

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 048**

51 Int. Cl.:

**C07C 319/14** (2006.01)

**C07C 323/52** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2016 PCT/EP2016/059661**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2016 WO16174231**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2016 E 16720105 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019 EP 3288920**

54 Título: **Proceso para la preparación de análogos alfa-hidroxi de metionina a partir de azúcares y derivados de los mismos**

30 Prioridad:

**30.04.2015 DK 201500265**

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

**30.03.2020**

73 Titular/es:

**HALDOR TOPSØE A/S (100.0%)**

**Haldor Topsøes Allé 1**

**2800 Kgs. Lyngby, DK**

72 Inventor/es:

**SADABA ZUBIRI, IRANTZU;**

**TAARNING, ESBEN y**

**TZOULAKI, DESPINA**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 751 048 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

Proceso para la preparación de análogos alfa-hidroxi de metionina a partir de azúcares y derivados de los mismos

- 5 Un proceso para la preparación de un análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados a partir de azúcares en presencia de compuestos de zeotipo.

Antecedentes:

- 10 Los carbohidratos representan la fracción más grande de biomasa y, para su uso eficaz como materia prima para la preparación de productos químicos comerciales, se están estableciendo diversas estrategias. La biomasa es de particular interés debido a su potencial para complementar y, en última instancia reemplazar, el petróleo como materia prima para dichos fines. Los carbohidratos que pueden obtenerse a partir de biomasa comprenden azúcares C2 a C6 y son de particular interés industrial, dado que son una fuente potencial de compuestos de carbono de
- 15 cadena corta altamente funcionalizados.

- La presente invención tiene como objetivo la preparación de un análogo  $\alpha$ -hidroxi y sus derivados a partir de azúcares en presencia de compuestos de zeotipo. Un análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina es el ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico. El análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados pueden utilizarse como suplemento
- 20 alimenticio/nutricional en composiciones/formulaciones de alimentos para animales.

- Se sabe que los azúcares C2-C6 pueden convertirse en lactato de metilo y vinilglicolato de metilo (MVG) en presencia de materiales de zeotipo tales como Sn-BEA. El documento EP 2 184 270 B1 y Science (2010) 328, p. 602 - 605 informan sobre rendimientos promedio de lactato de metilo del 64%, el 43% y el 44% a 160 °C en presencia de Sn-BEA y metanol a partir de sacarosa, glucosa y fructosa, respectivamente. El vinilglicolato de metilo (MVG) es el subproducto principal con un rendimiento comunicado del 3-11%. El MVG puede producirse con
- 25 rendimientos de hasta el 56% a partir del azúcar C4 D-eritrosa.

- El documento WO 98/32735 divulga un proceso para la preparación de éster metílico de un análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina, el éster metílico de ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico, con un rendimiento del 85% mediante la adición por radicales libres de metiltio a un sustrato olefínico no conjugado, es decir, vinilglicolato de metilo (MVG). Aunque de alto rendimiento, las reacciones por radicales tienen el potencial de formar subproductos regioisoméricos.

- El documento WO 98/32735 también divulga un proceso alternativo, de múltiples etapas, comercialmente factible para la preparación de un análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina, el ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico. El proceso comprende una adición de Michael de metilmercaptano a acroleína (un sustrato olefínico conjugado) en presencia de un catalizador de amina orgánica para producir 3-(metiltio)-propanal, seguida de la adición de nitrilo al ácido e hidrólisis. Aunque el proceso es industrialmente factible, se debería evitar el uso de reactivos tóxicos y costosos
- 35 tales como el HCN y la acroleína.

- ChemCatChem (2013) 5, p. 569-575 divulga la conversión de tetrasas (azúcares C4) a MVG y MMHB en condiciones catalíticas homogéneas. El MMHB se produce selectivamente a partir de eritrosa (azúcar C4) en presencia de un catalizador de cloruro de estaño homogéneo.

- 45 El documento US 2011/229626 describe la preparación de metilmercaptopropionaldehído (MMP) a partir de glicerol y la conversión adicional de MMP en ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico.

- En consecuencia, es deseable proporcionar un proceso alternativo para la preparación de un análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados. En particular, es deseable proporcionar un proceso que sea industrialmente factible, siendo deseable, por lo tanto, que el proceso sea de alto rendimiento, directo y selectivo. Es deseable que el proceso se lleve a cabo en condiciones que sean industrialmente factibles, con reactivos o catalizadores que permitan una producción sencilla y la reducción de desechos tóxicos, como el uso de catalizadores heterogéneos que pueden regenerarse. Además, es deseable proporcionar un proceso en el que los sustratos se deriven de fuentes renovables tales como azúcares C2-C6. En particular, debido a que los sustratos de azúcar son mucho
- 50 menos tóxicos y mucho más baratos que, por ejemplo, la acroleína y el reactivo HCN, el uso de sustratos de azúcar, por consiguiente, reduce significativamente los costes de producción.

Divulgación de la invención

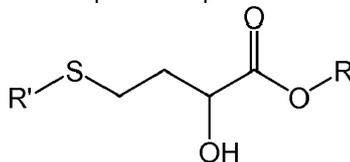
- 60 Sorprendentemente, se ha encontrado que se puede obtener un análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados poniendo en contacto uno o más azúcares con una composición de metalo-silicato en presencia de un compuesto que comprende azufre y un disolvente.

- El análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados están representados por la fórmula

- 65  $R'-S-CH_2-CH_2-CHOH-COO-R$  (I),

en la que R se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, metales alcalinos o alcalinotérreos; y R' se selecciona del grupo que consiste en H y metilo.

- 5 El análogo α-hidroxi de metionina y sus derivados pueden representarse alternativamente de la forma siguiente:



Sorprendentemente, se ha encontrado que se puede obtener un alto rendimiento del análogo α-hidroxi de metionina y derivados del mismo según el proceso de la presente invención.

- 10 El compuesto que comprende azufre es un compuesto de la fórmula RSR', en la que R y R' se seleccionan del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o metales alcalinos o alcalinotérreos. El compuesto que comprende azufre se selecciona preferentemente del grupo que consiste en alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-tiol, sales de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-tiol, dimetilmercaptano, disulfuro de dimetilo y sulfuro de hidrógeno. Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-tiol se refiere en el presente contexto a tioles monosustituídos y disustituídos con un sustituyente que comprende un grupo alquilo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que comprende uno, dos, tres, cuatro o cinco carbonos. Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-tiol se refiere en el presente contexto a un alquiltiol seleccionado del grupo que consiste en metanotiol, etanotiol, propanotiol de cadena lineal o ramificada, butanotiol de cadena lineal o ramificada y pentanotiol de cadena lineal o ramificada.

- 20 Sal de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-tiol, en el presente contexto, se refiere a la sal de metal alcalino o alcalinotérreo de un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-tiol. Específicamente, sal de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-tiol, en el presente contexto, se refiere a un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-tiol en forma de una sal en la que el catión se selecciona del grupo que consiste en sodio, potasio, litio, magnesio y calcio. Específicamente, sal de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-tiol, en el presente contexto, se refiere a un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-tiol seleccionado de entre uno o más del grupo que consiste en NaSCH<sub>3</sub>, KSCH<sub>3</sub>, Ca(SCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y Mg(SCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

- 25 Se puede utilizar sulfuro de hidrógeno como compuesto de azufre para producir ácido 2-hidroxi-4-mercapto-butanoico o sus ésteres, que se pueden convertir posteriormente en los análogos α-hidroxi de metionina mediante reacción con metanol. Alternativamente, se puede utilizar sulfuro de hidrógeno para formar un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-tiol en presencia del azúcar, un alcohol y un catalizador ácido, tal como se describe por Roberts, J. S. 2000. Thiols, Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology.

- 30 El análogo α-hidroxi de metionina y sus derivados se seleccionan del grupo que consiste en ácido 2-hidroxi-4-(alquil C<sub>1-5</sub>-tio)butanoico, sus sales y sus ésteres. Alquil C<sub>1-5</sub>-tio corresponde al compuesto alquil C<sub>1-5</sub>-tio que comprende azufre presente en el proceso. Preferentemente, el análogo α-hidroxi de metionina y sus derivados se seleccionan del grupo que consiste en ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico, sus sales y sus ésteres. Preferentemente, el análogo α-hidroxi de metionina y sus derivados se seleccionan del grupo que consiste en ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos y ésteres alquílicos C<sub>1-8</sub> de los mismos. Preferentemente, el análogo α-hidroxi de metionina y sus derivados se seleccionan del grupo que consiste en ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos y ésteres alquílicos C<sub>1-8</sub> de los mismos.

- 35 En el presente contexto, ésteres alquílicos C<sub>1-8</sub> se refiere a ésteres que comprenden un grupo alquilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y 2-etilhexilo. Sales de metales alcalinos y alcalinotérreos significa sales del ácido en las que el catión de la sal se selecciona de entre los metales del grupo I y del grupo II.

- 40 En una forma de realización de la invención, el análogo α-hidroxi de metionina y sus derivados es el ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico.

- 45 En otra forma de realización de la invención, el análogo α-hidroxi de metionina y sus derivados se seleccionan del grupo que consiste en éster metílico del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico, éster etílico del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico, éster propílico del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico, éster butílico del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico, éster isopropílico del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico, éster pentílico del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico, éster hexílico del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico, éster heptílico del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico, éster octílico del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico y éster 2-etilhexílico del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico.

- 50 Los, uno o más, azúcares se seleccionan del grupo que consiste en azúcares C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>. En el presente contexto, azúcares C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> se refiere a carbohidratos que se encuentran comúnmente en la biomasa seleccionados del grupo que consiste en glucosa, fructosa, galactosa, manosa, sacarosa, xilosa, eritrosa, eritrola, treosa, glicolaldehído y 2-hidroxi-γ-butirolactona. Los, uno o más, azúcares pueden utilizarse en solución o pueden ser un jarabe de azúcar. Dicha solución y dicho jarabe pueden denominarse composición de azúcar. La composición de azúcar puede

contener el disolvente. En consecuencia, los, uno o más, azúcares se pueden mezclar con el disolvente y/o el compuesto que comprende azufre antes de ponerlos en contacto con la composición de metalo-silicato. Esta mezcla puede denominarse mezcla de reacción.

- 5 El proceso es preferentemente un proceso de una etapa en el que el análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados se pueden obtener directamente a partir del sustrato de azúcar poniendo en contacto uno o más azúcares con una composición de metalo-silicato en presencia de un compuesto que comprende azufre y un disolvente.

10 En otra forma de realización de la invención, los azúcares pueden utilizarse en presencia de otros compuestos oxigenados C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> tales como acetol, piruvaldehído, formaldehído y glioxal. El glicocolaldehído (azúcar C<sub>2</sub>) se puede producir junto con cantidades secundarias de otros compuestos oxigenados C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> por termólisis hídrica de azúcares según el procedimiento descrito en los documentos US 7.094.932 B2 y PCT/EP2014/053587.

15 El análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados también se pueden obtener sometiendo los, uno o más, azúcares a una etapa de pirólisis para obtener un producto de pirólisis y poniendo en contacto subsiguientemente el producto de pirólisis con la composición de metalo-silicato en presencia del compuesto que comprende azufre y el disolvente.

20 Composición de metalo-silicato se refiere a uno o más materiales sólidos que comprenden óxido de silicio y componentes metálicos y/o de óxido metálico, en la que los componentes metálicos y/o de óxido metálico están incorporados y/o injertados en la superficie de la estructura de óxido de silicio (es decir, la estructura de óxido de silicio comprende enlaces M-O-Si). La estructura de óxido de silicio también se conoce como silicato. Las composiciones de metalo-silicato pueden ser cristalinas o no cristalinas. Los metalo-silicatos no cristalinos incluyen formas amorfas mesoporosas ordenadas u otras formas amorfas mesoporosas. La composición de metalo-silicato se selecciona de entre uno o más del grupo que consiste en materiales de zeotipo y silicatos amorfos mesoporosos ordenados.

25 Preferentemente, el metal activo del componente metálicos y/o de óxido metálico se selecciona de entre uno o más del grupo que consiste en Ge, Sn, Pb, Ti, Zr y Hf. El género de los materiales de zeotipo abarca el género de material de zeolita. Preferentemente, el material de zeotipo tiene una estructura marco seleccionada del grupo que consiste en BEA, MFI, FAU, MOR y FER. Preferentemente, el silicato amorfo mesoporoso ordenado tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en MCM-41 y SBA-15. En una forma de realización preferida, la composición de metalo-silicato es un material de zeotipo. De forma más preferida, la composición de metalo-silicato es un material de zeotipo y se selecciona del grupo que consiste en Sn-BEA, Sn-MFI, Sn-FAU, Sn-MCM-41 y Sn-SBA-15.

30 El disolvente se selecciona preferentemente de entre uno o más del grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol, 2-propanol, 2-butanol, DMSO y agua.

35 El documento WO 2015/024875 divulga que en determinadas condiciones, la presencia de un ion metálico en la solución de reacción es beneficiosa para el rendimiento. El documento WO 2015/024875 proporciona detalles experimentales que describen el origen y la adición del ion metálico al proceso, ya sea a través del catalizador en sí o de forma independiente al catalizador.

40 Otra forma de realización de la presente invención es una solución de reacción básica. La solución básica se puede obtener mediante la adición de uno o más componentes básicos. El componente básico puede seleccionarse de entre uno o más de los reactivos seleccionados de entre una sal metálica y una resina polimérica básica. La resina polimérica básica puede ser, por ejemplo, una resina Amberlyst básica.

45 La sal metálica comprende un ion metálico. Preferentemente, el ion metálico se selecciona del grupo que consiste en potasio, sodio, litio, rubidio y cesio. Preferentemente, la sal metálica es una sal de un metal alcalinotérreo o de un metal alcalino y el anión se selecciona del grupo que consiste en carbonato, nitrato, acetato, lactato, cloruro, bromuro e hidróxido. De forma incluso más preferida, el ion metálico se origina a partir de una o más sales del metal alcalinotérreo o del metal alcalino y se selecciona del grupo que consiste en K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KNO<sub>3</sub>, KCl, acetato de potasio (CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>K), lactato de potasio (CH<sub>3</sub>CH(OH)CO<sub>2</sub>K), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y Rb<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

50 El recipiente/solución de reacción que se utiliza en el proceso se calienta a una temperatura inferior a 250 °C. Preferentemente, el recipiente se calienta a de 50 °C a 180 °C, de 60 °C a 170 °C, de 80 °C a 150 °C; de forma más preferida a de 60 °C a 140 °C.

55 Según el proceso de la presente invención, los inventores han descubierto, sorprendentemente, que el rendimiento del análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados es superior al rendimiento de MVG. Si el sustrato es un sacárido C<sub>4</sub>, el rendimiento de MVG es inferior al 5%, 4%, 3%, 2%, 1%.

60 Además, los inventores han descubierto, sorprendentemente, que el rendimiento del análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados preparados según el proceso de la presente invención es superior al 15%.

65

El proceso para la preparación de un análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados puede llevarse a cabo en una reacción a escala en lotes o una reacción de flujo continuo.

Los, uno o más, azúcares se ponen en contacto con la composición de metalo-silicato en presencia del compuesto que comprende azufre y el disolvente en un reactor. Los azúcares se convierten gradualmente en el análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados. Preferentemente, el reactor se agita por ejemplo mediante un mezclador o por medio del flujo a través del reactor. La conversión se lleva a cabo preferentemente con calentamiento y durante un período de tiempo suficiente para lograr una alta conversión de los azúcares. Preferentemente durante un período de 10 minutos a 12 horas, de forma más preferida de 20 a 300 minutos. El análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados pueden recuperarse tal cual o pueden purificarse por ejemplo por destilación.

Los productos obtenidos de materiales biológicos tales como azúcares tendrán un contenido significativamente mayor de carbono  $^{14}\text{C}$  que los mismos productos obtenidos de fuentes petroquímicas. Anteriormente, la metionina y sus derivados para su uso como suplementos nutricionales se han obtenido a partir de combustibles fósiles.

Por consiguiente, se proporciona un producto que se puede obtener mediante el proceso para la preparación de un análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados a partir de azúcares descrito anteriormente. Dicho producto se caracteriza por tener un contenido de  $^{14}\text{C}$  superior a 0,5 partes por trillón (ng/l) del contenido total de carbono. El análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados pueden ser ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico, sus sales y sus ésteres, y al menos el 70% del carbono inicial puede recuperarse en esa forma.

#### Leyendas de las figuras

Figura 1. Rendimiento del éster metílico del análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina (éster metílico del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico) con Sn-Beta como catalizador utilizando glicolaldehído como azúcar en una reacción de flujo continuo. Composición de la alimentación: 9 g/l de glicolaldehído en metanol como disolvente, 10,7% en peso de agua, 0,9 g/l de metanotiol.

Figura 2. Rendimiento del éster metílico del análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina (éster metílico del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico) con Sn-Beta como catalizador utilizando glicolaldehído en presencia de compuestos oxigenados  $\text{C}_1\text{-C}_3$  en reacción de flujo continuo. Composición de la alimentación: 10,9 g/l de glicolaldehído en metanol como disolvente, 8% en peso de agua, 0,7 g/l de metanotiol.

#### **Ejemplos**

##### Preparación de catalizador

Se prepara Sn-BEA (Si/Sn = 125) según una modificación del procedimiento descrito en el documento US 4.933.161. La zeolita comercial Beta (Zeolyst, Si/Al 12,5, forma de amonio) se calcina (550 °C durante 6 h) para obtener la forma H (forma desaluminada) y se trata con 10 gramos de ácido nítrico concentrado (Sigma-Aldrich, 65%) por gramo de zeolita beta en polvo durante 12 h a 80 °C. El sólido resultante se filtra, se lava con abundante agua y se calcina (550 °C durante 6 h) para obtener el producto Beta desaluminado. Este sólido se impregna mediante una metodología de humedad incipiente con una relación Sn/Si de 125. Para este fin, se disuelve cloruro de estaño (II) (0,128 g, Sigma-Aldrich, 98%) en agua (5,75 ml) y se añade al producto Beta desaluminado (5 g). Después del proceso de impregnación, las muestras se secan 12 h a 110 °C y se calcinan de nuevo (550 °C durante 6 h).

##### **Ejemplo 1: reacción catalítica en reacción en lotes**

Un recipiente a presión de acero inoxidable (40 cc, Swagelok) se carga con 15,0 g de metanol (Sigma-Aldrich, > 99,8%), 0,450 g de sacarosa (Fluka, > 99,0%) y 0,150 g de catalizador. Después se llena el reactor con 75 ml de metanotiol a 1,7 bares, se presuriza a 11 bares con  $\text{N}_2$  y se cierra. El reactor se calienta en un baño de aceite a 170 °C con agitación (700 rpm). La reacción continúa durante el tiempo deseado y después de este periodo, la reacción se inactiva sumergiendo el recipiente en agua fría. Las muestras del recipiente de reacción se filtran y se analizan por HPLC (columna Agilent 1200, Biorad Aminex HPX-87H a 65 °C,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0,05 M, 0,6 ml.min<sup>-1</sup>) para cuantificar hexosas no convertidas y dihidroxiacetona (DHA), gliceraldehído (GLA); y se utilizó CG (Agilent 7890 con una columna Phenomenex Solgelwax) para cuantificar: lactato de metilo (ML), vinilglicolato de metilo (MVG, 2-hidroxi-3-butenato de metilo), glicolaldehído-dimetilacetal (GADMA) y MHA (análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados).

Los ésteres de análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina preparados según el Ejemplo 1 pueden hacerse reaccionar en una solución acuosa básica, tal como NaOH o KOH acuosos o una solución acuosa ácida, tal como HCl acuoso, o catalizador ácido sólido para producir las sales y los derivados ácidos del éster de análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina.

Tabla 1: Conversión de azúcares en análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados en presencia de una composición de metalo-silicato y un compuesto de azufre. MHA significa análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados. En el caso de los disolventes A, B y C, MHA significa éster metílico del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico. En el caso de H<sub>2</sub>O como disolvente, MHA significa ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico. En el caso de IPA, MHA significa éster isopropílico del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico. En el caso del etanol, MHA significa éster etílico del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico.

5

| Ej | Azúcar     | Catalizador | Disolvente       | CH <sub>3</sub> SH/ml | Rendimiento de MHA | Rendimiento de MVG | Conversión | Temperatura | Tiempo |
|----|------------|-------------|------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|------------|-------------|--------|
| 1  | Eritrulosa | Sn-BEA      | A                | 25                    | 20,7               | 0                  | 68,1       | 60          | 16     |
| 2  | Eritrulosa | Sn-BEA      | A                | 25                    | 6,8                | 0                  | 43,8       | 60          | 4      |
| 3  | Eritrulosa | Sn-BEA      | A                | 50                    | 3,5                | 0                  | 14,0       | 60          | 4      |
| 4  | Eritrulosa | Sn-BEA      | A                | 25                    | 24,3               | 0                  | 77,7       | 100         | 4      |
| 5  | Eritrulosa | Sn-BEA      | A                | 25                    | 11,4               | 0                  | 86,6       | 60          | 4      |
| 6  | Eritrulosa | Sn-BEA      | A                | 25                    | 12,7               | 17,4               | 93,8       | 170         | 16     |
| 7  | Eritrulosa | Sn-MFI      | A                | 25                    | 29,1               | 0                  | 81,3       | 100         | 4      |
| 8  | Eritrulosa | Sn-FAU      | A                | 25                    | 0                  | 0                  | 54,0       | 100         | 4      |
| 9  | Eritrulosa | Sn-MOR      | A                | 25                    | 0                  | -                  | 97,2       | 100         | 4      |
| 10 | Eritrulosa | Sn-BEA      | IPA              | 25                    | 0                  | 0                  | 66,7       | 100         | 4      |
| 11 | Eritrulosa | Sn-BEA      | EtOH             | 25                    | 15,6               | 0                  | 68,7       | 100         | 4      |
| 12 | Eritrulosa | Sn-BEA      | H <sub>2</sub> O | 25                    | 0                  | 0                  | 0          | 80          | 4      |
| 13 | Eritrulosa | Sn-BEA      | A                | 25                    | 21,2               | 0                  | 76,6       | 140         | 4      |
| 14 | Eritrulosa | Sn-BEA      | A                | 50                    | 19,7               | 8,3                | 85,7       | 170         | 4      |
| 15 | Eritrulosa | Sn-BEA      | A                | 25                    | 6,7                | 0                  | 27,4       | 60          | 4      |
| 16 | Eritrulosa | Sn-BEA      | A                | 25                    | 14,8               | 0                  | 84,6       | 170         | 4      |
| 17 | Eritrulosa | Sn-BEA      | B                | 25                    | 23,7               | 0                  | 73,0       | 100         | 4      |
| 18 | Eritrulosa | Sn-BEA      | C                | 25                    | 22,1               | 0                  | 76,9       | 100         | 4      |
| 19 | Glucosa    | Sn-BEA      | A                | 25                    | 3,6                | <<1                | 0          | 160         | 3      |
| 20 | Glucosa    | Sn-BEA      | A                | 25                    | 8,3                | 0                  | 100        | 160         | 4      |
| 21 | Glucosa    | Sn-BEA      | A                | 25                    | 5,0                | 5,8                | 96,8       | 170         | 16     |
| 22 | GA         | Sn-BEA      | A                | 25                    | 12,7               | 0                  | 44,3       | 120         | 4      |
| 23 | GA         | Sn-BEA      | A                | 25                    | 17,4               | 0                  | 41,9       | 120         | 16     |
| 24 | GA         | Sn-BEA      | A                | 25                    | 14,9               | 5,4                | 30,7       | 140         | 16     |
| 25 | GA         | Sn-BEA      | A                | 10                    | 7,5                | 0                  | 48,0       | 60          | 4      |
| 26 | GA         | Sn-BEA      | A                | 25                    | 5,0                | 0                  | 8,4        | 60          | 4      |
| 27 | GA         | Sn-BEA      | A                | 25                    | 17,7               | 4                  | 28,9       | 60          | 3      |
| 28 | GA         | Sn-BEA      | H <sub>2</sub> O | 25                    | 0                  | 0                  | 51,3       | 80          | 4      |
| 29 | GA         | Sn-BEA      | A                | 25                    | 0                  | 0                  | 39,4       | 60          | 4      |
| 30 | GA         | Sn-BEA      | A                | 25                    | 0                  | 0                  | 52,3       | 60          | 4      |
| 31 | GA         | Sn-BEA      | A                | 10                    | 0                  | 0                  | 51,1       | 60          | 4      |
| 32 | GA         | Sn-BEA      | B                | 25                    | 0                  | 0                  | 46,5       | 60          | 4      |
| 33 | GA         | Sn-BEA      | C                | 25                    | 5,0                | 0                  | 88,9       | 120         | 4      |
| 34 | GA         | Sn-BEA      | A                | 25                    | 8,3                | 0                  | 62,1       | 120         | 4      |
| 35 | Sacarosa   | Sn-BEA      | A                | 25                    | 2,0                | 4,2                | 96         | 170         | 16     |
| 36 | Sacarosa   | Sn-BEA      | A                | 25                    | 0,9                | 0                  | 72,8       | 160         | 3      |
| 37 | MVG        | Sn-BEA      | A                | 25                    | 0                  |                    | 0          | 100         | 4      |
| 38 | MVG        | Sn-BEA      | A                | 25                    | 0                  |                    | 100        | 100         | 4      |
| 39 | MVG        | Sn-BEA      | A                | 25                    | 0,2                |                    | 12,7       | 170         | 16     |
| 40 | Eritrosa   | Sn-BEA      | A                | 25                    | 0                  | 0                  | 0          | 60          | 4      |
| 41 | Eritrosa   | Sn-BEA      | A                | 25                    | 20,0               | 0                  | 80,0       | 100         | 4      |

|           |               |                    |                   |                            |                           |                           |                   |                    |               |
|-----------|---------------|--------------------|-------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|--------------------|---------------|
| 42        | Eritrosa      | Sn-BEA             | A                 | 25                         | 19,3                      | 0                         | 94,0              | 170                | 4             |
| <b>Ej</b> | <b>Azúcar</b> | <b>Catalizador</b> | <b>Disolvente</b> | <b>CH<sub>3</sub>SH/ml</b> | <b>Rendimiento de MHA</b> | <b>Rendimiento de MVG</b> | <b>Conversión</b> | <b>Temperatura</b> | <b>Tiempo</b> |
| 43        | GA            | Sn-BEA             | A                 | 25                         | 14,5                      | 0                         | 73,0              | 100                | 16            |
| 44        | GA            | Sn-BEA y Amberlyst | A                 | 25                         | 15,4                      | 0                         | 90,1              | 100                | 16            |
| 45        | Glucosa       | Sn-BEA             | A                 | 85                         | 8,3                       | -                         | 79,4              | 120                | 4             |
| 46        | Eritrulosa    | Sn-BEA             | A                 | 85                         | 17,0                      | -                         | 81,8              | 120                | 4             |

Disolvente A: MeOH + 0,13 mmoles de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

Disolvente B: MeOH + 0,06 mmoles de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

Disolvente C: MeOH + 0,3 mmoles de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

GA = glicolaldehído

Como se observa en la Tabla 1, los azúcares C4 y C2 (eritrulosa y glicolaldehído) proporcionaron los rendimientos más altos de análogo α-hidroxi de metionina y sus derivados. El metanol y el etanol proporcionaron rendimientos similares de los ésteres correspondientes.

5

### Ejemplo 2: reacción catalítica en reacción de flujo continuo

Se pueden preparar composiciones que comprenden glicocolaldehído en presencia de compuestos oxigenados C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> por pirólisis de biomasa o azúcares C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> tales como glucosa, sacarosa, fructosa o xilosa. Se proporcionan ejemplos de reacciones de pirólisis en los documentos US 7.094.932 B2 y PCT/EP2014/053587.

10

Una composición que comprendía glicolaldehído o compuestos oxigenados C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> con 814 g/l de glicolaldehído se disolvió en metanol (Sigma-Aldrich, 99.9%) a temperatura ambiente para alcanzar una concentración de 10,9 g/l. Adicionalmente se añadieron metanotiol (Sigma, 1,7 bares) y, en caso necesario, agua a la solución de alimentación. El catalizador Sn-Beta (Si:Sn 125) preparado según la preparación anterior se fraccionó (0,25 g, 300-600 μm) y se cargó en un reactor de acero inoxidable de 0,25 pulgadas. Se utilizó lana de vidrio para mantener el catalizador en su lugar. El reactor se introdujo en un horno y la temperatura del reactor aumentó a 160 °C. Cuando la temperatura superó los 140 °C, la bomba se puso en marcha con un flujo de 0,05 ml/min.

15

Tal como se observa en las figuras 1 y 2, se obtuvieron rendimientos estables de éster metílico del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (más del 30%) a partir de glicolaldehído en agua y metanol utilizando Sn-Beta como catalizador. La presencia de otros compuestos oxigenados C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> (Figura 2) no afectó a la reacción de producción del éster metílico del análogo α-hidroxi de metionina.

20

### Formas de realización

25

La presente invención también se puede describir según las formas de realización siguientes:

Forma de realización 1. Un proceso para la preparación de análogos α-hidroxi de metionina que comprende poner en contacto uno o más azúcares con una composición de metalo-silicato en presencia de un compuesto que comprende azufre y un disolvente tal como se define en la reivindicación 1.

30

Forma de realización 2. El proceso según la forma de realización 1, en el que el compuesto que comprende azufre se selecciona del grupo que consiste en alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-tiol, sal de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-tiol, dimetilmercaptano, disulfuro de dimetilo y sulfuro de hidrógeno.

35

Forma de realización 3. El proceso según una cualquiera de las formas de realización 1 y 2, en el que el compuesto que comprende azufre se selecciona del grupo que consiste en metano-tiol, dimetilmercaptano, disulfuro de dimetilo y sulfuro de hidrógeno.

40

Forma de realización 4. Un proceso según una cualquiera de las formas de realización 1 a 3, en el que los, uno o más, azúcares se seleccionan del grupo que consiste en glucosa, fructosa, galactosa, manosa, sacarosa, xilosa, eritrosa, eritrulosa, treosa, glicolaldehído y 2-hidroxi-γ-butirolactona.

45

Forma de realización 5. Un proceso según una cualquiera de las formas de realización 1 a 3, en el que los, uno o más, azúcares se obtienen sometiendo uno o más azúcares seleccionados del grupo que consiste en glucosa, fructosa, galactosa, manosa, sacarosa, xilosa, eritrosa, eritrulosa, treosa, a una etapa de pirólisis para obtener un

## ES 2 751 048 T3

producto de pirólisis y poniendo en contacto subsiguientemente el producto de pirólisis con la composición de metalo-silicato en presencia del compuesto que comprende azufre y el disolvente.

5 Forma de realización 6. El proceso según una cualquiera de las formas de realización 1 a 5, en el que la composición de metalo-silicato es un material de zeotipo.

Forma de realización 7. El proceso según la forma de realización 6, en el que el material de zeotipo es uno o más materiales seleccionados del grupo que consiste en Sn-BEA, Sn-MFI, Sn-FAU, Sn-MCM-41 y Sn-SBA-15.

10 Forma de realización 8. El proceso según una cualquiera de las formas de realización 1 a 7, en el que el disolvente se selecciona de entre uno o más del grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol, 2-propanol, 2-butanol, DMSO y agua.

15 Forma de realización 9. El proceso según una cualquiera de las formas de realización 1 a 8, en el que los análogos  $\alpha$ -hidroxi de metionina se seleccionan del grupo que consiste en ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico, sus sales y sus ésteres.

20 Forma de realización 10. El proceso según una cualquiera de las formas de realización 1 a 9, en el que los análogos  $\alpha$ -hidroxi de metionina se seleccionan del grupo que consiste en ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico, éster metílico del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico y éster etílico del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico.

Forma de realización 11. El proceso según una cualquiera de las formas de realización 1 a 10, en el que la temperatura del proceso es inferior a 200 °C, encontrándose preferentemente dentro del intervalo de 50 a 200 °C.

25 Forma de realización 12. El proceso según una cualquiera de las formas de realización 1 a 11, en el que la solución de reacción comprende uno o más componentes básicos seleccionados del grupo que consiste en una sal metálica y una resina polimérica.

30 Forma de realización 13. El proceso según una cualquiera de las formas de realización 1 a 12, en el que el rendimiento de los análogos  $\alpha$ -hidroxi de metionina es superior al del vinilglicolato de metilo (MVG).

Forma de realización 14. El proceso según una cualquiera de las formas de realización 1 a 13, en el que el rendimiento de los análogos  $\alpha$ -hidroxi de metionina es superior al 15%.

35 Forma de realización 15. El proceso según una cualquiera de las formas de realización 1 a 14, en el que el proceso es un proceso continuo.

Forma de realización 16. El proceso según una cualquiera de las formas de realización 1 a 15, en el que los análogos  $\alpha$ -hidroxi de metionina se purifican por destilación.

40 Forma de realización 17. El proceso según la forma de realización 9, en el que los ésteres de 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico se hidrolizan.

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados de la fórmula:



en la que R se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, metales alcalinos o alcalinotérreos; y R' se selecciona del grupo que consiste en H y metilo;

10 y en la que

el proceso comprende una etapa de puesta en contacto de uno o más azúcares con una composición de metalo-silicato en presencia de un compuesto que comprende azufre de la fórmula RSR', en la que R y R' tienen los mismos significados que anteriormente; y un disolvente.

15 2. Un proceso según la reivindicación 1, en el que el compuesto que comprende azufre se selecciona del grupo que consiste en alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-tiol, sal de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-tiol, dimetilmercaptano, disulfuro de dimetilo y sulfuro de hidrógeno.

20 3. Un proceso según la reivindicación 2, en el que el compuesto que comprende azufre se selecciona del grupo que consiste en metano-tiol, sales alcalinas de metanotiolato, dimetilmercaptano, disulfuro de dimetilo y sulfuro de hidrógeno.

25 4. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que los, uno o más, azúcares se seleccionan del grupo que consiste en glucosa, fructosa, galactosa, manosa, sacarosa, xilosa, eritrosa, eritrolosa, treosa, glicolaldehído, vinilglicolato de metilo, ácido vinilglicólico y 2-hidroxi- $\gamma$ -butirolactona.

30 5. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que los, uno o más, azúcares se obtienen sometiendo uno o más azúcares seleccionados del grupo que consiste en glucosa, fructosa, galactosa, manosa, sacarosa, xilosa, eritrosa, eritrolosa, treosa, a una etapa de pirólisis para obtener un producto de pirólisis y poniendo en contacto subsiguientemente el producto de pirólisis con la composición de metalo-silicato en presencia del compuesto que comprende azufre y el disolvente.

35 6. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la composición de metalo-silicato es un material de zeotipo.

7. El proceso según la reivindicación 6, en el que el material de zeotipo es uno o más materiales seleccionados del grupo que consiste en Sn-BEA, Sn-MFI, Sn-FAU, Sn-MCM-41 y Sn-SBA-15.

40 8. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el disolvente se selecciona de entre uno o más del grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol, 2-propanol, 2-butanol, DMSO y agua.

9. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados se seleccionan del grupo que consiste en ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico, sus sales y sus ésteres.

45 10. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados se seleccionan del grupo que consiste en ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico, éster metílico del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico y éster etílico del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico.

50 11. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que los, uno o más, azúcares se ponen en contacto con la composición de metalo-silicato en presencia del compuesto que comprende azufre y el disolvente con calentamiento.

12. El proceso según la reivindicación 11, en el que la temperatura de calentamiento se encuentra entre 50 y 200 °C, preferentemente entre 80 y 120 °C.

55 13. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, en el que se continúa con el calentamiento durante un período de 10 minutos a 12 horas, preferentemente de 20 a 300 minutos.

60 14. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que los, uno o más, azúcares o sus derivados se ponen en contacto con la composición de metalo-silicato en presencia del compuesto que comprende azufre y el disolvente y en presencia de uno o más componentes básicos seleccionados del grupo que consiste en una sal metálica y una resina polimérica.

65 15. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el rendimiento del análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados es superior al rendimiento de vinilglicolato de metilo (MVG).

16. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el rendimiento del análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados es superior al 15%.
- 5 17. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que el proceso es un proceso continuo.
18. El proceso según la reivindicación 17, en el que la velocidad espacial horaria en peso se encuentra entre 0,005 y 10 h<sup>-1</sup>, preferentemente entre 0,1 y 1 h<sup>-1</sup>.
- 10 19. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que se recuperan el análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados.
20. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que el análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados se recuperan por purificación.
- 15 21. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que el análogo  $\alpha$ -hidroxi de metionina y sus derivados se purifican por destilación.
22. El proceso según la reivindicación 9, en el que se hidrolizan los ésteres de 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico.

Fig. 1

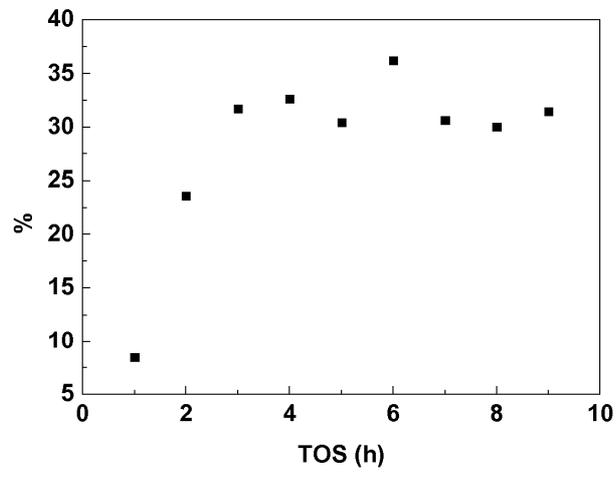


Fig.2

