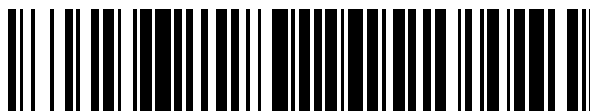


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 779 230**

51 Int. Cl.:

**C07D 307/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2013 PCT/EP2013/068051**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014 WO14033289**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2013 E 13756461 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 2892886**

54 Título: **Proceso para la producción de derivados de furano**

30 Prioridad:

**03.09.2012 EP 12182758**

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

**14.08.2020**

73 Titular/es:

**ANNIKKI GMBH (50.0%)  
Dr. Auner Strasse 20/1  
8074 Raaba-Grambach, AT y  
NOVOLANA GMBH (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MIHOVILOVIC, MARKO;  
SCHÖN, MICHAEL y  
HÖLBLING, JOHANNA**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 779 230 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 producción de derivados de furano

5 La presente invención se refiere a la producción de derivados de furano a partir de carbohidratos en presencia de un catalizador ácido.

Se conocen numerosos procesos para la producción de derivados de furano a partir de carbohidratos.

10 En tales procesos se utilizan varios catalizadores ácidos diferentes: ácidos inorgánicos clásicos, véase, por ejemplo, Chheda, J. N.; Roman-Leshkow, Y.; Dumesic, J. A. *Green Chem.* 2007, 9, 342-350; ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido oxálico), zeolitas de forma H, iones metálicos de transición, véase, por ejemplo, Young, G.; Zhang, Y.; Ying, J. *Y. Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 9345-9348; Tyrlik, S. K.; Szerszen, D.; Olejnik, M.; Danikiewicz, W. *Carbohydr. Res.* 1999, 315, 268-272; fosfatos de metal sólido, véase, por ejemplo, Asghari, F. S.; Yoshida, H. *Carbohydr. Res.* 2006, 341, 2379-2387; resinas de intercambio catiónico de ácido fuerte, véase, por ejemplo, Villard, R.; Robert, F.; Blank, I.; Bernardinelli, G.; Soldo, T.; Hofmann, T. *J. Agric. Food Chem.* 2003, 51, 4040-4045.

20 En tales procesos, el agua como disolvente se investigó intensamente como disolvente verde. Mientras que el sistema que contiene biomasa y agua representa un enfoque ecológico, por otra parte, las temperaturas de > 300°C y presiones de alrededor de 20 MPa se requieren para lograr rendimientos aceptables, véase, por ejemplo, Qi, X.; Watanabe, M.; Aida, T. M.; Smith Jr., R. S. *Catal. Commun.* 2008, 9, 2244-2249.

25 Un derivado de furano que puede producirse a partir de carbohidratos en presencia de un catalizador ácido incluye 5-hidroximetilfurfural (HMF). Se conocen procesos para la producción de HMF. En disolución acuosa, se pueden usar catalizadores ácidos homogéneos y heterogéneos para producir HMF a partir de carbohidratos. Los rendimientos logrados de HMF están entre del 30 al 60% dependiendo de la fuente de carbohidratos y las condiciones de reacción exactas. Los inconvenientes cuando se utiliza agua como disolvente de reacción son la formación de subproductos, especialmente ácido levulínico y huminas insolubles. Además, estas reacciones deben llevarse a cabo en condiciones muy duras de hasta 300°C y 27 MPa, véase por ejemplo, Bicker, M.; Kaiser, D.; Ott, L.; Vogel, H., *J. of Supercrit. Fluids* 2005, 36, 118-126; Szmant, H. H.; Chundury, D. D., *J. Chem. Techn. Biotechnol.* 1981, 31, 135-145; Srokol, Z.; Bouche, A.-G.; Van Estrik, A.; Strik, R. C. J.; Maschmeyer, T.; Peters, J. A., *Carbohydr. Res.* 2004, 339, 1717-1726. Un proceso de flujo en condiciones supercríticas a partir de glucosa fue descrito por Aida, T. A.; Sato, Y.; Watanabe, M.; Tajima, K.; Nonaka, T.; Hattori, H.; Arai, K. *J. of Supercrit. Fluids*, 2007, 40, 381-388.

35 Los disolventes orgánicos pueden ser disolventes adecuados también en la preparación de HMF, pero una limitación crítica es que tales disolventes pueden ser difíciles de separar del producto HMF, véase, por ejemplo, Bao, Q.; Qiao, K.; Tomido, D.; Yokoyama, C. *Catal. Commun.* 2008, 9, 1383-1388; Halliday, G. A.; Young Jr., R. J.; Grushin, V. V. *Org. Lett.* 2003, 5, 2003-2005. Además, los disolventes orgánicos utilizados anteriormente para HMF no son inertes a las condiciones de reacción subsecuentes para formar derivados de HMF cuando el disolvente no está separado del intermediario de HMF. Disolventes orgánicos empleados comúnmente para la formación de HMF a partir de carbohidratos son DMSO y dimetilformamida (DMF). En comparación con el agua como disolvente, la reacción de carbohidratos a derivados de furano puede llevarse a cabo a temperaturas más bajas (80-140°C) e incluso con rendimientos más altos de HMF (hasta 95% en DMSO) en tiempos de reacción cortos (30 min - 2 h), véase, por ejemplo, Halliday, G. A.; Young Jr., R. J.; Grushin, V. V., *Org. Lett.* 2003, 5, 2003-2005; documento WO 2009/076627 A2. Sin embargo, estos disolventes orgánicos polares promueven la deshidratación de fructosa (y otros carbohidratos) a HMF (y derivados), ya que, por ejemplo, el DMSO también actúa como catalizador, véase Amarasekara, A. S.; Williams, L. D.; Ebede, C. C. *Carbohydr. Res.* 2008, 343, 3021-3024.

50 Se conocen mezclas de reacción de agua/DMSO o agua/tolueno y se aplican también a la extracción continua, véase, por ejemplo, Chheda, J. N.; Roman-Leshkov, Y.; Dumesic, J. A., *Green Chem.* 2007, 9, 342-350. La reacción tarda entre 4 y 6 horas a 140-180°C, dando como resultado un 80% de rendimiento de HMF en el mejor de los casos.

Los líquidos iónicos pueden actuar como disolventes neutros, pero también como ácidos de Brønsted e incluso pueden inmovilizarse sobre gel de sílice, por ejemplo, como se da a conocer en Bao, Q.; Qiao, K.; Tomido, D.; Yokoyama, C. *Catal. Commun.* 2008, 9, 1383-1388, pero la separación de HMF y el líquido iónico sigue siendo difícil.

55 Se conoce el estado de la técnica adicional a partir de los siguientes documentos. El documento WO 2012/015616 A1 da a conocer procesos por lotes que utilizan irradiación de microondas. El documento US 2006/142599 A1 da a conocer un proceso por lotes que utilizan catálisis heterogénea. De manera similar, el documento WO 2012/038967 A1 da a conocer el uso de catalizadores heterogéneos. El proceso se lleva a cabo en modo por lotes (en un autoclave). El documento US 2012/016141 A1 da a conocer el uso de catalizadores heterogéneos en un proceso continuo. El documento US 4.590.283 A da a conocer el uso de catalizadores heterogéneos. La sección de ejemplo no habla sobre el uso de NMP como (co)disolvente. Los procesos del documento WO 2012/088208 A2 utilizan disolventes inmiscibles en agua como hidrocarburos alifáticos, cicloalcanos e hidrocarburos aromáticos. En el documento US 2011/0071306 A1 se da a conocer el uso de disolventes etéreos.

Todos los procesos conocidos tienen inconvenientes, por ejemplo, condiciones duras si se utiliza agua como disolvente, o problemas de aislamiento si se utilizan disolventes altamente polares como DMF o DMSO que pueden dar como resultado procesos de alto consumo de energía y/o que pueden dar como resultado pureza/rendimiento insuficiente.

5 Ahora se encontró sorprendentemente que las condiciones de reacción pueden templarse, lo que en consecuencia puede aumentar la eficiencia del proceso, por ejemplo, en términos de consumo de energía, pureza del producto, rendimientos, supresión de la producción de polímeros huméricos, si se utiliza un disolvente orgánico específico en la producción de derivados de furano a partir de carbohidratos bajo catálisis ácida y homogénea.

10 En un aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la producción de derivados de furano a partir de carbohidratos en presencia de un catalizador ácido, que se caracteriza por la combinación de las siguientes características:

15 - N-metilpirrolidona se utiliza como disolvente

- el catalizador ácido es homogéneo

20 - el proceso se lleva a cabo como un proceso continuo

- la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 100°C a 220°C

- el tiempo de reacción es de 30 segundos a 20 minutos, particularmente de 2 a 6 minutos.

25 Un proceso proporcionado por la presente invención en el presente documento también se designa como "proceso de (según) la presente invención".

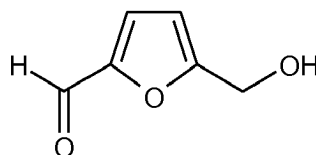
30 El uso de N-metilpirrolidona (NMP) como disolvente según la presente invención incluye que el NMP se utilice como disolvente de reacción (único) y que el NMP se utilice como codisolvente de reacción, por ejemplo, el NMP puede utilizarse solo o en combinación con otro disolvente inorgánico u orgánico.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso según la presente invención, que está caracterizado porque la N-metilpirrolidona se utiliza como único disolvente; y en otro aspecto que la N-metilpirrolidona se utiliza como codisolvente.

40 En un proceso de la presente invención, un carbohidrato preferiblemente es un azúcar, por ejemplo, un azúcar que puede obtenerse a partir de biomasa, más preferiblemente un azúcar que puede deshidratarse para obtener un derivado de furano. Tales azúcares incluyen, por ejemplo, azúcares C5 y C6, azúcares C6 preferiblemente, como fructosa, y azúcares naturales y sintéticos, por ejemplo, azúcares naturales, como D-(-)-fructosa.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso según la presente invención en el que el carbohidrato es un azúcar, como fructosa, por ejemplo, D-(-)-fructosa.

50 En un proceso de la presente invención, un derivado de furano es preferiblemente un furano sustituido por un aldehído, por ejemplo, y además sustituido por un grupo hidroxilo, como 5-hidroximetilfurfural (HMF), por ejemplo, de fórmula



55 En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la producción de 5-hidroximetilfurfural a partir de un azúcar, por ejemplo, que comprende la deshidratación de un azúcar, en presencia de un catalizador ácido homogéneo, en el que se utiliza N-metilpirrolidona como disolvente, por ejemplo, o codisolvente.

60 En un proceso de la presente invención se utiliza un catalizador homogéneo ácido. En el preámbulo de la presente solicitud se enumeran catalizadores ácidos homogéneos útiles. En una realización preferida de la presente invención el catalizador homogéneo es un ácido inorgánico, como HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

En otro aspecto la presente invención proporciona un proceso de la presente invención que se caracteriza porque el catalizador homogéneo ácido es un ácido inorgánico, como HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

En un proceso de la presente invención, la temperatura de reacción está por debajo de 300°C, es decir, en un intervalo

de 100 a 220°C, por ejemplo, preferiblemente de 125 a 200°C, más preferiblemente de 140°C a 170°C.

El tiempo de reacción de una reacción según la presente invención es dependiente del proceso utilizado. En general, el tiempo de reacción, sin embargo, es sorprendentemente corto, es decir, de 30 segundos a 20 minutos, preferiblemente de 1 minuto a 10 minutos, más preferiblemente de 2 a 6 minutos.

**Breve descripción de las figuras (figura 1 a figura 8)**

La figura 1 muestra los resultados de un detección temporal en un experimento realizado en lotes con ácido sulfúrico como catalizador según 5.1.

La figura 2 y la figura 3 muestran resultados de experimentos realizados en el microondas con ácido sulfúrico como catalizador según 5.2.1.

La figura 4 y la figura 5 muestran resultados de experimentos realizados en el microondas con ácido clorhídrico como catalizador según 5.2.2.

La figura 6 muestra resultados de experimentos realizados en flujo (proceso continuo) con ácido clorhídrico como catalizador según 5.3.2.

La figura 7 muestra un esquema de reacción I (Fructosa→HMF), y

la figura 8 muestra un esquema de reacción II con la configuración exacta.

En los siguientes ejemplos todas las temperaturas están en grados Celsius (°C).

Se utilizan las siguientes abreviaturas (en el presente documento y en los ejemplos):

ac.	acuoso	CMF	5-Clorometilfurfural
cons.	consumo	EtOAc	Acetato de etilo
HMF	5-Hidroximetilfurfural	HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
h	hora(s)		
IC	Interconversión	LA	Ácido levulínico
min	minuto(s)	NMP	N-metilpirrolidona
PDA	matriz de fotodiodos (Detector)	IR	Índice de refracción (Detector)
ta	temperatura ambiente		
Temp	Temperatura	TFA	Ácido trifluoroacético

**2. Resumen**

Las reacciones de deshidratación de fructosa a HMF se llevaron a cabo examinando una variedad de condiciones de reacción, utilizando química tradicional por lotes, pero también métodos de calentamiento asistido por microondas y química de flujo continuo, como se muestra en el esquema de reacción I a continuación. Sorprendentemente, se encontró que la NMP era el disolvente más eficiente para esta conversión en comparación con los sistemas presentados, en particular adecuado para procesos que funcionan bajo catálisis homogénea y bajo condiciones de química de flujo y microondas. En la figura 7 se muestra un esquema de reacción.

**3. Materiales y métodos**

Todas las reacciones y muestras se prepararon como experimentos dobles.

**3.1 Materiales**

D-(-)-fructosa y alcohol 3-hidroxibencílico se adquirieron de Fluka. Se utilizó ácido levulínico de Aldrich para la calibración de la formación de subproductos. El ácido clorhídrico, así como el ácido sulfúrico, se compraron a Busetti y se diluyeron a las concentraciones deseadas. La NMP anhidra fue suministrada por Merck.

### 3.2 Síntesis del HMF como material de referencia

5 Para fines de referencia, se preparó HMF en muestras analíticas pequeñas. La fructosa reaccionó a CMF según Hamad, K., Yoshihara, H., Suzukamo, G., Chem. Lett. 1982, 617-618 y además se convirtió a HMF mediante sustitución nucleofílica:

10 Se llenaron CMF (2 g, 13,8 mmol) y agua desionizada (20 ml) en un vial de microondas y se calentaron a 80°C durante 3 min. La solución obtenida se extrajo tres veces con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada ac. de NaHCO<sub>3</sub> y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración del sólido, el disolvente obtenido se evaporó bajo presión reducida para dar producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>OH = 95:5). Se obtuvo HMF puro en forma de aceite amarillo claro (1,12 g, 8,85 mmol, 64% de la teoría) que se solidificó tras el almacenamiento a -30°C.

### 15 3.3 Reacciones por lotes (comparativa)

Si no se indica lo contrario, todas las reacciones por lotes se llevaron a cabo en viales de vidrio de 4 ml con tapones de rosca y se calentaron en bloques de calentamiento de aluminio adecuados manteniendo las temperaturas deseadas.

### 20 3.4 Reacciones por lotes de microondas (comparativa)

Se realizaron reacciones de microondas en lotes utilizando un microondas de laboratorio Biotage Initiator Sixty, equipado con un automuestreador que permite reacciones secuenciales. El nivel de absorción se estableció a la configuración más alta posible y la irradiación de energía máxima se reguló automáticamente a 400 W.

### 3.5 Reacciones de microondas de flujo detenido y flujo continuo

30 Se llevaron a cabo reacciones de flujo detenido para optimizar un proceso de microondas semicontinuo en un sistema CEM® Discover con la actualización CEM® Voyager y un sensor de presión externo para reacciones en viales pequeños.

35 Se realizaron reacciones en flujo continuo en el sistema de reactor basado en cartuchos X-Cube de ThalesNano®, suministrado con un automuestreador Gilson® GX-271 para permitir la recopilación automatizada de productos. Se instalaron dos cartuchos de arena de cuarzo (CatCart®, 70 x 4 mm) como lecho de reacción.

40 Alternativamente, un capilar de PFA (perfluoroalcoxi alcano) (0,8 mm de diámetro interior, 1,6 mm de diámetro exterior) se envolvió alrededor de un cilindro de aluminio que se calentó a la temperatura deseada. Los materiales de partida se bombearon utilizando una bomba de HPLC Shimadzu LC-10AD al caudal apropiado. Volúmenes exactos (columna: 16,0 ml, pre y posvolumen: 1,0 ml cada uno) se evaluaron utilizando un caudal definido, un cronómetro digital y un solo disolvente puro. La configuración exacta se muestra en la figura 8.

### 3.5 Análisis

45 Se realizó análisis de reacción mediante HPLC en un sistema Thermo Scientific® Surveyor Plus equipado con un detector RI y PDA Plus o un sistema Shimadzu® Nexera equipado con los mismos detectores. Para la separación, se utilizó una columna de exclusión iónica de Phenomenex® (Rezex RHM-Monosacárido H+ (8%), 150 x 7,8 mm, matriz de estireno-divinilbenceno sulfonada, forma iónica de hidrógeno) que funciona en agua de grado HPLC/TFA de grado HPLC 0,1% como fase móvil. La temperatura de funcionamiento se ajustó a 85 °C y el tiempo de funcionamiento se optimizó a 25 minutos. La cuantificación del producto se logró mediante un método estándar interno y la detección de IR, se establecieron longitudes de onda de PDA discretas a 200 nm, 254 nm y 280 nm para una evaluación adicional de las reacciones.

## 55 4. Procedimientos generales

### 4.1. Preparación de muestras de HPLC

60 Para permitir una cuantificación precisa de HPLC, todas las muestras de reacción se diluyeron a una concentración máxima de carbohidratos de 2 mg/ml. Se disolvió una muestra (22 µl) en agua desionizada (978 µl), se añadió patrón interno (100 µl de alcohol 3- hidroxibencil) y se mezcló minuciosamente la muestra. Los residuos sólidos se separaron por centrifugación (5 min, 20.000 g) o filtración (Phenex PTFE, 4 mm, 0,2 µm) y la cuantificación de carbohidratos y productos se logró mediante la detección del índice de refracción en HPLC.

65 Para muestras de reacción que tienen una concentración diferente, los valores de dilución se adaptaron adecuadamente para garantizar no superar una concentración máxima de 2 mg/ml.

## 4.2 GP1 - Deshidratación de fructosa por lotes (comparativa)

Como procedimiento estándar, la fructosa (100 mg, 555  $\mu\text{mol}$ ) y el catalizador se cargaron en un vial de vidrio, equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió NMP recién destilado (1 ml) y se agitó la disolución de reacción obtenida a la temperatura seleccionada.

## 4.3 GP2 - Deshidratación de fructosa en el microondas (comparativa)

Se cargaron fructosa (100 mg, 555  $\mu\text{mol}$ ) y catalizador en un vial de microondas (0,5 - 2,0 ml de tamaño) y se equipó con una barra de agitación magnética. Se añadió NMP (1 ml) y se ajustó automáticamente la irradiación de energía mediante algoritmos de regulación del microondas. Se logró una velocidad de enfriamiento adecuada suministrando aire presurizado con una presión de al menos 6 bar para enfriar directamente el recipiente de microondas.

## 4.4 GP3 - Deshidratación de fructosa en sistemas de reactor de microondas de flujo detenido

Disolución madre de fructosa (1 ml; c = 100 mg/ml en NMP) y ácido clorhídrico (100  $\mu\text{l}$ ; c = 1 mol/l) se cargaron en un vial de microondas equipado con una barra de agitación magnética. Después de sellar el vial con un tapón de ajuste a presión, la disolución de reacción se calentó ajustando la temperatura y la duración de reacción deseadas. Para garantizar un proceso de calentamiento rápido, la potencia de acoplamiento se ajustó según la siguiente tabla 1:

Tabla 1

Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ )	Potencia nominal (W)	Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ )	Potencia nominal (W)
100	50	180	125
125	65	200	140
150	100	220	160

Se logró una velocidad de enfriamiento adecuada suministrando aire presurizado con una presión de al menos 6 bar para enfriar directamente el recipiente de microondas.

## 4.5 GP4 - Deshidratación de fructosa en sistemas de reactor basados en cartuchos

La disolución madre de fructosa (c = 100 mg/ml en NMP) se mezcló con ácido clorhídrico (c = 1 mol/l) y se suministró al sistema de reactor a través de la bomba de reactivo A. Durante el proceso de calentamiento, se recogieron varias muestras previas para garantizar una temperatura y caudal estables. Se seleccionaron temperaturas de reacción a 150 $^{\circ}\text{C}$ , 180 $^{\circ}\text{C}$  y 200 $^{\circ}\text{C}$ , la presión durante las reacciones se reguló a 40 bar, los caudales se ajustaron de 0,2 ml/min a 0,6 ml/min y las fracciones recogidas a 2,5 ml cada una.

## 5. Resultados y discusión

## 5.1 Experimentos realizados en lotes utilizando ácido sulfúrico como catalizador (comparativa)

Para evaluar las propiedades de deshidratación del ácido sulfúrico en NMP, se examinó una variedad de temperaturas y concentraciones de ácido. Se prepararon muestras según GP1 utilizando o bien 100  $\mu\text{l}$  de solución de ácido sulfúrico 1N o bien 10  $\mu\text{l}$  de ácido sulfúrico concentrado como catalizador, que conduce a los siguientes resultados que se exponen en la tabla 2 a continuación:

Tabla 2

Catalizador	Temp.	Tiempo de reacción	Cons. de fructosa	Rendimiento de HMF	Selectividad de HMF	Rendimiento de LA
1N H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	100 $^{\circ}\text{C}$	3 h	69%	45%	65%	< 1%
1N H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	120 $^{\circ}\text{C}$	4 h	95%	77%	81%	< 1%
1N H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	150 $^{\circ}\text{C}$	15 min	98%	88%	90%	< 1%
1N H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	180 $^{\circ}\text{C}$	10 min	100%	85%	85%	< 1%
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> conc.	120 $^{\circ}\text{C}$	45 min	98%	85%	90%	< 1%
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> conc.	150 $^{\circ}\text{C}$	10 min	100%	90%	90%	< 1%
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> conc.	180 $^{\circ}\text{C}$	5 min	100%	82%	82%	< 1%

La formación de polímeros negros e insolubles y huminas no se observó en las condiciones óptimas aplicadas. Para caracterizar el progreso exacto de la deshidratación, se realizaron detecciones temporales. En la figura 1 se muestra

una trayectoria temporal representativa ( $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc.,  $150^\circ\text{C}$ ).

## 5.2 Experimentos realizados en el microondas (comparativa)

### 5.2.1 Ácido sulfúrico como catalizador

Para controlar de manera precisa las fases de calentamiento, estado estacionario y enfriamiento durante las reacciones de deshidratación, también se aplicó un calentamiento asistido por microondas. Las muestras se prepararon como se mencionó en GP2 utilizando NMP como disolvente. No se observó formación de alquitrán negro en las condiciones de reacción definidas. Además, fue claramente visible una tendencia hacia un menor tiempo de reacción y una mayor temperatura, que conduce a una conversión de fructosa completa y un rendimiento máximo de HMF del 83%. Los resultados se muestran en la figura 2 y la figura 3.

### 5.2.2 Ácido clorhídrico como catalizador

La deshidratación de fructosa en un microondas de flujo detenido utilizando NMP se realizó según GP3. El progreso del consumo de material inicial y la formación de productos/subproductos sigue una tendencia estricta, que conduce a la conversión de fructosa completa y un rendimiento máximo de HMF del 89%. Los resultados se ven en la figura 4 y la figura 5.

## 5.3 Experimentos realizados en flujo (proceso continuo)

### 5.3.1 Ácido sulfúrico como catalizador

La fructosa (10% m/v) y el ácido sulfúrico concentrado (1% v/v) se disolvieron en NMP y se suministraron a la configuración de reactor de flujo continuo del capilar de PFA. Las muestras se prepararon haciendo pasar 18 ml de disolución a través del reactor a los residuos y recogiendo posteriormente 10 ml de disolución de producto en viales de vidrio, ambos a  $150^\circ\text{C}$  como temperatura objetivo. Los resultados se exponen en la tabla 3 a continuación:

Tabla 3

Caudal (ml/min)	Tiempo de residencia (min)	Cons. de fructosa	Rendimiento de HMF	Selectividad de HMF	Rendimiento de LA
0,8	20	100%	74%	74%	< 1%
1,6	10	100%	75%	75%	< 1%
3,2	5	100%	76%	76%	< 1%

No se observó formación de huminas y polímeros negros e insolubles en las condiciones aplicadas.

### 5.3.2 Ácido clorhídrico como catalizador

Finalmente, se evaluaron propiedades de deshidratación del ácido clorhídrico en NMP en condiciones de flujo continuo según GP4. El rendimiento máximo de HMF del 75% podría alcanzarse a  $180^\circ\text{C}$  y 0,6 ml/min, dando una selectividad del producto de 76%. El rendimiento del ácido levulínico fue en su mayoría inferior al 1%. Los resultados se exponen en la figura 6.

## 6. Ejemplo comparativo

### $\text{AlCl}_3$ heterogéneo como catalizador

Para someter a prueba también un catalizador ácido de Lewis en la misma configuración (GP1), se eligieron como candidatos representativos tricloruro de aluminio recién sublimado y NMP. El catalizador es propenso a la hidrólisis y, por lo tanto, carece de aplicabilidad en una conversión repetida o continua. Adicionalmente se monitorizó una formación masiva de alquitrán negro. Véase, por ejemplo, la tabla 4 a continuación:

Tabla 4

Cantidad de catalizador	Temp. ( $^\circ\text{C}$ )	Tiempo de reacción	Cons. de fructosa	Rendimiento de HMF	Selectividad de HMF	Rendimiento de LA
10 mg	1000	3 h	100%	50%	50%	< 1%

A partir de este ejemplo es evidente que un catalizador heterogéneo como  $\text{AlCl}_3$  tiene mucha menos actividad de conversión que un catalizador homogéneo en un proceso según la presente invención. Además, la pureza del producto obtenido está bastante disminuida en comparación con la pureza de un producto obtenido con un catalizador

homogéneo según la presente invención.



**REIVINDICACIONES**

- 5
1. Proceso para la producción de derivados de furano a partir de carbohidratos en presencia de un catalizador ácido, caracterizado por la combinación de las siguientes características:
- N-metilpirrolidona se utiliza como disolvente
  - el catalizador ácido es homogéneo
- 10
- el proceso se lleva a cabo como un proceso continuo
  - la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 100°C a 220°C
  - el tiempo de reacción es de 30 segundos a 20 minutos, particularmente de 2 a 6 minutos.
- 15
2. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de furano es 5-hidroximetilfurfural.
3. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque el carbohidrato es un azúcar.
- 20
4. Proceso según la reivindicación 3, caracterizado porque el carbohidrato es fructosa.
5. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque N-metilpirrolidona se utiliza como codisolvente.
- 25
6. Proceso según la reivindicación 1 a 5, caracterizado porque el catalizador ácido es ácido sulfúrico o ácido clorhídrico.
- 30
7. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 125 a 200°C.
8. Proceso según la reivindicación 7, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 140°C a 170°C.

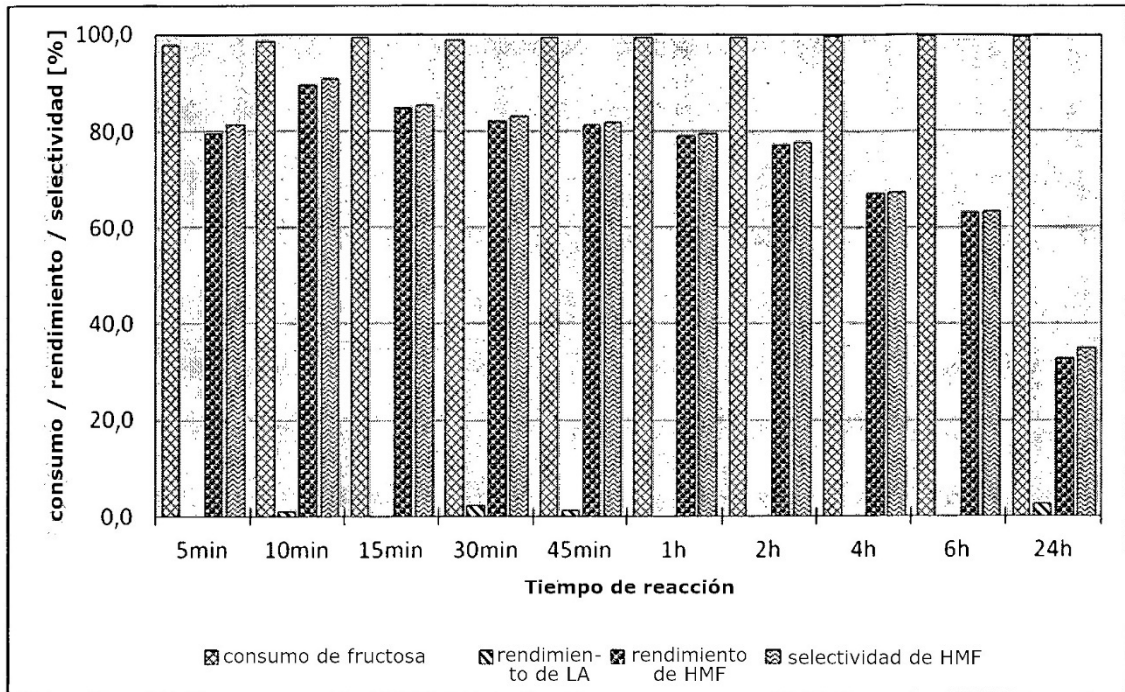


Fig. 1

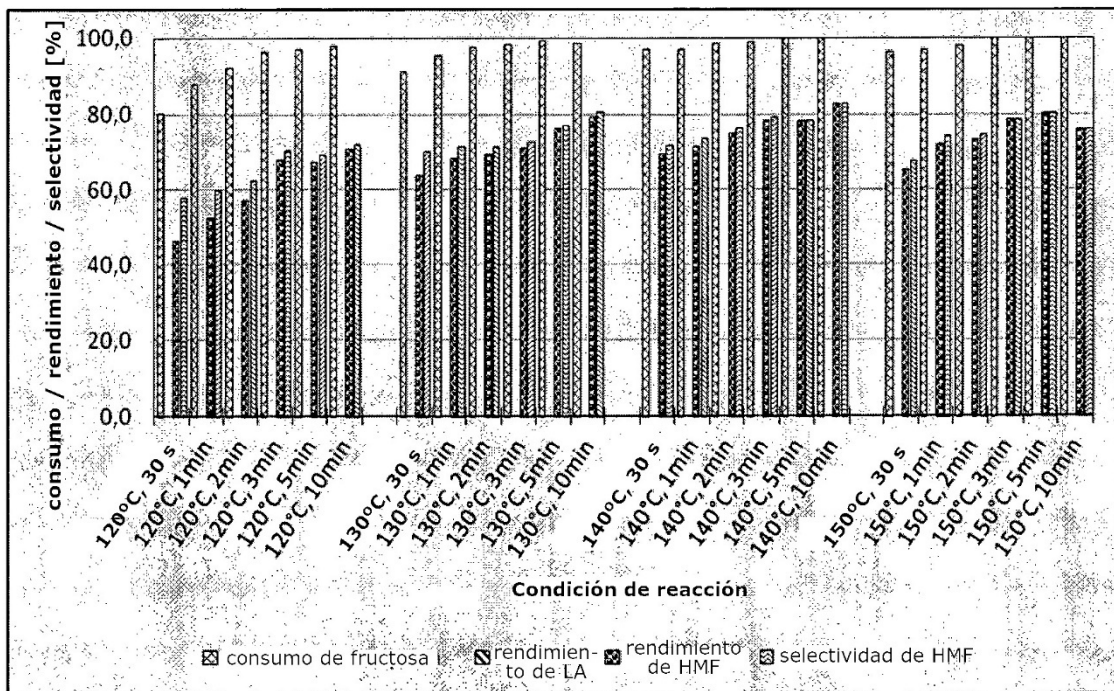


Fig. 2

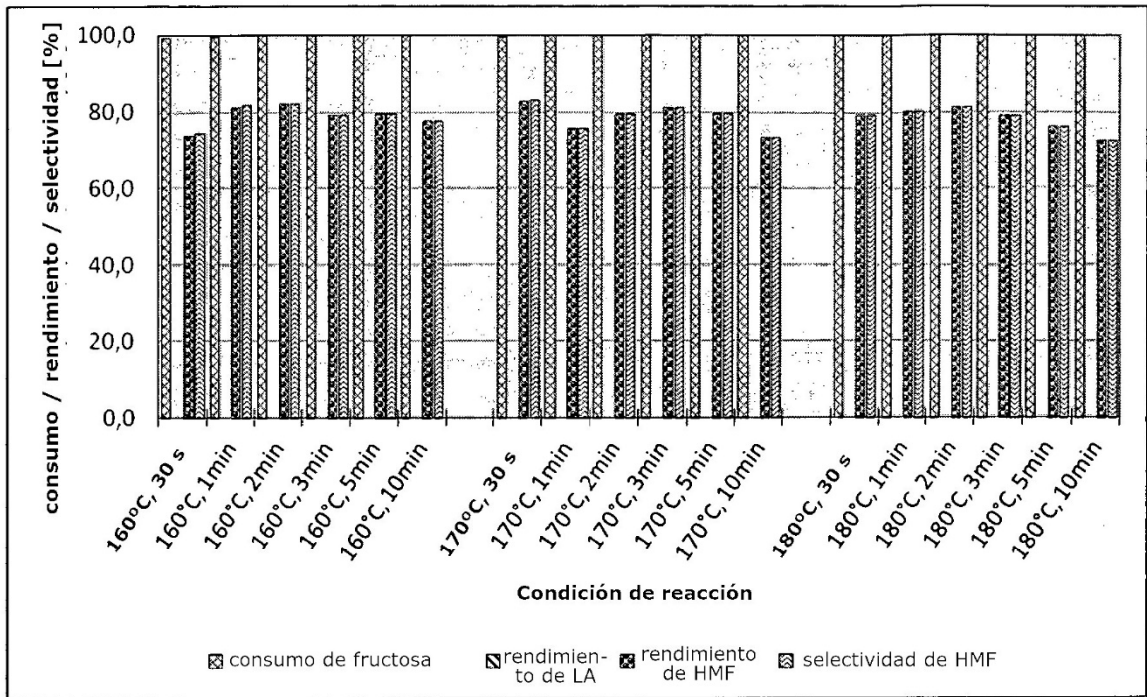


Fig. 3

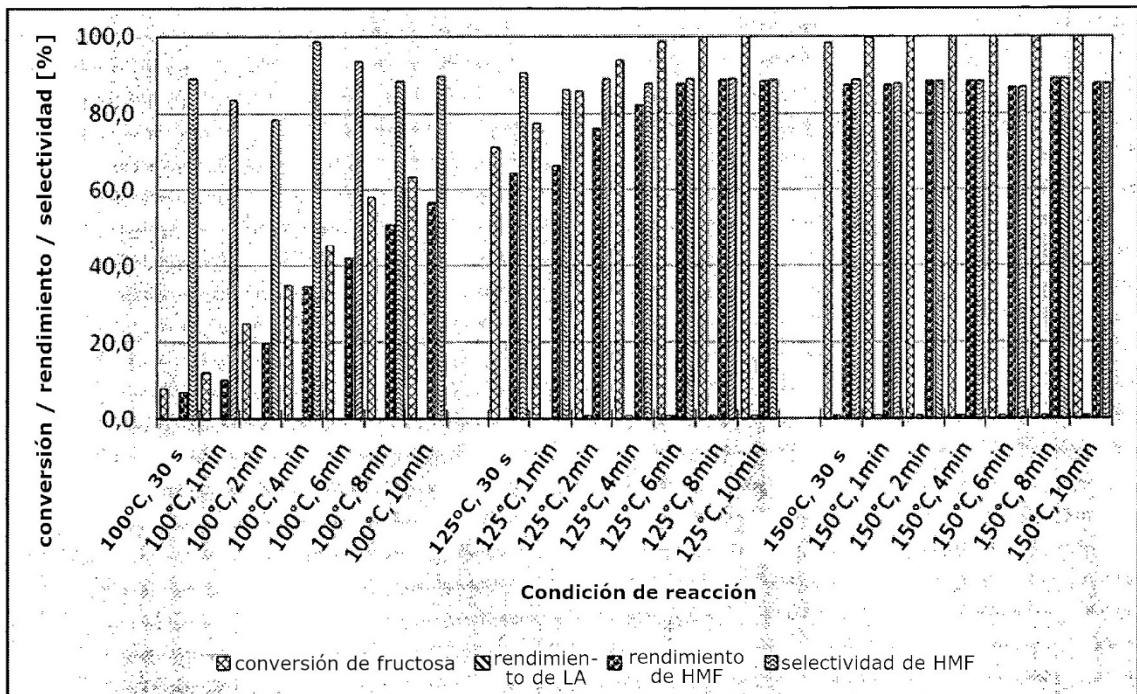


Fig. 4

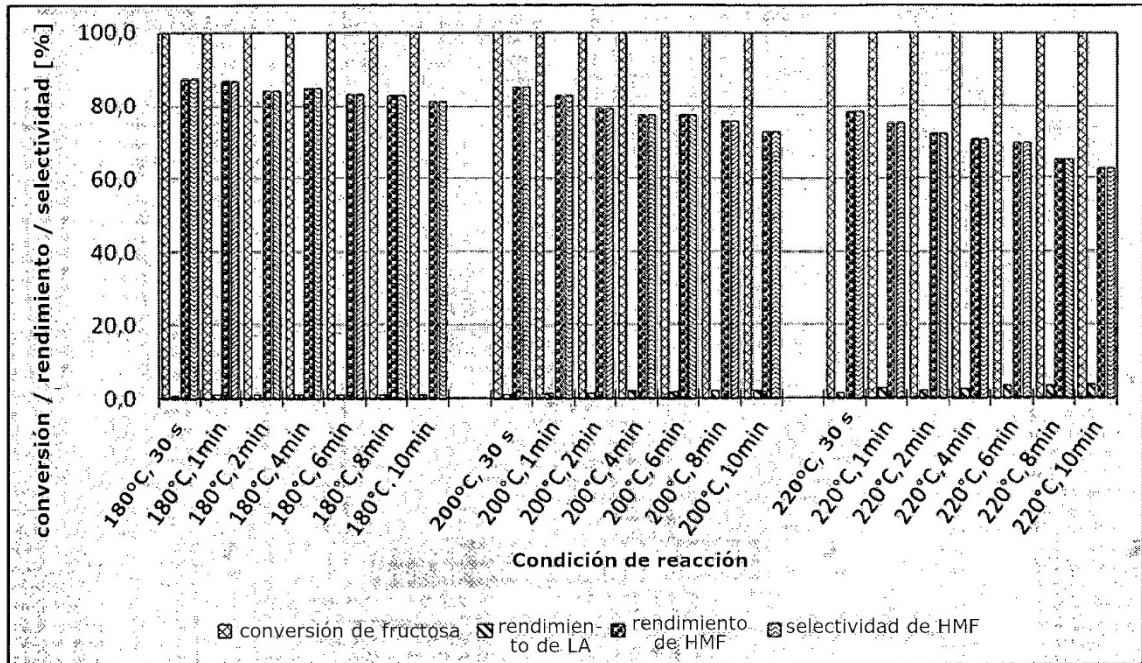


Fig. 5

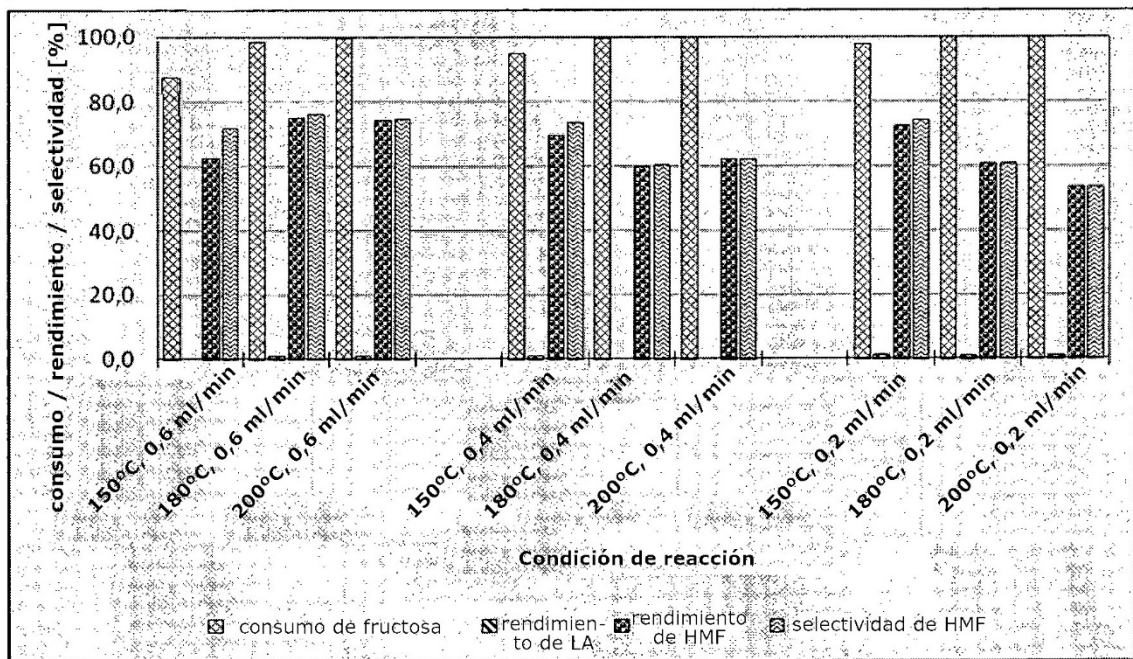


Fig. 6

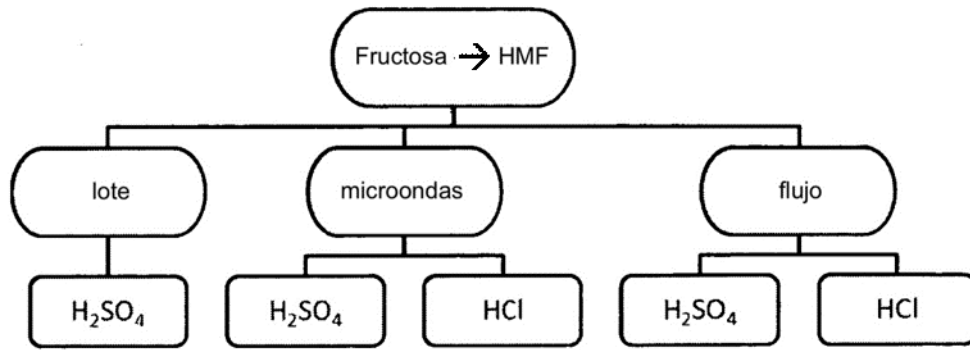


Fig. 7

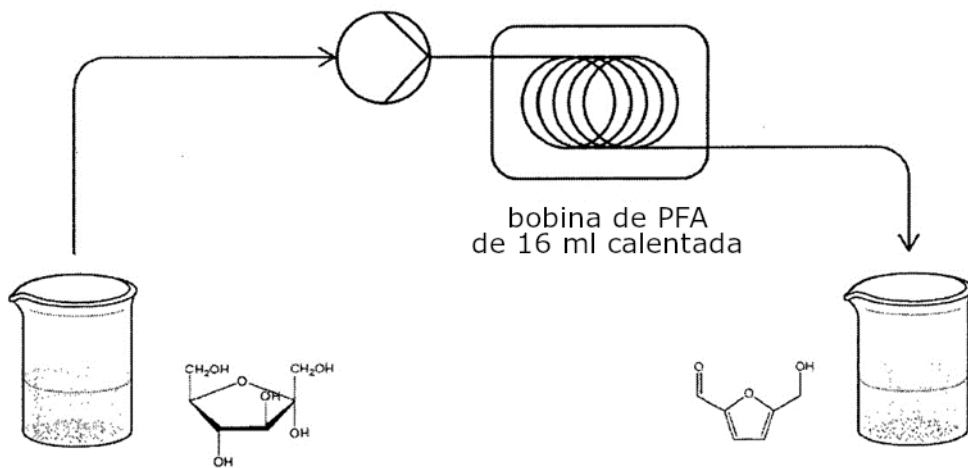


Fig. 8