 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento (P3), que es el procedimiento (P2), en donde el complejo a base de metal de transición comprende al menos un ligando orgánico.

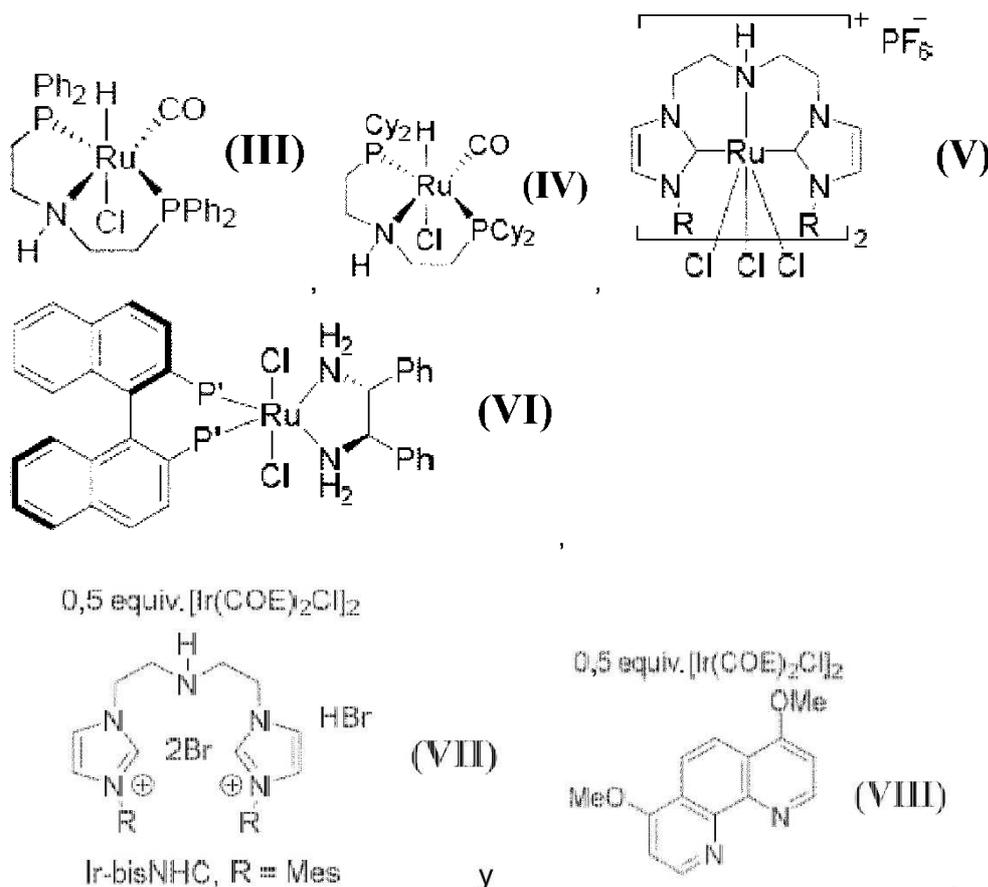
Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento (P4), que es el procedimiento (P), en donde el complejo a base de Ru comprende al menos un ligando orgánico que contiene al menos un donador de nitrógeno.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento (P4'), que es el procedimiento (P), en donde el complejo base de Ru comprende al menos un ligando orgánico, en donde el ligando contiene al menos un nitrógeno y un donador de fósforo.

- 5 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento (P4''), que es el procedimiento (P), en donde el complejo a base de Ru comprende al menos un ligando orgánico, en donde el ligando contiene al menos un nitrógeno y un donador de tipo carbeno.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento (P5), que es el procedimiento (P), en donde el complejo a base de Ir comprende al menos un ligando, en donde el ligando contiene al menos un donador de nitrógeno.

- 10 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento (P6), que es el procedimiento (P), (P1), (P2), (P3), (P4), (P4'), (P4'') o (P5), en donde el complejo a base de metal de transición se selecciona del grupo que consiste en los complejos mostrados en las fórmulas (III) - (VIII):



- 15 El procedimiento según la presente invención es catalizado de manera homogénea.

El procedimiento según la presente invención se lleva a cabo normalmente en un disolvente o una mezcla de disolventes.

- 20 Los disolventes adecuados son disolventes no acuosos, orgánicos, polares, tales como alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), éteres (por ejemplo, THF) o amidas.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento (P7), que es el procedimiento (P), (P1), (P2), (P3), (P4), (P4'), (P4''), (P5) o (P6), en donde el procedimiento se lleva a cabo en al menos un disolvente.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento (P7'), que es el procedimiento (P7), en donde el disolvente es (o los disolventes son) seleccionado(s) de disolventes no acuosos, orgánicos o polares.

- 25 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento (P7''), que es el procedimiento (P7) o (P7'), en donde el disolvente se selecciona del grupo que consiste en alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), éteres (por ejemplo, THF) y amidas.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento (P7'''), que es el procedimiento (P7), (P7') o (P7''), en donde el disolvente se selecciona de alcoholes.

5 La hidrogenación según la presente invención se lleva a cabo normalmente con gas H<sub>2</sub>. Preferiblemente, la hidrogenación según la presente invención se lleva a cabo a presión. La presión (por el gas H<sub>2</sub>) es normalmente al menos aproximadamente 0,2 MPa (2 bar). También puede ir hasta aproximadamente 20 MPa (200 bar). Así, en una realización preferida, la presión está en el rango de desde aproximadamente 0,2 MPa (2 bar) a aproximadamente 20 MPa (200 bar), más preferiblemente de aproximadamente 0,5 MPa (5 bar) a aproximadamente 10 MPa (100 bar), incluso más preferiblemente de aproximadamente 1 MPa (10 bar) a aproximadamente 6 MPa (60 bar).

10 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento (P8), que es el procedimiento (P), (P1), (P2), (P3), (P4), (P4'), (P4''), (P5), (P6), (P7), (P7'), (P7''), (P7'''), (P8), (P9) o (P9'), en donde el procedimiento se lleva a cabo con gas H<sub>2</sub>.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento (P9), que es el procedimiento (P), (P1), (P2), (P3), (P4), (P4'), (P4''), (P5), (P6), (P7), (P7'), (P7''), (P7''') o (P8), en donde el procedimiento se lleva a cabo a presión.

15 El procedimiento según la presente invención se lleva a cabo normalmente a temperatura elevada. El término «temperatura elevada» incluye una temperatura que esté por encima de la temperatura ambiente, por ejemplo, al menos 25 °C y mayor (típicamente una temperatura de al menos 30 °C a 40 °C), pero sin limitarse a estas. Un rango de temperatura preferido es de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 150 °C, más preferiblemente de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 100 °C.

20 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento (P10), que es el procedimiento (P), (P1), (P2), (P3), (P4), (P4'), (P4''), (P5), (P6), (P7), (P7'), (P7''), (P7'''), (P8), (P9) o (P9'), en donde el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura elevada.

25 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento (P10'), que es el procedimiento (P10), en donde el procedimiento se lleva a cabo en un rango de temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 100 °C.

El procedimiento según la presente invención se lleva a cabo normalmente en una relación molar de sustrato a catalizador (relación S/C) de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 000, preferiblemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 40 000, más preferiblemente de aproximadamente 5000 a aproximadamente 30 000.

30 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento (P11), que es el procedimiento (P), (P1), (P2), (P3), (P4), (P4'), (P4''), (P5), (P6), (P7), (P7'), (P7''), (P7'''), (P8), (P9), (P9'), (P10) o (P10'), en donde el procedimiento se lleva a cabo en una relación molar de sustrato a catalizador (relación S/C) de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 000, preferiblemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 40 000, más preferiblemente de aproximadamente 5000 a aproximadamente 30 000.

35 El procedimiento según la presente invención también se puede llevar a cabo en presencia de al menos una base, preferiblemente al menos una base de alcóxido (es decir, NaOCH<sub>3</sub>, KOCH<sub>3</sub>, NaOi-propanol, KOi-propanol, NaOtbutanol, KOtbutanol).

40 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento (P12), que es el procedimiento (P), (P1), (P2), (P3), (P4), (P4'), (P4''), (P5), (P6), (P7), (P7'), (P7''), (P7'''), (P8), (P9), (P9'), (P10), (P10') o (P11), en donde el procedimiento se lleva a cabo en presencia de al menos una base.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento (P12'), que es el procedimiento (P12), en donde el procedimiento se lleva a cabo en presencia de al menos una base de alcóxido.

45 El producto del procedimiento según la presente invención [compuesto de fórmula (II)] es – como se indicó anteriormente – obtenido con excelente rendimiento, incluyendo rendimientos en el rango de al menos 87 %, tales como, por ejemplo, al menos 90 % o 95 %, preferiblemente en el rango de al menos un 98 %, pero sin limitarse a estos. El producto puede purificarse (cuando sea necesario) usando métodos comúnmente conocidos.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos. Todas las temperaturas se dan en grados centígrados y todas las partes y todos los porcentajes son referidos al peso.

#### **Ejemplo 1:** Conversión de gluconolactona a sorbitol en diversas condiciones

50 Procedimiento general para la hidrogenación: Todas las manipulaciones se hicieron en una caja de guantes con N<sub>2</sub>, excepto para el peso de la gluconolactona. En aire, se pesaron muestras de gluconolactona (1,0 mmol) en viales de tapa plegada de 5 ml y se transfirieron en caja de guantes con N<sub>2</sub>. En estas muestras, se añadieron disolución de KOMe en metanol (5 % en moles peso de gluconolactona) y disolución / suspensión de catalizador en metanol (0,5 % en moles peso de gluconolactona, S/C 200); se diluyó además el volumen a 3,0 ml con metanol. Se taparon estos

5 viales con un septo recubierto de PTFE y se pusieron en el interior de un reactor de hidrogenación paralelo Premex 96er. Se purgó el sistema con N<sub>2</sub> (3 × 1 MPa (10 bar)) e H<sub>2</sub> (3 × 1 MPa (10 bar)). Las reacciones se llevaron a cabo a 5 MPa (50 bar) de H<sub>2</sub>, 70 °C. 16 h con agitación (31 rad/s (300 rpm)). Después de la reacción, se prepararon muestras de HPLC en H<sub>2</sub>O desionizada. Se determinaron las concentraciones de la gluconolactona y sorbitol en la reacción usando curvas de calibración.

Análisis: Se analizaron los productos con HPLC usando un instrumento Infinity de Agilent Technologies 1260 provisto de detector de índice de refracción Waters 2414. Los parámetros son columna: BIORAD Aminez-HPX-87H, 300 mm × 7,8 mm, temperatura de la columna: 50 °C, caudal: 0,55 ml/min, volumen de inyección: 100 µl, eluyente: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (ac.) 5 mM, tiempo de recogida: 60 min. Tiempos de retención, min: gluconolactona = 9,6; sorbitol = 10,9.

10 **Tabla 1.** Ensayo de catalizador de Ru e Ir. (Condiciones: 1 mmol de gluconolactona, 5 % en moles de KOMe, 0,5 % en moles de catalizador, volumen total de 3 ml de metanol, 5 MPa (50 bar) de H<sub>2</sub>, 16 h, análisis HPLC en H<sub>2</sub>O, DF = 168; <sup>a</sup> a 70 °C, <sup>b</sup> a 90 °C).

Catalizador	Gluconolactona [mM]	Sorbitol [mM]	Conversión [%]
III <sup>a</sup>	8,9	379	98
IV <sup>a</sup>	194	165	46
V <sup>b</sup>	2,2	339	99
VI <sup>b</sup>	163	153	49
VII <sup>b</sup>	146	128	47
VIII <sup>b</sup>	178	136	43
Ninguno (Ref. 1)	363	0	0

15 **Tabla 2.** Ensayo de disolvente usando III como catalizador. (Condiciones: 1 mmol de gluconolactona, 5 % en moles de KOMe, 0,5 % en moles de III, volumen total de 3 ml, 5 MPa (50 bar) de H<sub>2</sub>, a 70 °C, 16 h, análisis HPLC en H<sub>2</sub>O, DF = 168).

Catalizador	Gluconolactona [mM]	Sorbitol [mM]	Conversión [%]
Metanol	7,7	347	98
Etanol	18,1	388	96
Isopropanol	58,7	262	82
Tetrahidrofurano	278	58,6	18

20 **Tabla 3.** Variación de la relación molar sustrato a catalizador (S/C) usando III como catalizador. (Condiciones: 1 mmol de gluconolactona, 5 % en moles de KOMe, de 0,02 % a 0,002 % en moles de III, volumen total de 3 ml de metanol, 5 MPa (50 bar) de H<sub>2</sub>, 90 °C, 16 h, análisis HPLC en H<sub>2</sub>O, DF = 168).

S/C	Gluconolactona [mM]	Sorbitol [mM]	Conversión [%]
5000	1,1	305	100
10 000	1,7	290	99
20 000	6,0	397	99

S/C	Gluconolactona [mM]	Sorbitol [mM]	Conversión [%]
50 000	68,8	183	73

**Tabla 4.** Variación de temperatura y cantidad de base usando **III** como catalizador. (Condiciones: 1 mmol de gluconolactona, de 1 % a 5 % en moles de KOMe, 0,5 % en moles de **III**, volumen total de 3 ml de metanol, 5 MPa (50 bar) de H<sub>2</sub>, 16 h, análisis HPLC en H<sub>2</sub>O, DF = 168).

Condiciones	Gluconolactona [mM]	Sorbitol [mM]	Conversión [%]
5 % en moles de KOMe, 70 °C	8,9	379	98
1 % en moles de KOMe, 90 °C	5,7	378	99

5

#### Ejemplo 2: Conversión de gluconolactona en sorbitol

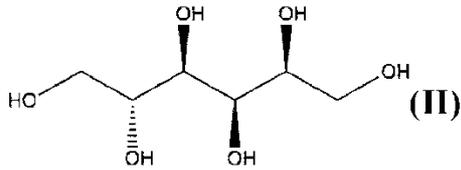
Se pesaron en aire gluconolactona (10,0 mmol, 1,8 g) en un reactor de acero inoxidable de alta presión de 120 ml (EM60-100-HC, Premex) y se transfirieron en una caja de guantes con N<sub>2</sub>. En esta, se añadieron 10 ml de metanol, seguido por KOMe (5 % en moles peso de gluconolactona, 0,5 mmol, 0,035 g) de disolución en metanol (10 ml) y disolución/suspensión de catalizador **III** (0,02 % en moles peso de gluconolactona, S/C 5000) en metanol (10 ml). Se cerró el reactor en el interior de la caja de guantes. Se purgó el autoclave con N<sub>2</sub> (5 × 2 MPa (20 bar)) e H<sub>2</sub> (5 × 1 MPa (10 bar)). La reacción se llevó a cabo a 5 MPa (50 bar) de H<sub>2</sub>, 90 °C con agitación (105 rad/s (1000 rpm)). Después de la reacción, se prepararon muestras de HPLC en H<sub>2</sub>O desionizada. Se determinaron las concentraciones de gluconolactona y sorbitol en la reacción usando curvas de calibración. Se retiró a vacío el disolvente de la mezcla de reacción para obtener un rendimiento bruto de sorbitol (1,9 g) de la reacción. El método analítico usado fue el mismo que en el ejemplo 1 – el análisis mostró gluconolactona 4,9 mM y sorbitol 356 mM (conversión del 99 %).

10

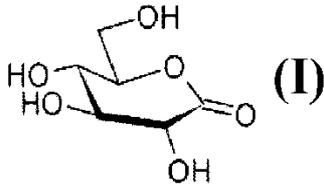
15

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción del compuesto de fórmula (II):



en donde el compuesto de fórmula (I):



5

se hidrogena en presencia de al menos un complejo a base de metal de transición.

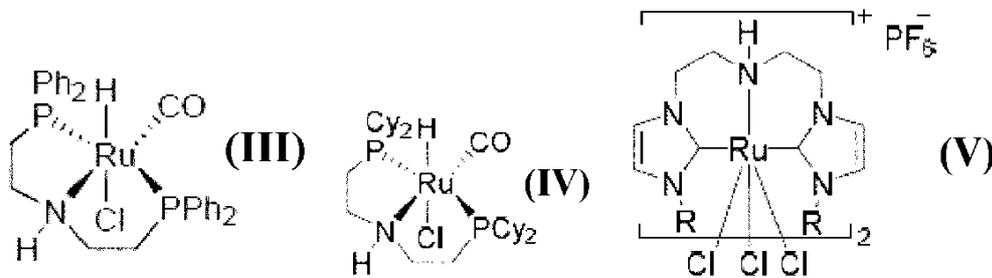
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde el metal de transición del complejo a base de metal de transición se selecciona del grupo que consiste en Ru, Ir, Pd, Pt, Rh, Fe, Os, Ni y Co.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en donde el metal de transición del complejo a base de metal de transición se selecciona del grupo que consiste en Ru e Ir.

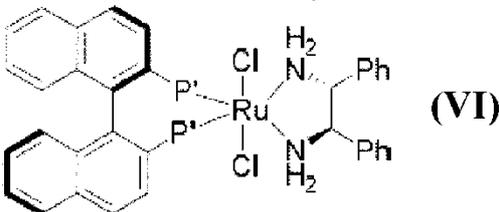
10

4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el complejo a base de metal de transición comprende al menos un ligando orgánico.

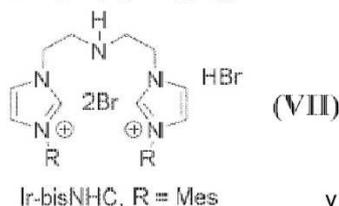
5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el complejo a base de metal de transición se selecciona del grupo que consiste en los complejos de las fórmulas (III) - (VIII):



15



0,5 equiv. [Ir(COE)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub>



y



## ES 2 729 105 T3

6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el procedimiento se lleva a cabo en al menos un disolvente.
7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en donde el procedimiento se lleva a cabo en al menos un disolvente no acuoso, orgánico o polar.
- 5 8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el procedimiento se lleva a cabo en presencia de gas H<sub>2</sub>.
9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el procedimiento se lleva a cabo a una presión de aproximadamente 0,2 MPa (2 bar) a aproximadamente 20 MPa (200 bar), preferiblemente de aproximadamente 0,5 MPa (5 bar) a aproximadamente 10 MPa (100 bar), más preferiblemente de aproximadamente 10 1 MPa (10 bar) a aproximadamente 6 MPa (60 bar).
- 10 10. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se lleva a cabo a una temperatura en el rango de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 100 °C.
- 15 11. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se lleva a cabo a una relación molar de sustrato a catalizador en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 000, preferiblemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 40 000, más preferiblemente de aproximadamente 5000 a aproximadamente 30 000.
12. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el procedimiento se lleva a cabo en presencia de al menos una base, preferiblemente al menos una base de alcóxido.