

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 601**

51 Int. Cl.:  
**C07C 201/02** (2006.01)  
**C07C 203/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08864709 .4**  
96 Fecha de presentación: **19.12.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2222628**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.09.2010**

54 Título: **Formación de ésteres de nitrato en microreactores y milireactores usando una extracción de producto continua en un régimen de flujo turbulento**

30 Prioridad:  
**20.12.2007 EP 07024754**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.11.2012**

73 Titular/es:  
**DSM FINE CHEMICALS AUSTRIA NFG GMBH &  
CO KG (100.0%)  
ST.-PETER-STRASSE 25  
4021 LINZ, AT**

72 Inventor/es:  
**BRAUNE, SASCHA;  
STEINHOFER, STEFAN;  
POECHLAUER, PETER;  
REINTJENS, RAFAEL WILHELMUS ELISABETH  
GHISLAIN;  
LINSSEN, NICOLE THEODORA WILHELMINA y  
THATHAGAR, MEHUL**

74 Agente/Representante:  
**LEHMANN NOVO, María Isabel**

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).

ES 2 391 601 T3

## DESCRIPCIÓN

Formación de ésteres de nitrato en microreactores y milireactores usando una extracción de producto continua en un régimen de flujo turbulento.

5 La reacción de alcoholes monohídricos y polihídricos con agentes de nitración tales como ácido nítrico o ácido nitrante proporciona los correspondientes ésteres de nitrato, por ejemplo, trinitrato de glicerilo a partir de glicerina (cf. Winnacker, Kúchler, "Chemische Technologie", volumen 7, 1.986, páginas 359 a 402). La preparación y manipulación de ésteres de nitrato es, sin embargo, problemática desde un punto de vista de la seguridad y plantea estrictas exigencias al productor, especialmente debido a que la mayoría de dichos productos están declarados como materiales explosivos. Un problema en la manipulación de la nitración de glicoles es que los mono- (es decir, parcialmente nitrados) y dinitratos y el propio material de partida de glicol, se pueden oxidar por el fuerte agente oxidante, ácido nítrico. Tal oxidación libera  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{N}_2$  y puede aumentar exponencialmente, conduciendo a explosión potencialmente peligrosa. La patente internacional WO 2005/077883 describe un procedimiento para preparar ésteres de nitrato líquidos en microreactores.

Un reto particular es la reacción selectiva de grupos hidroxí individuales, por ejemplo de glicoles y sus homólogos, para formar los compuestos monoesterificados. Así, en las condiciones de reacción homogéneas de la patente internacional WO 2005/077883, se obtienen virtualmente exclusivamente los múltiples productos esterificados. La patente internacional WO 2005/077883 describe un procedimiento para la nitración de diésteres llevada a cabo en un microreactor. La reacción produce casi exclusivamente el producto dinitrado o trinitrado, con, a lo sumo, una cantidad traza de éster mononitrado producido.

Un procedimiento de laboratorio para la preparación selectiva de cantidades relativamente pequeñas de ésteres de nitrato a partir de polioles usando el principio de extracción se describe por Michael W. Barnes et al. en Synthesis 1.977, 484-485.

Además, la patente internacional WO 2004/04328 describe un procedimiento de reacción discontinuo para mononitración de butanodiol. La reacción se realiza a temperaturas de  $-5^\circ\text{C}$  a  $2^\circ\text{C}$  en diclorometano. La reacción de nitración se enfría rápidamente con agua y el producto mononitrado es separado más tarde del dinitrato y el butanodiol no reaccionado.

La patente internacional WO 2004/043898 describe un procedimiento discontinuo, realizado en diclorometano, para la mononitración de 1,4-butanodiol. Se consiguen rendimientos de mononitrato de 1,4-butanodiol de aproximadamente 30% a 40%. Adicionalmente, la patente internacional WO 2004/043897 describe un procedimiento para separar mononitrato de butadieno de una mezcla de butadieno y mono- y di-nitrato de butadieno por extracción en agua seguido por extracción en un disolvente no miscible en agua.

Rosaguti *et al.*, en Chem. Eng. Technol. 2.005, 28 (3); 353-361, describen las características de flujo de un fluido en un intercambiador de calor con un canal ondulado, con una sección transversal circular. Se describe el fenómeno de vórtices de Dean. Estos son creados por las curvas en el canal y contribuyen a la turbulencia del fluido, aumentando de ese modo la transferencia de calor a las paredes del canal. De acuerdo con esto, se proporciona transferencia de calor mejorada desde el fluido en el intercambiador de calor. Rosaguti *et al.*, también explican que la formación de vórtices de Dean impone una "penalización de caída de presión" en el sistema. La caída de presión de un flujo determinado por una tubería de longitud y diámetro hidráulico determinados aumenta si la tubería contiene curvas capaces de inducir vórtices de Dean en las condiciones de flujo determinadas.

Un microreactor es un reactor con una o más dimensiones características en la escala de micrómetro a milímetro. Se pueden encontrar descripciones de microreactores, por ejemplo, en: V. Hessel y H. Löwe, "Mikroverfahrenstechnik: Komponenten, Anlagen-konzeption, Anwenderakzeptanz", Chem. Ing. Techn. 74, 2.002, páginas 17-30, 185-207 y 381-400. S. Löbbecke et al., "The Potential of Microreactors for the Synthesis of Energetic Materials", 31<sup>st</sup> Conf. Anu. Int. ICT; Energetic Materials-Analysis, Diagnostics and Testing, 33, 27-30 de junio de 2.000, Karlsruhe, Alemania. En publicaciones que discuten microreactores y procedimientos en microreactores, se enfatizan en particular las ventajas de flujo laminar. Esto se subraya como un factor crítico para llevar a cabo con éxito reacciones. Los números de Reynolds significativamente por debajo de 1.000 son muy deseados en la técnica anterior.

Se han desarrollado microreactores, micromezcladores, microintercambiadores de calor, por ejemplo, en Alemania (es decir: IMM, Mainz, y Forschungszentrum Karlsruhe) y en los EE.UU. (es decir: MIT y DuPont). La Enciclopedia de Química Industrial de Ullmann, 6<sup>a</sup> Edición, Volumen 22, "Microreactors" páginas 1 a 30, proporciona una visión general de la tecnología de los microreactores, incluyendo las ventajas asociadas al uso de microreactores.

Un problema asociado al uso de sistemas multifase en reactores continuos, en particular microreactores, es el de la mezcla de las dos fases. El movimiento de fluidos por un reactor tiene lugar típicamente por flujo de Taylor o flujo pistón. Esto causa regiones discretas alternas de cada fase, que fluyen por el reactor a la misma velocidad, permitiendo un cierto grado de transferencia de masa.

Es un objeto de la presente invención desarrollar un procedimiento eficaz para la preparación selectiva de un éster de mononitrato de un glicol.

5 Se ha encontrado sorprendentemente por los presentes autores que la reacción de los glicoles con ácido nítrico para formar selectivamente ésteres de mononitrato se puede llevar a cabo eficazmente y con seguridad en un procedimiento continuo utilizando un sistema de disolventes de dos fases para extraer el producto mononitrado en un segundo disolvente a partir de reacción en un primer disolvente. Las condiciones de reacción hacen uso de la turbulencia generada en un microreactor de mezcla para asegurar la dispersión adecuada de los disolventes inmiscibles y mejorar la transferencia de masa del producto mononitrado del primer disolvente al segundo disolvente.  
10 La reacción se realiza en la escala de microreactor para asegurar una transferencia de calor eficaz a partir de la reacción. Por el procedimiento de la presente invención se pueden conseguir rendimientos y producción particularmente altos al tiempo que se transfiere con eficacia calor para controlar reacciones secundarias potencialmente peligrosas.

15 De acuerdo con esto, la presente invención proporciona un procedimiento para la producción continua de un compuesto de Fórmula (II),



20 en el que R<sup>1</sup> es un radical alquilo de cadena lineal que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, en un sistema de disolventes de dos fases, que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (I),



25 en el que R<sup>1</sup> es como se definió anteriormente, con ácido nítrico en presencia de un primer disolvente, en el que el compuesto de Fórmula (II) se extrae de manera continua en un segundo disolvente y la reacción se realiza en un microreactor de mezcla que proporciona una pérdida de energía de al menos 1,3 veces la pérdida de energía proporcionada en condiciones idénticas por un microreactor de canal recto de sección transversal circular con un diámetro interno igual al diámetro hidráulico medio del microreactor de mezcla y una longitud igual a la longitud del microreactor de mezcla.  
30

Como se usa en la presente memoria, un microreactor significa un micro- o minireactor. Cada uno de estos difiere sólo de los reactores de tamaño convencional en las dimensiones y construcciones de las estructuras de los canales de reacción. Un microreactor es un reactor miniaturizado con dimensiones características (anchura y profundidad del canal o anchura de la placa) en micrómetros a milímetros. Las dimensiones características son las dimensiones perpendiculares al flujo de la mezcla de reacción por el microreactor. Las dimensiones características son, por ejemplo, de 0,01 mm a 10 mm; típicamente de 0,5 a 6 mm, por ejemplo 3,5 a 5 mm.  
35

Preferiblemente, un microreactor se define como un reactor con un canal con un diámetro hidráulico de 20 mm o menos. El diámetro hidráulico D<sub>h</sub> se define como 4A/U, en el que A es el área transversal del canal del reactor y U es el perímetro de dicha sección transversal. Más preferiblemente, el diámetro hidráulico es de 0,01 mm a 10 mm; más preferiblemente de 0,5 a 6 mm, más preferiblemente de 3,5 a 5 mm o 1, 2, 3 ó 4 mm.  
40

Para un tubo redondo, el diámetro hidráulico D<sub>h</sub> iguala al diámetro del tubo. Para un conducto rectangular, que tiene una sección transversal con una forma rectangular, el diámetro hidráulico iguala a 4LW/2(L+W), en la que L es la longitud del lado más largo del rectángulo y W es la anchura del rectángulo. Para el caso especial de un conducto cuadrado, el diámetro hidráulico D<sub>h</sub> iguala a L. Para una corona, el diámetro hidráulico es D<sub>h</sub> = (4.0,25π(D<sub>o</sub><sup>2</sup>-D<sub>i</sub><sup>2</sup>))/π(D<sub>o</sub>-D<sub>i</sub>) = D<sub>o</sub>-D<sub>i</sub>, en la que D<sub>o</sub> es el diámetro externo de la corona y D<sub>i</sub> es el diámetro interno. Sin embargo, se debería observar que la fórmula general 4A/U, en la que A es el área transversal del canal del reactor y U es el perímetro de dicha sección transversal, permite el cálculo del diámetro hidráulico para cualquier forma de canal del reactor. El diámetro hidráulico puede variar a lo largo de la longitud del microreactor.  
45  
50

Un microreactor de mezcla es un microreactor como se definió anteriormente que proporciona energía de mezcla a un fluido (por ejemplo el sistema de disolventes de dos fases) que pasa por él.  
55

La pérdida de energía, o ΔW [Js<sup>-1</sup>], es la cantidad de energía (energía por unidad de tiempo) perdida por un fluido que pasa por el microreactor. Se puede representar por la siguiente ecuación: ΔW =ΔPF,

60 donde ΔP [Nm<sup>-2</sup>] es la diferencia de presión entre una entrada y una salida del microreactor de mezcla. Se mide por un manómetro de presión en cada una de la entrada y la salida del microreactor de mezcla y

F es caudal [m<sup>3</sup>s<sup>-1</sup>] de fluido que fluye por el microreactor de mezcla.

Como se describe en la presente memoria la pérdida de energía consta de dos componentes: una pérdida de energía del canal recto, ΔW<sub>s</sub>, y energía de mezcla, ΔW<sub>M</sub>.  
65

Pérdida de energía del canal recto,  $\Delta W_s$ , es la pérdida de energía de un fluido que fluye por un microreactor de canal recto de sección transversal circular con un diámetro interno igual al diámetro hidráulico medio del microreactor de mezcla y una longitud igual a la longitud del microreactor de mezcla. En tal sistema,  $\Delta W = \Delta W_s$ , es decir, no hay  $\Delta W_M$ .

La energía de mezcla,  $\Delta W_M$ , es esa parte de pérdida de energía debida a generación de vórtices y flujo de inmersión que da como resultado mezcla de fluido que pasa por el microreactor de mezcla. Esto se puede definir como la diferencia entre la pérdida de energía y la pérdida de energía del canal recto, es decir  $\Delta W_M = \Delta W - \Delta W_s$ . Esto está causado por la geometría interna del microreactor de mezcla. Para un sistema dado, la energía de mezcla se puede calcular por:

- i) medida de la diferencia en la presión entre entrada y salida de un microreactor de mezcla,  $\Delta W$ ;
- ii) medida de la diferencia de presión entre entrada y salida de un microreactor de canal recto de sección transversal circular con un diámetro interno igual al diámetro hidráulico medio del microreactor de mezcla y una longitud igual a la longitud del microreactor de mezcla,  $\Delta W_s$ ; y
- iii) sustracción de  $\Delta W_s$  de  $\Delta W$  para dar  $\Delta W_M$ .

En principio la geometría interna del microreactor de mezcla puede tomar cualquier forma proporcionada  $\Delta W \geq 1,3 \Delta W_s$ . Preferiblemente  $\Delta W \geq 1,5 \Delta W_s$ . Más preferiblemente  $\Delta W \geq 2 \Delta W_s$ , por ejemplo  $\Delta W \geq 3 \Delta W_s$ .

En otras palabras, preferiblemente el microreactor de mezcla proporciona una pérdida de energía de al menos 1,5 (más preferiblemente al menos 2, incluso más preferiblemente al menos 3) veces la pérdida de energía proporcionada en condiciones idénticas por un microreactor de canal recto de sección transversal circular con un diámetro interno igual al diámetro hidráulico medio del microreactor de mezcla y una longitud igual a la longitud del microreactor de mezcla.

La geometría interna preferida es en forma de onda, por ejemplo ondulada, helicoidal o zig zag. La forma externa del microreactor de mezcla puede seguir la forma interna del microreactor de mezcla o una geometría diferente. En su forma más simple el microreactor de mezcla es un tubo, que se deforma, por ejemplo por flexión o pinzamiento.

Como se usa en la presente memoria, forma de onda incluye cualquier forma de onda, incluyendo, cuadrada, trapezoidal, sinusoidal y redonda. La forma de onda puede actuar en dos dimensiones o tres. Puede ser irregular o regular. Ondulado significa un tubo que oscila en dos dimensiones con una forma de onda redonda o sinusoidal. La forma puede trazar cualquier forma de onda, incluyendo, cuadrada, trapezoidal, sinusoidal y redonda. Helicoidal significa un canal que traza al menos aproximadamente una forma en espiral. Zig zag es un tipo preferido de forma de onda que combina secciones rectas y curvas que se alternan. Un zig zag tiene lugar típicamente en dos dimensiones y comprende secciones rectas que se alternan de igual longitud y curvas de igual ángulo.

La forma de la sección transversal del microreactor de mezcla puede variar a lo largo de la longitud del reactor. Por ejemplo, puede oscilar. Un ejemplo de un microreactor de mezcla adecuado para uso en la presente invención es un tubo de sección transversal circular, pinzado a intervalos para formar una elipse en los puntos de pinzamiento. Similarmente, el diámetro hidráulico puede variar a lo largo de la longitud del reactor. Por ejemplo, puede oscilar.

La Figura 1 representa un microreactor de mezcla con una disposición en zig-zag típica de canales.

La Figura 2 representa un microreactor de mezcla con una disposición helicoidal de canales.

La Figura 3 representa un microreactor de mezcla con un motivo en forma de corazón que se repite. Dicho microreactor es producido por Corning GmbH.

La Figura 4 representa un ejemplo de configuración del aparato para el procedimiento de la presente invención. MR1 es un microreactor de mezcla; MR2 y MR3 son microreactores. En esta configuración de reactor típica se mezcla  $\text{HNO}_3$  y diclorometano en un mezclador en T; se añade 1,4-butanodiol y se lleva a cabo la reacción en el microreactor de mezcla; se añade agua para enfriar rápidamente la reacción en un segundo reactor y se añade NaOH para neutralizar la mezcla de reacción en un tercer microreactor.

Flujo en idénticas condiciones significa que todas las condiciones que actúan en el sistema de disolventes de dos fases, excepto el propio reactor son idénticas. Esto incluye temperatura, presión de entrada, caudal y concentración de reactivos.

Un microreactor de canal recto de sección transversal circular con un diámetro interno igual al diámetro hidráulico del microreactor de mezcla y una longitud igual a la longitud del microreactor de mezcla es esencialmente un tubo circular de diámetro fijado.

La longitud del microreactor de mezcla se toma que sea la distancia desde la entrada a la salida siguiendo una ruta por el centro de masa definido por el espacio en el interior del microreactor de mezcla. La longitud de los canales depende del tiempo de permanencia deseado, que puede variar, por ejemplo de 0,01 s a 1.000 s y es preferiblemente de 0,5 s a 200 s, más preferiblemente de 1 s a 100 s, más preferiblemente 10 s a 80 s.

5 El diámetro hidráulico medio se define como el valor medio del diámetro hidráulico del microreactor de mezcla. En la práctica, esto puede ser aproximado por el cálculo de los diámetros hidráulicos muestreados a 1 cm, preferiblemente 1 mm, intervalos a lo largo de la longitud del microreactor de mezcla.

10 El microreactor de mezcla usado en el procedimiento de la presente invención, comprende una entrada para recibir una corriente de alimentación y una salida para emitir una corriente de producto. Los agentes reaccionantes se ponen en contacto entre sí en el microreactor de mezcla, permitiendo que tenga lugar una reacción química en un estrecho espacio limitado, tal como un canal. Las dimensiones del microreactor se eligen de tal manera que los tiempos característicos para transferencia de calor y/o transferencia de masa sean muy bajos. Por lo tanto, se pueden manejar altas velocidades de reacción y transferencia de calor de un modo controlado. El calor es transferido a o desde un fluido de transferencia de calor que no se pone en contacto con los agentes reaccionantes o los productos.

20 Se puede combinar una serie de microreactores de mezcla en paralelo para formar un reactor microestructurado. Los agentes reaccionantes que entran son distribuidos sobre sistemas colectores u otros sistemas de distribución a los microreactores individuales. Cada reactor microestructurado puede incluir zonas de mezcla para mezclar los agentes reaccionantes de entrada y/o el medio de reacción. Cada reactor microestructurado puede contener zonas de permanencia para permitir que el medio de reacción obtenga suficiente conversión. El reactor microestructurado se puede construir de, o puede contener, una serie de subunidades paralelas (zonas de mezcla con zonas de permanencia) en un concepto de multiplicación del número para obtener suficiente capacidad de producción. Un ejemplo es un reactor monolítico multicanal por ejemplo.

25 El procedimiento de la presente invención se realiza preferiblemente en reactor microestructurado multicanal, tal como por ejemplo un reactor monolítico, un reactor HEX o un reactor de intercambio de calor de circuito impreso.

30 Un microreactor proporciona capacidad de transferencia de masa alta y transferencia de calor alta a la reacción. Llevando a cabo el procedimiento en un microreactor, se reducen las preocupaciones de seguridad y la existencia de condiciones peligrosas se minimiza. El peligro de explosión se elimina o al menos los riesgos de explosiones se reducen drásticamente. De hecho, una ventaja de usar un microreactor es que permite que se usen condiciones más duras, por ejemplo mayores temperaturas y mayor concentración de reactivos. Esto aumenta el rendimiento de la reacción y hace el uso de catalizadores menos eficaces económicamente más factible que, por ejemplo, los catalizadores complejos de rodio más eficaces conocidos previamente.

35 El compuesto de Fórmula (I) es preferiblemente 1,3-propanodiol o 1,4-butanodiol.

40 La reacción del compuesto de fórmula (I) con ácido nítrico tiene lugar en un primer disolvente. El primer disolvente es típicamente hidrófilo y es preferiblemente agua.

45 El segundo disolvente es típicamente hidrófobo. Los segundos disolventes adecuados son disolventes orgánicos (por ejemplo una fase de extracción hidrófoba) en que el compuesto de fórmula (II) (el éster de mononitrato producto deseado) tiene alta solubilidad y que es inerte en las condiciones de reacción. Los segundos disolventes preferidos son hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y tetracloroetano.

50 Como resultado de la alta solubilidad del producto deseado en el disolvente orgánico usado, se puede retirar el producto a partir de las condiciones de nitración fuertemente ácidas y las condiciones de oxidación. De acuerdo con esto, la formación del dinitrato no deseado y de los productos de oxidación, que tendría lugar en el primer disolvente, se suprime significativamente o se evita.

55 Se buscan números de Reynolds mayores que 200 en el microreactor de mezcla. Preferiblemente, el número de Reynolds está entre 400 y 2.000, más preferiblemente de 500 a 1.500, incluso más preferiblemente de 600 a 1.000.

60 En las condiciones, se puede formar una emulsión particularmente fina y estable de la mezcla de reacción. Las reacciones secundarias no deseables tales como oxidaciones de materiales de partida y productos se pueden suprimir de esta manera.

65 Las reacciones secundarias tales como oxidaciones presentan un problema para la nitración de glicoles debido a que pueden liberar una gran cantidad de energía. En un microreactor de mezcla, esto se puede retirar o controlar de manera eficaz debido a una relación superficie/volumen muy alta del microreactor de mezcla. De acuerdo con esto, la transferencia de calor eficaz proporcionada por el microreactor de mezcla reduce el riesgo de una reacción secundaria descontrolada que podía causar de otro modo explosión.

Se ha encontrado que las fases ácidas de la mezcla de sistema de dos disolventes, que con frecuencia tienden a descomponerse espontáneamente de un modo autocatalítico, son particularmente peligrosas. El ácido nítrico es un poderoso agente oxidante y puede oxidar el glicol y productos de mono y dinitrato, conduciendo a explosión. Para reducir este peligro, que no se puede controlar en procedimientos discontinuos, se neutraliza preferiblemente la mezcla de reacción de dos fases en el microreactor de mezcla o en un microreactor posterior. Las fases de reacción neutralizadas, con un  $\text{pH} \geq 7$ , ahora contienen simplemente el potencial de descomposición térmica de los ésteres de nitrato formados. Preferiblemente, el procedimiento de la presente invención comprende además la etapa posterior de neutralización del sistema de disolventes de dos fases por ajuste del pH a al menos 7. Esta etapa de neutralización posterior se puede llevar a cabo en un microreactor posterior.

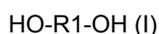
El pequeño volumen de trabajo del microreactor de mezcla reduce las cantidades de sustancias peligrosas que se tienen que manipular a un mínimo. De acuerdo con esto, si tuviera lugar explosión, el presente procedimiento es más seguro que un procedimiento discontinuo.

La mezcla eficaz de los dos disolventes por uso de un microreactor de mezcla actúa además reduciendo la probabilidad de explosión, puesto que el éster de mononitrato se transfiere de manera eficaz al segundo disolvente y lejos del contacto del ácido nítrico. Así se reduce la concentración de material oxidable en el primer disolvente.

Como resultado de cortos tiempos de permanencia y de reacción obtenibles en el procedimiento de la presente invención y control del tiempo de permanencia, se pueden llevar a cabo reacciones a temperaturas que no se pueden conseguir en un procedimiento discontinuo. Una temperatura aumentada permite una velocidad de reacción más rápida comparado con el procedimiento discontinuo y, por lo tanto, mayor producción de los reactivos. Se pueden conseguir temperaturas de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $90^{\circ}\text{C}$ . Las temperaturas preferidas son de  $10^{\circ}\text{C}$  a  $60^{\circ}\text{C}$ , más preferiblemente de  $30^{\circ}\text{C}$  a  $50^{\circ}\text{C}$ , en particular preferiblemente aproximadamente  $40^{\circ}\text{C}$ .

Típicamente la presión a la entrada del microreactor de mezcla es de 0,1 a 5 MPa (1 a 50 bar), preferiblemente 0,2 a 3 MPa (2 a 30 bar), más preferiblemente 0,5 a 2 MPa (5 a 20 bar).

En una realización preferida, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación continua de ésteres de mononitrato, en el que un compuesto de la fórmula I



donde R1 es un radical alquílico de cadena lineal que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, se hace reaccionar con ácido nítrico en presencia de un disolvente en flujo turbulento de dos fases en un microreactor para formar el correspondiente éster de mononitrato, siendo extraído el producto de reacción de manera continua y se neutraliza directamente la mezcla de reacción de dos fases en el microreactor o en un segundo microreactor.

Típicamente la ventaja de la turbulencia aumentada sobre el microreactor de línea recta aumenta con el caudal. Típicamente el caudal es mayor que  $0,1 \text{ ms}^{-1}$ , preferiblemente mayor que  $0,2 \text{ ms}^{-1}$ , más preferiblemente mayor que  $0,3 \text{ ms}^{-1}$ , por ejemplo de  $0,5$  a  $5 \text{ ms}^{-1}$ .

Se usa el fenómeno de vórtices de Dean en el microreactor de mezcla para efectuar alta mezcla de los dos disolventes. Esto supera el problema de la mezcla deficiente debido a flujo de Taylor o flujo pistón. La alta mezcla aumenta la extracción del compuesto de fórmula (II) en el segundo disolvente antes de que sea nitrado además a un dinitroéster. Esto suministra un alto rendimiento de producto con alta selectividad. El fenómeno se puede medir por caída de presión en el aparato, como se describe en la presente memoria.

Para conseguir una extracción eficaz del producto de éster de nitrato deseado a partir del primer disolvente (por ejemplo, una fase de reacción hidrófila ácida) en el segundo disolvente (por ejemplo, una fase de extracción hidrófoba), se usa disolución de ácido nítrico con una concentración de 65% a 90%, preferiblemente de 75% a 90%, en particular preferiblemente 80-85%.

Típicamente, el ácido nítrico se estabiliza antes de uso. Por estabilizado se quiere decir que, por ejemplo, se retiran óxidos de nitrógeno en cualquier forma y nitritos por reacción con un estabilizante, por ejemplo, urea.

Típicamente, previamente a la reacción, se añade urea al ácido nítrico hasta que lo último es incoloro. Preferiblemente, se añade de 0,1 a 3% en peso de urea, más preferiblemente de 0,5 a 1,5% en peso, en particular preferiblemente 1% en peso.

Para conseguir transferencia de masa eficaz entre las fases hidrófila-hidrófoba, es importante la producción y estabilización de una emulsión muy fina. Una emulsión fina se puede conseguir lo más fácilmente por medio de flujos turbulentos con números de Reynolds por encima de 1.000, preferiblemente por encima de 2.000, en particular preferiblemente aproximadamente 2.500.

Como resultado de la extracción del éster de nitrato que se ha obtenido de manera selectiva en la fase de extracción hidrófoba, se retira el éster de las condiciones de esterificación ácidas de la fase hidrófila y se puede obtener con alta selectividad y alto rendimiento.

5 Este principio de eliminación extractiva del producto deseado de la fase de reacción en una fase de extracción en un microreactor también se puede aplicar a otras reacciones, por ejemplo la protección selectiva de alcoholes por acilación.

10 La presente invención se ilustra por, pero no se pretende que se limite a, los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

15 Para poder llevar a cabo las reacciones en un microreactor de vidrio de Corning, el microreactor tiene que permitir o tener módulos para las siguientes operaciones:

- Producción de una emulsión del diol y diclorometano.

20 - Mezcla de la emulsión de diol/diclorometano y ácido nítrico.

- Módulos de permanencia que garantizan un tiempo de permanencia suficiente.

- Un módulo para detener eficazmente la reacción por medio de agua y enfriar la mezcla de reacción a por debajo de 10°C.

25 - Tres módulos de mezcla adicionales para fijar la mezcla de reacción de dos fases a un pH de > 7 por medio de una base.

30 - Posiblemente módulos del intercambiador de calor adicionales entre las adiciones individuales de base para poder eliminar suficiente energía. La temperatura se debería mantener a no más de 25°C, mejor por debajo de 10°C, durante la neutralización para suprimir la formación de subproductos.

Se llevó a cabo la mononitroesterificación de 1,4-butanodiol. Se usó diclorometano como disolvente y se usa ácido nítrico concentrado del 85% estabilizado con urea como agente de nitración.

35 Por comparación, los porcentajes en peso de mononitrato de 1,4-butanodiol y dinitrato de 1,4-butanodiol en la fase orgánica después de neutralización se determinan por medio de cromatografía de gases. Los resultados y las condiciones se resumen en la Tabla 1 a continuación.

40 Tabla 1: Comparación de los resultados para flujo laminar y turbulento.

			Flujo laminar	Flujo turbulento	Flujo turbulento, optimizado	Flujo laminar
Ácido nítrico concentrado del 85%	[g/min]		6,8	6,8	50,0	Sin poderse realizar, puesto que tienen lugar preferentemente oxidaciones.
Diclorometano	[g/min]		13,5	13,5	55,0	
1,4-Butanodiol	[g/min]		1,5	1,5	4,5	
Agua	[g/min]		10	10	20,0	
Hidróxido de sodio	[g/min]/conc.		10,5/5%	10,5/5%	22,0	
Hidróxido de sodio	[g/min]/conc.				44,0	
Hidróxido de sodio	[g/min]/conc.				44,0	

(continúa)

			<b>Flujo laminar</b>	<b>Flujo turbulento</b>	<b>Flujo turbulento, optimizado</b>	<b>Flujo laminar</b>
Tiempo de permanencia	[s]		96	96	24,0	
Rendimiento de mononitrato de 1,4-butanodiol	[%]		3	12,2	56,1	
Rendimiento de dinitrato de 1,4-butanodiol	[%]		0	3,5	16,4	
Selectividad basada en formación de productos nitrados	[%]		97,5	99,9	99,8	

Ejemplos 2 a 6

- 5 La mononitroesterificación de 1,4-butanodiol se realizó en reactores capilares, siendo los capilares lineales o estando curvados en formas helicoidal o en zig-zag. Se usó diclorometano como disolvente con ácido nítrico concentrado del 85% estabilizado con urea 25 como agente de nitración. La relación molar de HNO<sub>3</sub>/BD fue 15, la relación volumétrica de DCM/HNO<sub>3</sub> fue 1. Se usó NaOH al 20% en una relación molar de NaOH/HNO<sub>3</sub> de 0,9. Los porcentajes en peso de mononitrato de 1,4-butanodiol y dinitrato de 1,4-butanodiol en la fase orgánica después de neutralización se determinaron por medio de cromatografía de gases. Los resultados y las condiciones se resumen en la Tabla 2 a continuación.

- 10 Se realizó la mezcla de los reactivos, permanencia de la mezcla de reacción a una temperatura particular durante un tiempo particular, dilución de la mezcla y neutralización, en una disposición (Figuras 1 y 2) de capilares de sección transversal circular flexionados en diferentes formas y piezas en T y se compararon los resultados.

15 En la tabla a continuación se registró una caída de presión de 0,082 MPa (0,82 bar) para el Experimento 162 y una caída de presión de 0,114 MPa (1,14 bar) para el Experimento 127.



Tabla 2. Nitración de 1,4-butanodiol en capilares de acero inoxidable flexionados en diferentes formas

Ejemplo (Comp.) n°	Microreactor de mezcla 1				Condiciones procedim.			Agentes reaccionantes						Realización		
	geometría	diámetro hidráulico mm	long. m	vol. ml	temp. °C	presión MPa (bar)	tiem. perm. s	HNO <sub>3</sub>		1,4-butanodiol		diclorometano		conv. BD %	selectiv. MN %	selectiv. DN %
								concentr. M%	flujo ml/min	concentr. M%	flujo ml/min	concentr. M%	flujo ml/min			
Ej. C 1	L	1,27	3,2	4,05	50	1 (10)	30	80	2,54	90	0,47	100	5	72	25	1
Ej. C 2	L	1,27	4,74	6	40	1 (10)	39	85	4,33	90	0,57	100	4,33	100	40	32
Ej. 2	Z	1,27	9,47	12	40	1 (10)	39	85	8,66	90	1,14	100	8,66	84	61	30
Ej. 3	Z	1,27	9,47	12	50	1 (10)	33	85	9,93	90	1,96	100	9,93	51	80	9
Ej. 4	Z	1,27	9,47	12	60	1 (10)	27	85	11,36	90	2,81	100	12,5	54	73	11
Ej. 5	Z	1,27	9,47	12	44	1 (10)	54	85	5,07	90	0,67	100	7,6	100	40	60
Ej. 6	S	1,27	4,74	6	40	1 (10)	39	85	4,33	90	0,57	100	4,33	94	43	29

Abreviaturas usadas en la tabla 2:

- Ej.(Comp.): Ejemplo (Comparativo)
- 5 - Ej.: Ejemplo
- Ej. C: Ejemplo Comparativo
- Exp. N°: Experimento n°.
- 10 - L: canal capilar linear
- Z: canal capilar en zig zag
- 15 - S: canal capilar en espiral (diámetro de espiral de 4 mm)
- vol.: volumen
- temp.: temperatura
- 20 - Tiempo de perm.: tiempo de permanencia
- s: segundos
- 25 - conc: concentración
- BD conv.: conversión de butanodiol como % de butanodiol de partida
- selectividad MN: mononitrato formado, como % de butanodiol de partida
- 30 - selectividad DN: dinitrato formado, como % de butanodiol de partida

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción continua de un compuesto de Fórmula (II),



en el que  $\text{R}^1$  es un radical alquílico de cadena lineal que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, en un sistema de disolventes de dos fases, que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (I),



en el que  $\text{R}^1$  es como se definió anteriormente, con ácido nítrico en presencia de un primer disolvente, en el que el compuesto de Fórmula (II) se extrae de manera continua en un segundo disolvente y la reacción se realiza en un microreactor de mezcla que proporciona una pérdida de energía de al menos 1,3 veces la pérdida de energía proporcionada en idénticas condiciones por un microreactor de canal recto de sección transversal circular con un diámetro interno igual al diámetro hidráulico medio del microreactor de mezcla y una longitud igual a la longitud del microreactor de mezcla.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el microreactor de mezcla proporciona una pérdida de energía de al menos 2 veces la pérdida de energía proporcionada en idénticas condiciones por un microreactor de canal recto de sección transversal circular con un diámetro interno igual al diámetro hidráulico medio del microreactor de mezcla y una longitud igual a la longitud del microreactor de mezcla.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el caudal del sistema de disolventes de dos fases es al menos  $0,1 \text{ ms}^{-1}$ .

4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la geometría interna del microreactor de mezcla presenta la forma de un zig-zag.

5. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la geometría interna del microreactor de mezcla comprende un motivo en forma de corazón repetitivo.

6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que se consiguen números de Reynolds de 400 a 2.000 en el microreactor de mezcla.

7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el segundo disolvente es un disolvente orgánico halogenado.

8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, realizado a una temperatura de  $30^\circ\text{C}$  a  $60^\circ\text{C}$ .

9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto de fórmula (I) es 1,4-butanodiol.

10. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además la etapa posterior de neutralización del sistema de disolventes de dos fases por ajuste del pH a al menos 7.

11. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende más de un microreactor de mezcla en paralelo.

50

FIGURA 1

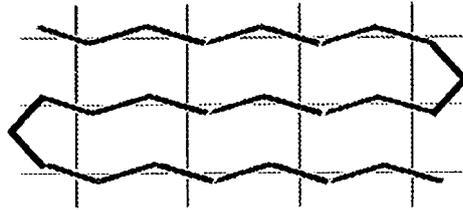


FIGURA 2



FIGURA 3

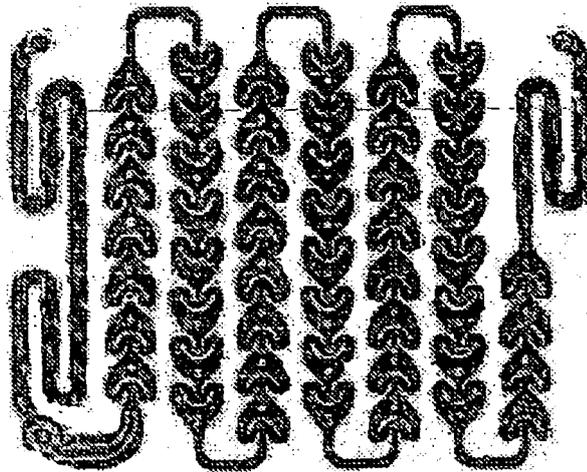


FIGURA 4

