

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 139**

51 Int. Cl.:

C07D 207/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2005 E 05821674 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2012 EP 1831163**

54 Título: **Método para la producción de pirrolidonas a partir de succinatos de caldos de fermentación**

30 Prioridad:

21.12.2004 DE 102004062717

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

19.02.2013

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
FRIEDRICH-EBERT-STRASSE 8
67360 LINGENFELD, DE**

72 Inventor/es:

**FISCHER, WOLFGANG;
KLEIN, DANIELA;
KÜNKEL, ANDREAS;
PINKOS, ROLF y
SCHOLTEN, EDZARD**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 396 139 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método para la producción de pirrolidonas a partir de succinatos de caldos de fermentación

5 El ácido succínico y sus derivados son importantes productos precursores para una serie de productos de interés económico y encuentran aplicación por ejemplo en la producción de resinas alquídicas y de poliéster, solventes o una serie de sustancias químicas especiales, ver Zeikus, Appl. Microbiol. Biotechnol, 1999, 545-552. Las pirrolidonas, que son nombradas también ocasionalmente como pirrolidinonas, son producidas esencialmente en la petroquímica a partir de la reacción de gama-butirolactona con amoníaco (2-pirrolidona) o bien con metilamina (N-metilpirrolidona) o en general con alquilamina (N-alquilpirrolidona). Las N-alquilpirrolidonas, como por ejemplo NMP, encuentran empleo como solvente por ejemplo en la electroindustria, la 2-pirrolidona es un agente de extracción y 10 solvente importante y sirve predominantemente como producto intermedio para la producción de N-vinilpirrolidona, la cual representa nuevamente un monómero importante.

Hasta ahora existe sólo un mercado relativamente pequeño para el ácido succínico, el cual es producido por regla general en la petroquímica a partir de anhídrido maleico o butanodiol, sin embargo en los últimos años se investigó muy fuertemente en el campo de la producción por fermentación, de modo que para un futuro cercano surge la 15 posibilidad de una producción industrial de ácido succínico mediante fermentación como producto intermedio para sustancias químicas C4; Miller, Varadarajan en Biotechnol. Prog. 1999,15,845-854 describen numerosos métodos de purificación para el aislamiento de ácido succínico o sales de ácido succínico a partir de caldos de fermentación. El ácido succínico es producido por ejemplo con ayuda de filtración, cristalización, extracción, electrodiálisis, cromatografía a partir de caldos de fermentación: US 5,034,105, US 4,670,155, US 5,814,498, US 5,168,055, US 20 5,958,744, US 5,780,276, US 5,143,834, US 5,143,833, US 5,412,126, US 5,104,492, US 4,670,155.

Por regla general, el ácido succínico y sus sales o sus ésteres purificados son transformados hasta N-alquilsuccinimida (US 4,841,069, US 4,814,464) o directamente hasta 2-pirrolidona (US 3,080,377, US 3,198,808, US 3,681,387, US 4,263,175) o NMP (US 3,448,118, US 5,157,127, US 5,434,273, WO02/102772).

25 Además se describen métodos en los cuales se producen pirrolidonas a partir de succinimida. La succinimida en sí misma puede ser producida según JP 04282361 a partir de ácido succínico y amoníaco en presencia de fosfito. SU 1317890 describe la producción de succinimida a partir de ácido succínico y urea, mientras que de acuerdo con Zh. Obshch. Khim.; 20, 1950, 1145, 1149, 1191, 1195 la succinimida puede ser producida junto con succinilmonoamida a partir de ácido succínico en presencia de piridina y sulfamida. Por ejemplo otros métodos para la producción de succinimida son descritos en Yakugaku Zasshi; 62; 1942; 532, 169, donde se produce succinimida a partir de ácido 30 succínico con formamida, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas; 75; 1956; 164, 167; J. Indian Chem. Soc.; 10; 1933; 111, 114, las cuales describen la producción de succinimida a partir de ácido succínico y urea así como las publicaciones J. Chem. Soc.; 1931; 443 (producción de succinimida a partir de ácido succínico y carbonato de amonio), Chem. Ber.; 23; 1890; 3285 (producción de succinimida a partir de succinilmonoamida) y Justus Liebigs Ann. Chem.; 49; 1844; 197 (producción de succinimida a partir de succinildiamida).

35 En Clarke, Org. Synth. 1943, II, 562 se describe la reacción de succinato de diamonio químicamente puro hasta dar succinimida mediante una destilación reactiva con subsiguiente destilación. En una primera etapa se concentra la solución acuosa de succinato de diamonio hasta que está presente un fundido y después en una segunda etapa se separa por destilación en la cabeza la succinimida. Por ejemplo se ejecuta la cristalización de la succinimida en etanol al 95 %, para alcanzar una pureza tan alta como sea posible.

40 DT 2313386 describe la transformación química de ácido succínico en presencia de amoníaco y fosfato de triamonio hasta dar succinimida.

WO 02/102772 describe un método para la producción de N-metilpirrolidonas, en el cual se hidrogena succinato de diamonio y surge una mezcla de 2-pirrolidona y N-metilpirrolidona.

45 En la fabricación de productos de reacción, como por ejemplo pirrolidonas, a partir de ácido succínico y sus derivados producidos por fermentación, frecuentemente la ejecución exitosa de las etapas de reacción requiere que los productos intermedios tengan que ser purificados. Para la elaboración de ácido succínico o sus derivados (por ejemplo sales o ésteres) a partir de caldos de fermentación se proponen frecuentemente etapas del método costosas desde el punto de vista de tiempo y equipos, como por ejemplo cristalización, precipitación, electrodiálisis, extracción o cromatografía, para alcanzar una separación suficiente de por ejemplo los componentes dañinos para el 50 catalizador (posiblemente componentes del medio nutritivo, productos secundarios del metabolismo, componentes celulares). Puesto que en particular para el ácido succínico y sus sales se describe frecuentemente como necesaria una combinación de estas etapas del método, los costos originados por ello eran hasta ahora un impedimento para el método industrial para la reacción de ácido succínico fermentativo hasta dar productos de precio comparativamente bajo, como por ejemplo pirrolidonas. Además, para algunos de estos métodos de elaboración no

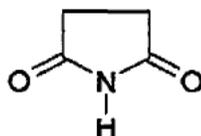
es posible reciclar la base empleada en la fermentación, lo cual genera costos adicionales respecto a las materias primas y disposición.

5 Por consiguiente, la presente invención basó el problema en poner a disposición un método que permitiera una producción conveniente en costos de succinimida así como posibles productos de reacción, en particular de pirrolidonas sustituidas y no sustituidas a partir de soluciones contaminadas que contienen succinato, es decir a partir de soluciones que contienen muchos productos secundarios, como por ejemplo caldos de fermentación.

El problema en el que se basa la presente invención es resuelto poniendo a disposición el método acorde con la invención aquí descrito y las formas de operación caracterizadas en las reivindicaciones.

10 En consecuencia, la presente invención se refiere a un método para la producción del producto intermedio succinimida o una mezcla que contiene la succinimida, y en el cual pueden producirse pirrolidonas en otras etapas acordes con la invención. El método acorde con la invención se caracteriza por las formas de operación aquí descritas.

En una forma de operar, la presente invención se refiere en consecuencia a un método para la producción del compuesto II o una mezcla que contiene el compuesto II

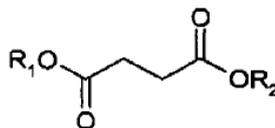


15

Compuesto II

donde el método incluye por lo menos las siguientes etapas:

20 (a) poner a disposición un caldo de fermentación que, en otra forma de operación es tratado previamente, por ejemplo mediante separación de la biomasa, esterilización y/o concentración, el cual contiene el compuesto I



Compuesto I

Donde R_1 es igual a NH_4^+ , H^+ o a otro catión y

R_2 puede ser igual a NH_4^+ , H^+ o a otro catión,

25 y donde por lo menos R_1 o R_2 es igual a NH_4^+ ;

(b) transformar el compuesto I en el caldo de fermentación hasta tener el compuesto II;

(c) separar por destilación en forma simultánea, intermitente o subsiguiente el amoníaco y/o agua;

(d) subsiguiente destilación del fondo de destilación de la etapa (c) a presión reducida, donde surge un destilado que contiene el compuesto II; y

30 (e) aislar el compuesto II o hacer reaccionar el destilado de la etapa (d).

En la etapa (c) se separa mediante destilación en forma total o parcial el agua que surge en la reacción o que está presente en el caldo. Se forma amoníaco sólo cuando R_1 y R_2 representan amonio. Adicionalmente pueden separarse por destilación aún otras sustancias volátiles, sobre todo sustancias que son más ligeras que la succinimida, como por ejemplo etanol, el cual puede surgir como producto secundario durante la fermentación. Los cationes son esencialmente cationes que están presentes comúnmente en los caldos de fermentación o sus

35

preparaciones. En otra forma de operar, el catión es un catión monovalente, por ejemplo en los siguientes cationes: Na^+ y/o K^+ . En otra forma de operar el catión es un catión divalente, por ejemplo Mg^{2+} , y/o Ca^{2+} . En otra forma de operar está presente una mezcla de diferentes cationes, por ejemplo Na^+ y/o K^+ . En otra forma de operar, el catión es un catión divalente, por ejemplo Mg^{2+} , y/o Ca^{2+} y/u otros cationes, por ejemplo de elementos traza.

- 5 De modo sorprendente, en el método acorde con la invención se obtiene en una mezcla el compuesto II, el cual hace posible la otra reacción inmediata, por ejemplo una hidrogenación del compuesto II y dado el caso otros componentes de la mezcla sin que se requiera una o varias otras etapas de purificación (e). Esto es sorprendente en particular considerando el material de partida "caldo de fermentación". De modo ventajoso, en el método acorde con la invención se hacen reaccionar también derivados, como por ejemplo monoamida del ácido succínico, que están presentes en la mezcla obtenida, hasta pirrolidona, de modo que sorprendentemente conduce a una reacción uniforme, a pesar de los muchos componentes secundarios que contiene el caldo de fermentación antes de la reacción del método acorde con la invención.

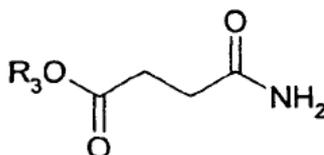
- 15 Los procesamientos de productos de metabolismo producidos en las fermentaciones requieren frecuentemente etapas particulares de purificación, puesto que los componentes del medio que no reaccionaron o que lo hicieron de modo incompleto, productos de degradación de los componentes del medio, productos secundarios formados y sus productos de degradación, componentes liberados por las células lisadas y sus productos de degradación, como por ejemplo sales, polisacáridos, proteínas, péptidos y aminoácidos, aminas, amidas, ácidos orgánicos, alcoholes, aldehídos y/o cetonas, los respectivos productos de degradación y/u otros compuestos orgánicos e inorgánicos pueden inhibir otra reacción química o no conducir a un efecto de purificación, lo cual permite una reacción siguiente sin purificación intermedia. De modo ventajoso, el compuesto I es térmicamente estable. En el presente método acorde con la invención se omiten etapas de purificación del compuesto I costosas y que consumen tiempo, como por ejemplo cromatografía, electrodiálisis o cristalización. Además es ventajoso que el amoníaco que dado el caso surge en forma de solución acuosa de hidróxido de amonio, puede ser recuperado y empleado nuevamente en la fermentación. Mediante el método acorde con la invención puede reducirse el peligro del envenenamiento del catalizador con componentes secundarios del caldo de fermentación y puede facilitarse la purificación mediante destilación del producto final, porque la mayoría de los productos secundarios de la fermentación son separados en la destilación del compuesto II o la mezcla que contiene el compuesto II.

- 25 En consecuencia, en una forma preferida de operar, el compuesto II y/o los derivados arriba mencionados reaccionan sin otro aislamiento o purificación intermedia, por ejemplo como se describe abajo, en particular en una hidrogenación.

En consecuencia, en otra forma de operar en el método acorde con la invención se recupera el amoníaco formado y se le emplea preferiblemente nuevamente en la fermentación, por ejemplo como solución acuosa de hidróxido de amonio.

- 35 En la reacción del compuesto I hasta dar compuesto II surgen los productos intermedios compuesto IIa y compuesto IIb:

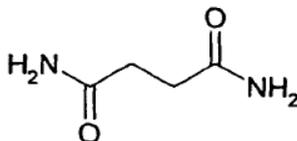
Compuesto IIa (monoamida del ácido succínico)



donde R_3 es igual a H^+ o puede ser otro catión, preferiblemente un catión que es un componente del medio, por ejemplo un catión como los enumerados arriba o NH_4^+ ;

- 40 y/o

Compuesto IIb (diamida del ácido succínico)



5 Dependiendo de la elección de los parámetros, en el método acorde con la invención puede modificarse y determinarse la respectiva proporción de compuesto II y/o Ila y/o IIb. En una forma de operar, son más largos los tiempos de residencia en el rango superior del intervalo de temperatura y se separan por destilación en forma esencialmente completa el agua y dado el caso el amoníaco formados, por ejemplo hasta por lo menos 50%, preferiblemente hasta 60%, 70%, 80%, 90%, 95, 97%, 99% o más. Preferiblemente el agua es separada por destilación en forma completa. En consecuencia, en una forma de operar la invención se refiere a un método acorde con la invención en el cual se produce una mezcla que contiene succinimida y/o succinilmonoamida y/o succinildiamida.

10 En una forma de operar en el método acorde con la invención se eligen los parámetros de modo que se obtiene un material fundido que contiene el compuesto II. En consecuencia, en una forma de operar la temperatura está por encima del punto de fusión del material fundido. El punto de fusión de la succinimida está entre aproximadamente 120°C a 130°C, el punto de fusión de un material fundido que contiene succinimida está, dependiendo del grado de impurezas, por debajo del punto de fusión de la succinimida. En una forma de operar se mantiene el material fundido a una temperatura superior a 120°C, por ejemplo superior a 126 °C.

15 En una forma de operar la destilación de agua y/o amoníaco y dado el caso otras sustancias fácilmente volátiles tiene lugar en forma esencialmente paralela a la reacción.

De acuerdo con la invención, en una forma de operar la destilación de la succinimida ocurre después de la destilación de agua y amoníaco.

20 En una forma de operar, la invención se refiere a una mezcla que contiene succinimida y además por lo menos succinilmonoamida o por lo menos succinilmonoamida y succinildiamida. Dependiendo de la elección de los parámetros del método, en el método acorde con la invención surge una mezcla que contiene muy diferentes proporciones de succinimida, ácido succínico, succinilmonoamida y/o succinildiamida. Los componentes remanentes de fermentación preferiblemente son separados esencialmente. De modo ventajoso en el método acorde con la invención, independientemente de en qué proporción estén presentes succinimida así como succinilmonamida y/o succinildiamida después de la etapa (c) en el fondo de destilación, se obtiene un producto que en forma sorprendente puede poner a disposición succinimida, succinilmonamida o bien succinildiamida en una forma que permite una reacción sin elaboración adicional.

30 En una forma de operación ocurren consecuentemente la reacción del destilado de la etapa (d) o el procesamiento adicional del destilado de la etapa (d), sin procesamiento adicional. En particular en una forma de operación, el destilado de la etapa (d) puede ser transformado sin procesamiento adicional hasta pirrolidonas o pueden estas presentar una reacción de retroceso hasta ácido succínico o sus sales o derivados de ácido succínico.

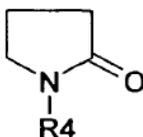
De modo sorprendente, el producto de la destilación de la etapa (d), que contiene los compuestos II, Ila y/o IIb puede ser transformado nuevamente de inmediato mediante reducción hasta el compuesto IIIa.

35 En particular, de modo sorprendente mediante una reducción acorde con la invención de una mezcla que contiene el compuesto II así como Ila, y/o IIb reacciona no sólo el compuesto II sino también los compuestos Ila y IIb, posiblemente por el compuesto de la etapa intermedia II, hasta dar el compuesto IIIa.

En consecuencia, en una forma de operar mediante las otras etapas del método acorde con la invención aquí descrito, reacciona el destilado de la etapa (d) con elevados rendimientos hasta dar 2-pirrolidona.

40 Opcionalmente, el compuesto II, por ejemplo succinimida o una mezcla que contiene succinimida, ácido succínico, succinilmonoamida y/o -diamida puede ser procesado adicionalmente, por ejemplo purificado adicionalmente, a partir del material fundido.

En consecuencia, en una forma de operar la presente invención se refiere a un método para la producción del compuesto IIIa o una mezcla que contiene el compuesto IIIa



45

(Compuesto III)

donde R_4 es igual a H (compuesto IIIa), o

y donde el método contiene las etapas del método según las reivindicaciones 1 o 2 y además la siguiente:

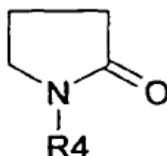
(f) reducción del compuesto II hasta el compuesto III.

5 De modo sorprendente, también con el presente método puede transformarse un compuesto I, que está presente en un caldo de fermentación, mediante reacción hasta dar el compuesto II y destilación simple del o bien de los compuestos IIa y/o IIb, evitando una costosa purificación del compuesto I por medio de electrodiálisis, cristalización, extracción, etc., hasta dar los compuestos IIIa o bien IIIb.

10 En particular, con el método acorde con la invención pueden producirse de modo tan ventajoso pirrolidonas opcionalmente sustituidas o no sustituidas, en particular 2-pirrolidona. En consecuencia, en una forma de operación la reducción es una hidrogenación como se describe abajo.

Es particularmente ventajoso que mediante el método acorde con la invención se suministra, de una manera cómoda en costos y sin etapas de purificación que consumen tiempo, una mezcla que contiene esencialmente 2-pirrolidona. En una forma de operar, la 2-pirrolidona producida de acuerdo con la invención no contiene NMP.

15 En consecuencia en una forma de operar la presente invención se refiere a un método para la producción de un compuesto IIIb o una mezcla que contiene el compuesto IIIb, en particular una mezcla que contiene los compuestos IIIa y IIIb



(Compuesto III)

donde para el compuesto IIIa, R_4 es igual a H; y

20 donde para el compuesto IIIb, R_4 es igual a alquilo ramificado o no ramificado con 1 a 20 radicales de carbono con 0 a 1 radicales OH o NH_2 ;

y donde el método incluye las etapas del método según la reivindicación 3 y además la siguiente:

(g) introducción total o parcial de grupos alquilo al compuesto IIIa hasta dar el compuesto IIIb durante o después de la etapa (f).

25 Para producir pirrolidonas sustituidas pueden añadirse a una hidrogenación agentes adecuados para introducción de grupos alquilo como por ejemplo los agentes para introducción de grupos alquilo mencionados nuevamente abajo. De modo particularmente preferido para la producción de una N-alquil-pirrolidona se emplea un alcohol o alquilamina C_1 a C_{20} de cadena recta o ramificada, preferiblemente un alcohol C_1 a C_4 de cadena recta o ramificada, por ejemplo metanol, etanol, propanol o butanol, o una amina correspondiente, por ejemplo metilamina, etilamina, butilamina o propilamina. En consecuencia en una forma de operar se añaden grupos alquilo en presencia de metanol o etanol.

35 En consecuencia en una forma de operar la 2-pirrolidona producida en el método acorde con la invención es transformada hasta pirrolidonas, por ejemplo hidroxietilpirrolidona o N-metilpirrolidona (NMP), o mezclas de ellas. De modo ventajoso, mediante la elección de los parámetros de proceso, puede transformarse la 2-pirrolidona hasta una mezcla definida de 2-pirrolidona y pirrolidonas sustituidas, en particular NMP, o casi completamente hasta pirrolidonas sustituidas. Mediante la elección de los parámetros puede determinarse el grado de la transformación y con ello la distribución de los productos en la mezcla de productos. En una forma de operar, el compuesto II reacciona en presencia de un agente de adición del grupo alquilo, por ejemplo una amina como entre otras alquilamina o hidroxialquilamina o alquildiamina. Cuanto mayor es la relación molar del agente de adición de grupo alquilo, por ejemplo de alquilamina o hidroxialquilamina o alquildiamina al compuesto II, más compuesto IIIb surge en la mezcla con IIIa.

40

5 En una forma de operar del método acorde con la invención, se produce el caldo de fermentación mediante fermentación anaeróbica o aeróbica o una combinación de fermentación anaeróbica o aeróbica, preferiblemente mediante la fermentación de fuentes de carbono, por ejemplo aceites o alcoholes, en particular glicerina, etanol, metanol, l-sorbosa o D-sorbitol, o azúcares, como por ejemplo azúcares C₆ o C₅, en particular glucosa, sacarosa, arabinosa, xilosa o CO₂, o H₂, en forma pura o por ejemplo como melaza o mezclas de las mencionadas sustancias o sus productos precursores, como por ejemplo almidones, por ejemplo junto con enzimas, u otras mezclas posibles que contienen carbono como por ejemplo celulosa por ejemplo en forma de papel de desecho, madera en descomposición o componentes de plantas que contienen almidón.

10 Para la fermentación se emplean por ejemplo microorganismos procarióticos o eucarióticos, por ejemplo bacterias como E. coli, Anaerobipirillum succiniproducens, Actinobacillus succinogenes, Mannheimia succiniproducens u otras bacterias u hongos que producen ácido succínico.

15 En una forma de operar, para el desarrollo de la biomasa a condiciones anaeróbicas se transfiere en la fermentación un microorganismo, por ejemplo E. coli, después de una fase de crecimiento aeróbico. En esta fase anaeróbica tiene lugar la síntesis de succinato. Ambas etapas del cultivo pueden tener lugar en particular en medios complejos. En otra forma de operar, en la fermentación ocurre el cultivo del microorganismo, en particular de E. coli, en la fase anaeróbica con medio mínimo. Otra forma de operar incluye el reciclaje múltiple de las células y ejecución de la fase anaeróbica de producción en medio complejo y medio mínimo. La fermentación puede ser ejecutada tanto en fermentadores con agitación, columnas de burbujas y reactores de bucles. Un detallado vistazo sobre los posibles tipos de operación incluyendo modos de agitación y ejecuciones geométricas es encontrado en "Chmiel: Bioprozesstechnik: Einführung in die Bioverfahrenstechnik, volumen 1". Para la ejecución del proceso están disponibles típicamente las siguientes variantes, conocidas por los expertos o ilustradas por ejemplo en "Chmiel, Hammes y Bailey: Biochemical Engineering", como lote, alimentación por lote, alimentación repetida por lote o también fermentación continua con y sin recirculación de la biomasa. Dependiendo de la cepa de producción puede/tiene que ocurrir una aplicación de gas con oxígeno, dióxido de carbono, hidrógeno o nitrógeno, para alcanzar un buen rendimiento.

30 Antes de la reacción en el caldo de fermentación en el método acorde con la invención puede tratarse previamente el caldo de fermentación, por ejemplo puede separarse la biomasa del caldo. Los expertos conocen métodos para la separación de la biomasa, por ejemplo filtración, sedimentación y flotación. Consecuentemente puede separarse la biomasa por ejemplo con centrifugas, separadores, decantadores, filtros o en equipos de flotación. Para la producción lo más completa posible del producto valioso se recomienda frecuentemente un lavado de la biomasa, por ejemplo en forma de una diafiltración. La elección del método depende de la proporción de biomasa en el caldo de fermentación y de las propiedades de la biomasa, así como de la interacción de la biomasa con el producto valioso.

En una forma de operar, el caldo de fermentación puede ser esterilizado o pasteurizado.

35 En otra forma de operar se concentra el caldo de fermentación. Esta concentración o bien evaporación puede realizarse dependiendo de los requerimientos en forma continua o discontinua. En ello deberían elegirse los rangos de presión y temperatura de modo que por un lado no tenga lugar ningún deterioro del producto, por el otro sea necesario un mínimo empleo de equipos y energía. En particular, la elección inteligente de las etapas de presión y temperatura para una evaporación en varias etapas hace posible un ahorro de energía. Desde el punto de vista de los equipos pueden emplearse en ello recipientes con agitador, evaporadores de película descendente, de capa delgada, evaporadores de circulación y alivio forzado de la presión, y otros tipos de construcción de evaporadores en forma de circulación natural o forzada.

En consecuencia, bajo el concepto "caldo de fermentación" se entiende una solución acuosa que soporta un proceso de fermentación, que no ha sido procesada o por ejemplo ha sido procesada como se describe aquí

45 Dependiendo de la elección de los parámetros del método, en el método acorde con la invención surge en la reacción y destilación después de la etapa (b) una mezcla que contiene entre otros los productos ácido succínico, succinilmonoamida, succinimida y succinildiamida. La proporción de los diferentes productos puede variar dependiendo por ejemplo de la elección del tiempo de residencia, temperatura, o de la proporción de agua y amoníaco. Los componentes secundarios restantes de fermentación son separados esencialmente en la destilación. De modo sorprendente, la mezcla de ácido succínico, monoamida de ácido succínico, succinimida y succinildiamida puede reaccionar con altos rendimientos hasta dar pirrolidonas, en particular hasta 2-pirrolidona. En una forma de operar del método acorde con la invención, los parámetros de reacción de la transformación son elegidos de modo que surge un material fundido que contiene esencialmente succinimida cuando la temperatura de la descarga de destilación es mantenida por encima del punto de fusión, preferiblemente en > 130°C.

55 El método para la producción de succinimida puede ser ejecutado continuamente o en lote.

En un método continuo, la transformación y destilación son ejecutadas bajo las siguientes condiciones:

(i) preferiblemente separación de la biomasa y/o purificación del caldo de fermentación;

(ii) preferiblemente concentración del caldo de fermentación;

5 (iii) separación por destilación de los productos secundarios, por ejemplo H₂O y NH₃, y transformación del compuesto I en el caldo de fermentación a una temperatura de por ejemplo aproximadamente 100 a aproximadamente 300°C, más preferiblemente a aproximadamente 150 a aproximadamente 200°C, de modo mayormente preferido a aproximadamente 170°C, por ejemplo a presión normal, hasta que esté presente un material fundido; y

10 (iv) preferiblemente reacción posterior a por ejemplo aproximadamente 150 a aproximadamente 300°C, preferiblemente aproximadamente 200 a aproximadamente 300°C, particularmente preferido a aproximadamente 250°C, por ejemplo por esencialmente menos de aproximadamente 2 h, por ejemplo por aproximadamente 0,5 h a aproximadamente 1 h y por ejemplo a presión normal; y

15 (v) separación por destilación del compuesto II así como dado el caso los compuestos IIa y IIb, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 150°C a 300°C, preferiblemente a más de 170°C o bien menos de 270°C, más preferiblemente a aproximadamente 220°C a aproximadamente 250°C, donde naturalmente la temperatura depende fuertemente, aparte de la presión de la mezcla, de los componentes secundarios y del grado de separación, y donde ocurre por ejemplo a presión normal o presión reducida, preferiblemente a una presión de 0,01 a 1000 mbar, preferiblemente 1 - 100 mbar, por ejemplo para el retiro de componentes secundarios.

20 En una forma de operar se ejecuta la reacción y destilación en modo de lote bajo las siguientes condiciones:

(i) preferiblemente separación de la biomasa y/o purificación del caldo de fermentación;

(ii) preferiblemente concentración del caldo de fermentación;

25 (iii) separación por destilación de los productos secundarios, por ejemplo H₂O y NH₃, y transformación del compuesto I a una temperatura desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 300 °C, preferiblemente bajo presión normal; y

(iv) preferiblemente, reacción posterior a por ejemplo aproximadamente 150 a aproximadamente 300°C, preferiblemente aproximadamente 200 a aproximadamente 300°C, particularmente preferido a aproximadamente 250°C durante por ejemplo menos de aproximadamente 2 h, más preferiblemente por aproximadamente 0,5 h a aproximadamente 1 h y por ejemplo bajo presión normal; y

30 (v) preferiblemente, subsiguiente sobredestilación de la mezcla de reacción bajo presión reducida y aproximadamente 150 a aproximadamente 300 °C preferiblemente 170 - 250 °C, por ejemplo para la purificación de componentes secundarios mediante destilación, de modo particular preferiblemente a una temperatura de por ejemplo aproximadamente 185 a aproximadamente 195°C y por ejemplo a presión normal o bajo presión reducida, preferiblemente a una presión de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mbar preferiblemente a 1 - 100 mbar, particularmente preferido a aproximadamente 25 mbar.

En una forma de operar, el método acorde con la invención contiene todas las etapas mencionadas (i) a (iii) del método, en particular a la presión mencionada y a la temperatura mencionada. Preferiblemente del método es ejecutada bajo las en cada caso condiciones preferidas.

40 La reacción según la etapa (i) puede ocurrir por ejemplo en recipientes con agitación u otros reactores, en diferentes tipos de evaporadores como por ejemplo evaporadores de película descendente, en una columna de destilación o combinaciones de ellos. También pueden emplearse como secador para los reactivos un secador por atomización o un granulador por atomización, donde el producto está presente como materia sólida, la cual después tiene que ser fundida o bien disuelta nuevamente para la purificación o bien reacción posterior.

45 Como componentes secundarios en la etapa (iii) se separan preferiblemente acetato, lactato, formiato y componentes del medio (por ejemplo sales, proteínas, azúcar, aminoácidos, extracto de levadura). Preferiblemente la proporción de succinimida es, dependiendo de los materiales de partida, mayor de 50 %, 60 % o 70 %, preferiblemente mayor de 80 %, aún más preferiblemente mayor de 85 %. De este modo, por ejemplo en modo continuo de conducción, DAS mezclado con Pluriol P600 y medio mínimo se alcanza una pureza de 85% o más de

succinimida y con uso de caldo de fermentación después de la separación de la biomasa (fermentado por medio mínimo) y con DAS sintético se aumenta a 87% o más de succinimida.

En modo de conducción en lote, con el uso de DAS aumentado con medio mínimo puede alcanzarse una pureza de 70 - 98 % de succinimida o más.

5 De modo alternativo a la reacción hasta succinimida y su destilación puede alcanzarse la purificación del succinato de diamonio en los componentes secundarios también mediante una liberación de ácido succínico y cristalización, mediante métodos de membrana en particular electrodiálisis, mediante cromatografía o extracción u otros métodos conocidos por los expertos.

10 En una forma de operar se añade al caldo de fermentación un 1-50%, preferiblemente menos de 30% de polialquilenglicoles, como por ejemplo Pluriol (nombre comercial), en particular Pluriol P600 (nombre comercial), o aceites de silicona como por ejemplo Baysilone (Nombre comercial) o aceites de parafina. En consecuencia en una forma de operar la presente invención se refiere a una mezcla, por ejemplo un material fundido que contiene compuesto II y polialquilenglicoles, como por ejemplo Pluriol (nombre comercial), en particular Pluriol P600 (nombre comercial), o aceites de silicona, como por ejemplo Baysilone (nombre comercial) o aceites de parafina, por ejemplo con Pluriol P600. Preferiblemente se usa tanto del compuesto definido previamente, que mejora la reacción y destilación mediante su suficiente reducción de la viscosidad y elevación de la capacidad para ser agitada de la mezcla de reacción.

20 Justo para la producción de pirrolidonas sustituidas o no sustituidas es ventajosa la producción de succinimida a partir de DAS según el método acorde con la invención, puesto que puede ser procesada adicionalmente también para un rendimiento no completo de la mezcla de DAS, succinilmonoamida y -diamida así como succinimida. En consecuencia en una forma de operación de la presente invención ocurre la reducción del compuesto II o de la mezcla de contiene el compuesto II y opcionalmente los compuestos IIa y IIb para dar el compuesto III, mediante una hidrogenación, por ejemplo una hidrogenación catalítica con hidrógeno en presencia de catalizadores homogéneos o heterogéneos, que pueden estar por ejemplo dispuestos suspendidos o fijos, o una hidrogenación con hidruros complejos, o una transferhidrogenación en la cual alcoholes como metanol o iso-propanol proveen el hidrógeno para la hidrogenación con formación de aldehído o con una cetona.

25 En una forma preferida de operar la reducción del compuesto II es una hidrogenación catalítica y puede ser ejecutada en fase gaseosa o fase líquida.

30 Como reactores entran en consideración todos los tipos comunes para la hidrogenación, como por ejemplo operados en lote, por ejemplo reactores operados con agitación o continuamente: como reactores pueden emplearse por ejemplo reactores de tubos, reactores de haz de tubos, reactores de pozo o reactores de lecho fluido.

35 La hidrogenación puede ocurrir en una etapa o varias etapas, por ejemplo con reactor principal y secundario. En ello se opera preferiblemente el reactor principal, al menos en la fase líquida con circulación exterior para la disipación de calor, el reactor secundario preferiblemente en el paso directo para alcanzar un rendimiento tan alto como sea posible. Como presión de reacción en la fase líquida o en fase gaseosa pueden emplearse las presiones enumeradas abajo.

40 En la producción de pirrolidona puede ocurrir la hidrogenación por adición de amoniaco, pero no es necesario. Si se añade amoniaco, entonces puede hacerse retroceder la formación de gama-butirolactona, lo cual facilita el procesamiento de la descarga de reacción. Referido a los reactivos empleados, se emplea amoniaco en un exceso molar de hasta aproximadamente 10 veces, preferiblemente hasta 5 veces, particularmente preferido hasta 2 veces.

Para el procesamiento pueden recircularse generalmente los productos que surgen, que aún no han reaccionado completamente, para elevar el rendimiento. Tales productos son por ejemplo imidas o bisamidas.

45 Como catalizadores de hidrogenación en el método acorde con la invención, pueden encontrar aplicación para la hidrogenación de grupos carbonilo en general catalizadores adecuados heterogéneos, pero también homogéneos. Ellos pueden ser utilizados tanto dispuestos fijos como también móviles, como por ejemplo en un reactor de lecho fluido. Ejemplos de estos son descritos por ejemplo en Houben-Weil, Methoden der Organischen Chemie, volumen IV/1c, pp. 16 a 26. De estos catalizadores de hidrogenación se prefieren aquellos que contienen uno o varios elementos de los grupos 11, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14 y 15 del sistema periódico de elementos, en particular, cobre, renio, manganeso, cobalto, rutenio, rodio, níquel, paladio, hierro, platino, indio, estaño y antimonio. Se prefieren particularmente catalizadores que contienen cobre, cobalto, rutenio o renio.

50 Los catalizadores empleados en el método acorde con la invención pueden ser por ejemplo los denominados catalizadores de precipitación. Tales catalizadores pueden ser producidos, en lo cual sus componentes

- 5 catalíticamente activos precipitan a partir de sus soluciones de sales, en particular de las soluciones de sus nitratos y/o acetatos, por ejemplo mediante adición de soluciones de hidróxidos y/o carbonatos de metales alcalinos y/o alcalinotérreos, por ejemplo hidróxidos, oxihidratos, sales básicas o carbonatos difícilmente solubles, a continuación se seca el precipitado obtenido y este entonces se transforma mediante calcinación a en general aproximadamente 300 a aproximadamente 700°C, en particular aproximadamente 400 a aproximadamente 600°C en los correspondientes óxidos, óxidos mixtos y/u óxidos de valencia mixta, los cuales son reducidos mediante un tratamiento con hidrógeno o con gases que contienen hidrógeno a por regla general aproximadamente 50 a aproximadamente 700°C, en particular aproximadamente 100 a aproximadamente 400°C hasta los metales en cuestión y/o compuestos oxigenados de bajos estados de oxidación y transformados en la verdadera forma catalíticamente activa. En ello, por regla general se reduce hasta que no se forma más agua. En la producción de catalizadores de precipitación, que contienen un material de soporte, puede ocurrir la precipitación de los componentes catalíticamente activos en presencia del material de soporte en cuestión. Los componentes catalíticamente activos pueden ser precipitados ventajosamente y simultáneamente con el material de soporte a partir de la solución salina en cuestión.
- 10
- 15 Preferiblemente en el método acorde con la invención se emplean catalizadores de hidrogenación que contienen los metales o compuestos metálicos que catalizan la hidrogenación depositados sobre un material de soporte. Además de los catalizadores de precipitación arriba mencionados, que aparte de los componentes catalíticamente activos contienen aun adicionalmente un material de soporte, son adecuados para el método acorde con la invención en general aquellos materiales de soporte en los cuales los componentes con efecto catalítico de hidrogenación, han sido aplicados sobre el material de soporte por ejemplo mediante impregnación. El tipo de aplicación de los metales catalíticamente activos sobre un soporte por regla general no es crítico y puede ser alcanzado por varios diferentes tipos y modos. Los metales catalíticamente activos pueden ser aplicados sobre estos materiales de soporte, por ejemplo mediante impregnación con soluciones suspensión de sales o suspensiones de sales u óxidos de los elementos concernientes, secado y subsiguiente reducción de los compuestos metálicos hasta los metales o compuestos de bajos niveles de oxidación concernientes por medio de un agente reductor, preferiblemente con hidrógeno o hidruros complejos. Otra posibilidad para la aplicación de los metales catalíticamente activos sobre estos soportes consiste en impregnar el soporte con soluciones de sales que pueden ser fácilmente descompuestas por vía térmica, por ejemplo con nitratos o compuestos complejos que pueden descomponerse fácilmente por vía térmica, por ejemplo complejos de carbonilo o hidruros de los metales catalíticamente activos, y calentar a temperaturas de 300 a 600 °C el soporte así empapado para el propósito de la descomposición térmica del compuesto metálico adsorbido. Esta descomposición térmica es hecha preferiblemente bajo una atmósfera de gas protector. Son gases protectores adecuados por ejemplo nitrógeno, dióxido de carbono, hidrógeno o los gases nobles. Además, los metales catalíticamente activos pueden ser depositados sobre el soporte del catalizador mediante evaporación o mediante metalización con llama. El contenido de metales catalíticamente activos en estos catalizadores de soporte no es crítico en principio para el éxito del método acorde con la invención. Se entiende por parte de los expertos en sí mismo que un contenido elevado de metales catalíticamente activos en estos catalizadores de soporte puede conducir a elevados rendimientos espacio-tiempo, comparados con los de bajo contenido. En general, se emplean catalizadores de soporte, cuyo contenido en metales catalíticamente activos es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 90 % en peso, preferiblemente aproximadamente 0,5 a aproximadamente 40 % en peso referido a la totalidad del catalizador. Puesto que estos datos de contenido se refieren a la totalidad del catalizador incluyendo al material de soporte, los diferentes materiales de soporte tienen sin embargo muy diferentes pesos específicos y superficies específicas, estos datos pueden estar por debajo o ser excedidos, sin que esto sea desventajoso para el resultado del método acorde con la invención. Evidentemente pueden aplicarse también varios de los metales catalíticamente activos sobre el respectivo material de soporte. Además pueden aplicarse sobre el soporte los metales catalíticamente activos por ejemplo según los métodos de DE-A 2 519 817, EP-A 1 477 219 y EP-A 285 420. En los catalizadores según los escritos precedentes están presentes los metales catalíticamente activos como aleación, los cuales son generados mediante tratamiento térmico y/o reducción del por ejemplo mediante empapamiento con una sal o complejo de los metales previamente mencionados.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50 Tanto la activación de los catalizadores de precipitación como también de los catalizadores de soporte puede ocurrir también *in situ* al comienzo de la reacción mediante el hidrógeno presente, sin embargo preferiblemente estos catalizadores se activan por separado antes de su empleo. Como catalizadores de soporte pueden emplearse en general los óxidos de aluminio y titanio, dióxido de circonio, dióxido de silicio, arcilla, por ejemplo montmorillonita, silicatos como silicatos de magnesio o aluminio, zeolitas como zeolita ZSM-5 o ZSM-10, así como carbón activado. Son materiales de soporte preferidos óxidos de aluminio, dióxido de titanio, dióxido de silicio, dióxido de circonio y carbón activado. Evidentemente, como soporte para catalizadores que pueden ser empleados en el método acorde con la invención pueden servir también mezclas de diferentes materiales de soporte.
- 55
- 60 Como catalizadores heterogéneos que pueden ser empleados para el método acorde con la invención se mencionan como ejemplo los siguientes: cobalto sobre carbón activado, cobalto sobre dióxido de silicio, cobalto sobre óxido de aluminio, renio sobre carbón activado, renio sobre dióxido de silicio, renio/estaño sobre carbón activado, renio/platino sobre carbón activado, cobre sobre carbón activado, cobre/dióxido de silicio, cobre/óxido de aluminio, cromita de cobre, cromita de cobre bario, cobre/óxido de aluminio/óxido de manganeso, cobre/óxido de aluminio/óxido de zinc

así como los catalizadores según DE-A 3 932 332, US-A 3 449 445, EP-A 44 444, EP-A 147 219, DEA 3 904 083, DE-A 2 321 101, EP-A 415 202, DE-A 2 366 264, EP 0 552 463 y EP-A 100406.

Para la producción de pirrolidonas sustituidas provenientes de succinimida y succinato de diamonio puede ocurrir la hidrogenación con adición de los correspondientes alcoholes o aminas.

- 5 En otra forma de operar, en el método acorde con la invención se introduce grupo alquilo en 2-pirrolidona en una fase gaseosa o en una fase líquida. En una forma preferida de operar, se introduce grupo alquilo en 2-pirrolidona en la fase gaseosa hasta dar una N-alquilpirrolidona C₁ a C₂₀ ramificada o no ramificada o N-hidroalquilpirrolidona ramificada o no ramificada o aminoalquilpirrolidona ramificada o no ramificada, se prefiere particularmente la introducción del grupo alquilo hasta dar N-metilpirrolidona (NMP) y N-etilpirrolidona. En ello, se hace reaccionar
 10 pirrolidona a temperaturas de 100 a 400 °C, preferiblemente 140 a 370 °C, particularmente preferido a 180 a 350 °C y presiones (absolutas) entre 0,2 y 50 bar preferiblemente 0,7 a 40 bar, particularmente preferido 0,8 a 20 bar con alcoholes, alquilaminas, hidroalquilaminas o dialquilaminas. Se prefieren los alcoholes. En ello, preferiblemente se añaden los agentes de introducción del grupo alquilo en exceso, es decir 1,01 a 10 equivalentes molares referido a la pirrolidona. Se prefieren 1,1 a 3 equivalentes molares. En ello se emplean catalizadores que exhiben centros
 15 ácidos o básicos. Son comunes los catalizadores oxigenados como por ejemplo óxido de aluminio, óxido de silicio, óxido de titanio o también óxidos mixtos como por ejemplo arcillas, zeolitas o similares.

- Para producir pirrolidonas sustituidas pueden añadirse a la hidrogenación en particular también los agentes de introducción del grupo alquilo mencionados nuevamente abajo. Para la producción de una N-alquil-pirrolidona se prefiere particularmente un alcohol o alquilamina C₁ a C₂₀ de cadena recta o ramificada, preferiblemente un alcohol
 20 C₁ a C₄ de cadena recta o ramificada, por ejemplo metanol, etanol, propanol o butanol, o una amina correspondiente, por ejemplo metilamina, etilamina, butilamina o propilamina. En una forma de operar en consecuencia se introduce grupo alquilo en presencia de metanol o etanol.

- Si se desea producir por ejemplo NMP, entonces puede hidrogenarse en presencia de metanol o metilamina. Cuanto más alto es el exceso del agente de introducción del grupo alquilo, mayor es la proporción del producto correspondiente. En tanto no se desee obtener mezclas de pirrolidona y la correspondiente pirrolidona sustituida,
 25 puede recircularse a la reacción la pirrolidona después del procesamiento por destilación.

En una forma de operar en el método acorde con la invención se hidrogena succinimida hasta 2-pirrolidona.

En una forma de operar se ejecuta la reducción en una hidrogenación en fase gaseosa o líquida, bajo las siguientes condiciones:

- 30 (i) a una temperatura entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 330°C, preferiblemente entre aproximadamente 120°C y aproximadamente 300°C, particularmente preferido entre aproximadamente 150°C y aproximadamente 280°C;
- (ii) con un catalizador homogéneo o heterogéneo adecuado para la hidrogenación de grupos carbonilo, preferiblemente un catalizador que contiene uno o varios elementos de los 11, 6, 7, 8-10, 13, 14 o 15 del sistema periódico de elementos, se prefiere un catalizador a base de cobre, renio, manganeso, cobalto
 35 rutenio, rodio, níquel, paladio, hierro, platino, indio estaño o antimonio, particularmente preferido a base de cobre, cobalto, rutenio o renio;
- (iii) a una presión en la fase gaseosa entre aproximadamente presión normal y aproximadamente 130 bar, preferiblemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 100 bar y particularmente preferido entre
 40 aproximadamente 5 y aproximadamente 60 bar o a una presión en la fase líquida entre aproximadamente 20 y aproximadamente 400 bar, preferiblemente entre aproximadamente 40 y aproximadamente 300 bar, particularmente preferido entre aproximadamente 120 y aproximadamente 290 bar, y/o
- (iv) en ausencia o presencia de amoníaco, preferiblemente en presencia de un exceso de hasta
 45 aproximadamente 10 veces, más preferiblemente en presencia de un exceso de hasta aproximadamente 5 veces, particularmente preferido en presencia de un exceso de hasta aproximadamente 2 veces de amoníaco referido a los reactivos.

En una forma de operar, se ejecuta el método a la presión mencionada y la temperatura mencionada y con el catalizador mencionado. Preferiblemente se ejecuta el método bajo las condiciones en cada caso preferidas al máximo.

- 50 Consecuentemente, en una forma de operar la hidrogenación ocurre en la fase gaseosa a aproximadamente 150°C a aproximadamente 280 °C y a aproximadamente 5 a aproximadamente 60 bar bajo catálisis de un catalizador a

base de cobre, cobalto, rutenio o renio y en presencia de un exceso de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 veces de amoníaco, referido a los reactivos.

5 En otra forma de operar de la presente invención, el método acorde con la invención contiene la siguiente etapa: introducción del grupo alquilo en el compuesto IIIa con un hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado con 1 a aproximadamente 20 radicales carbono y 1 a 2 radicales OH- o NH₂, se prefieren 1 o 2 radicales carbono y 1 radical OH- o NH₂.

La introducción del grupo alquilo puede ocurrir en una fase líquida o una fase gaseosa.

Por ejemplo, la introducción del grupo alquilo en la fase gaseosa puede ser ejecutada bajo las siguientes condiciones:

- 10 (i) a una temperatura de aproximadamente 50 a aproximadamente 600°C, preferiblemente a aproximadamente 100 a aproximadamente 500°C, se prefiere de modo particular aproximadamente 150 a aproximadamente 450°C;
- 15 (ii) a una presión de aproximadamente presión normal a aproximadamente 100bar, se prefieren aproximadamente presión normal a aproximadamente 50 bar, se prefieren de modo particular aproximadamente presión normal a 40 bar;
- (iii) empleo estequiométrico o sobreestequiométrico de los componentes para introducción del grupo alquilo, preferiblemente sobreestequiométrico, particularmente preferido en una relación de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mol/mol de pirrolidona, de modo particularmente preferido aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mol/mol de pirrolidona; y
- 20 (iv) empleo de un óxido u óxido mixto básico, neutro o ácido Lewis o bien Brønsted o un metal, preferiblemente de rutenio, cobalto, níquel o cobre, como catalizador.

Por ejemplo, la introducción del grupo alquilo acorde con la invención en la fase líquida puede ser ejecutada bajo las siguientes condiciones:

- 25 (i) a una temperatura de aproximadamente 50 a aproximadamente 600°C, preferiblemente a aproximadamente 100 a aproximadamente 500°C, se prefieren de modo particular aproximadamente 150 a aproximadamente 450°C;
- (ii) a una presión de presión normal a aproximadamente 325 bar, se prefieren aproximadamente 10 a aproximadamente 250 bar, de modo particular se prefieren aproximadamente 20 a aproximadamente 200 bar;
- 30 (iii) empleo estequiométrico o sobreestequiométrico de los componentes de introducción del grupo alquilo, preferiblemente sobreestequiométrico, particularmente preferido en una relación de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mol/mol de pirrolidona, particularmente preferido aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mol/mol de pirrolidona; y
- 35 (iv) empleo como catalizador de un óxido u óxido mixto básico, neutro o ácido Lewis o bien Brønsted o un metal, preferiblemente de rutenio, cobalto, níquel o cobre.

De modo particularmente preferido se ejecuta la introducción de grupos alquilo en la fase líquida.

En una forma de operar el método es ejecutado a la presión mencionada y a la temperatura mencionada y con el catalizador mencionado. Preferiblemente se ejecuta el método bajo las condiciones más preferidas en cada caso.

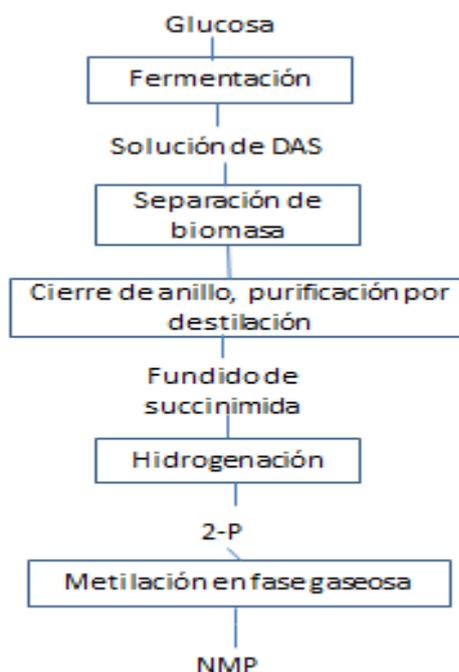
40 En tanto la conversión en la introducción del grupo alquilo no sea completa, pueden recircularse los reactivos después de la purificación por destilación (por ejemplo destilación en lote o continua). En ello, se separan comúnmente primero en una primera columna las sustancias de fácil ebullición, cuando están presentes, como agua, amina, amoníaco, alcohol y dado el caso se las recircula, dado el caso nuevamente después de la purificación. La corriente remanente que conduce el producto es entonces separada nuevamente, dado el caso en otra columna donde, cuando está presente, se separa y se recircula la pirrolidona de la fórmula III que no reaccionó.

45 En una forma de operar se produce en el método acorde con la invención una pirrolidona sustituida o no sustituida. En una forma de operar se combinan las etapas mencionadas, para producir una N-hidroxalquilpirrolidona o una N-

alquilpirrolidona, por ejemplo N-metilpirrolidona (NMP). En una forma de operar se produce una mezcla de 2-pirrolidona y N-metilpirrolidona (NMP).

En consecuencia, la presente invención se refiere en una forma de operar a un método que contiene las siguientes etapas:

- 5 Producción mediante fermentación de una solución de DAS con *E. coli*, *Anaerobipirillum succiniproducens*, o *Actinobacillus succinogenes* como cepa de producción de glucosa. Separación de la biomasa, esterilización, pasteurización y concentración del caldo de fermentación. Transformación del DAS en cíclico en la solución, hasta succinimida con simultánea evaporación de H₂O y NH₃ y purificación de la succinimida mediante destilación bajo separación casi completa de los componentes secundarios interferentes en la hidrogenación, donde la reacción y purificación son ejecutadas en un método continuo con las siguientes condiciones: separación por destilación de H₂O y NH₃ a aproximadamente presión normal hasta que a aproximadamente 150°C está presente una sustancia fundida, que es calentada entonces nuevamente dado el caso hasta la reacción posterior a aproximadamente 250°C. Remoción de los componentes secundarios mediante destilación a una temperatura de aproximadamente 190°C y a una presión de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 mbar. En la siguiente etapa, la succinimida y succinilmonoamida y/o -diamida reaccionan mediante hidrogenación catalítica en el estado fundido a aproximadamente 250°C y aproximadamente 250 bar en la fase líquida hasta dar 2-pirrolidona con un catalizador homogéneo o heterogéneo para la hidrogenación de grupos carbonilo, preferiblemente a base de cobre, cobalto, rutenio o renio en presencia de un exceso de amoníaco de hasta aproximadamente 2 veces referido a los reactivos. En la siguiente etapa puede introducirse a la 2-pirrolidona producida un grupo acilo en la fase gaseosa a una temperatura de aproximadamente 150 a aproximadamente 450°C; a una presión de presión normal a aproximadamente 6 bar, con metanol en una relación superior a 1 a aproximadamente 5 mol/mol de pirrolidona; bajo catálisis de un catalizador oxidico, que contiene por ejemplo rutenio, cobalto, níquel, cobre o ninguna adición de metal, hasta dar N-metilpirrilidona.



25 Tabla 1: Vistazo que simplifica un método: DAS → succinimida → 2-P → NMP sin mención por ejemplo de una concentración, una esterilización entre otras. El cierre de anillo con purificación por destilación fue representado en bloque.

Los siguientes ejemplos aclaran la invención y no deberían ser interpretados como limitantes.

30 **Ejemplos:**

Ejemplo 1: Producción de ácido succínico por fermentación

Medios y condiciones de cultivo: Vemuri, Eiteman y Altman, 2002, se complementó con ampicilina en el medio y el corrector de pH NH_4OH

1.1 Preparación del banco "maestro" de células y banco de celdas de trabajo

5 Se siembra en superficie una muestra de la cepa productora de succinato sobre agar de LB+glucosa y se incuba por 20 horas a 37 °C y se conserva entonces a +4°C. Se propagan nuevamente colonias elegidas entonces en medio líquido de LB+glucosa. El medio líquido LB+glucosa tiene la siguiente composición: 10 g/l de triptona, 5 g/l de extracto de levadura, 10 g/l de NaCl y 10 g/l de glucosa. El agar de LB+glucosa contiene adicionalmente 15 g/l de agar. Pueden comprarse preparaciones previamente listas de la compañía Becton Dickinson GmbH, Heidelberg como Bacto LB Broth, Miller o Bacto LB-Agar, Miller. Después de la adición de 10 g/l de glucosa se obtienen los
10 medios indicados. Se incuban cultivos de 20 ml, que están en un matraz Erlenmeyer de 100 mL, por 15 horas a 37°C y 180 rpm en una incubadora con agitación (compañía Infors, tipo Multitron). A continuación se separa por centrifugación la suspensión celular con una centrífuga de laboratorio (compañía Heraeus, tipo Biofuge Primo R; rotor #7590, tubillos PP de centrífuga de 50 mL Greiner, estériles) por 15 minutos a 8500 rpm. La pella de células es suspendida nuevamente en 10 mL de medio líquido estéril de LB+glucosa, el cual esta suplementado con 20 %
15 glicerina. La suspensión celular resultante es colocada bajo condiciones estériles en alícuotas hasta 1 ml y se almacena a -70°C. Estos últimos son empleados como banco "maestro" de células (*master cell bank*). Para la producción de un banco de trabajo de celdas (*working cell bank*) se distribuye medio líquido estéril de LB+glucosa bajo condiciones estériles en porciones de 20 ml en matraces Erlenmeyer estériles de 100 ml. A continuación se inoculan estos matraces bajo condiciones estériles con 100 μl del arriba descrito banco "maestro" de células. La incubación ocurre por 15 horas a 37 °C y 180 rpm en una incubadora con agitación (compañía Infors, tipo Multitron). A continuación se separa por centrifugación la suspensión celular con una centrífuga de laboratorio (compañía Heraeus, tipo Biofuge Primo R; rotor #7590, tubillos de centrífuga PP de 50 mL Greiner, estériles) por 15 minutos a 8500 rpm. Se suspenden nuevamente las pellas de células en 10 mL de medio líquido estéril de LB+glucosa, el cual esta suplementado con 20 % de glicerina. La suspensión celular resultante es colocada bajo condiciones estériles en alícuotas de 1 ml y almacenada a -70°C. Estos cultivos son empleados como banco de trabajo de células (*working cell bank*).

1.2 Producción de un caldo de fermentación que contiene succinato

30 Se saca del congelador una alícuota de 1,0 ml del banco de trabajo de células (*working cell bank*) de la cepa productora de succinato y se deja a temperatura ambiente por 10 minutos. Se toman 100 μl de ellos bajo condiciones estériles y se distribuyen en una placa de agar LB+glucosa con un asa estéril de inoculación. Después de la incubación por 20 horas a 37°C se saca bajo condiciones estériles la placa del material celular y se emplea para la inoculación de matraces de cultivo previo (matraces redondos de 2000 ml con 4 deflectores internos, que contienen 300 ml de medio previo de cultivo). Se incuban los matraces de cultivo previo por seis horas a 37 °C y 110 rpm en un agitador de incubación (compañía Infors, tipo Multitron). Para el inicio del cultivo principal se inoculan 3,5 l de medio de lote con 250 ml del cultivo previo. El cultivo ocurre por 120 h a 37 °C en un bioreactor agitado de 5 litros (compañía Infors, tipo ISF 100) con un agitador de 6 aspas y cuatro interruptores de corriente, electrodos de pH y pO_2 . Dentro de las primeras 5,5 h (fase de crecimiento aeróbico) ocurre el cultivo a un número constante de revoluciones de 900 rpm y exposición al gas con aire estéril (3,0 l/min), después se cambia a 250 rpm y exposición al gas con CO_2 gaseoso estéril (0,18 l/min). Se regula a 7,0 el valor de pH al comienzo con solución al 20 % de NaOH y solución al 20 % de HCl. Desde las 5,5 h se emplea en vez de solución de NaOH solución al 25 % de NH_4OH y se regula el pH a 6,8: la dosificación del medio nutritivo ocurre según un determinado perfil de dosificación que garantiza que la concentración de glucosa en el caldo de fermentación está siempre entre 10 y 30 g/l. Para la dosificación del agente nutritivo se emplean una balanza (compañía Sartorius, tipo LP6200S), un módulo de dosificación (compañía Sartorius, tipo YFC02Z-V2) y una bomba (compañía Meredos, tipo HP60). Durante el cultivo
45 se determina el transcurso de la densidad óptica a una longitud de onda de medición de 600 nm (OD600) con el fotómetro (compañía Pharmacia Biotech, tipo Ultrospec 2000). Las concentraciones de glucosa y succinato son determinadas cuantitativamente en el sobrenadante libre de células (filtración del caldo de cultivo con jeringas de la compañía Braun, inyección de 2mL así como filtro adicional para jeringa de la compañía Millipore, tipo Millipore GP; \varnothing 33mm; ancho de poro 0,22 μm ; membrana PES-ExpressMembran) por medio de HPLC (fase estacionaria: Aminex HPX-87 H, 300 x 7,8 mm [compañía Biorad], fase móvil: H_2SO_4 5 mM, detección RI). Al final del cultivo se vacía el caldo de fermentación en el matraz Erlenmeyer de 3 litros y se esteriliza por 20 minutos a 121 °C en el autoclave. Preferiblemente, antes del otro procesamiento se separa la biomasa, por ejemplo por medio de una centrífuga de laboratorio.

55 El medio de cultivo previo contiene los componentes indicados en la tabla 2. Para la producción del medio de cultivo previo se añaden 22,0 g de monohidrato de glucosa, 10,0 g de extracto de levadura, 20,0 g de triptona, 0,9 g de $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 1,14 g de KH_2PO_4 , 0,25 g de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 3,0 g de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 0,5 g de $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 20 ml de una solución de biotina (50 mg/l, agua desmineralizada como solvente) y 1 ml de una solución de tiamina (1 g/l, agua desmineralizada como solvente) a 0,95 litros de agua desmineralizada. Bajo agitación se ajusta el valor de pH con solución 2 N de NaOH a 7,0, a continuación se completa con agua desmineralizada a 1,0 litro. La esterilización

ES 2 396 139 T3

ocurre mediante esterilización con filtración sobre Stericups con membrana Millipore Express PLUS con ancho de poro de 0,22 μm (compañía Millipore).

Tabla 2: Medio previo de cultivo

| Componente del medio | Concentración |
|---|---------------|
| Monohidrato de glucosa | 22,0 g/l |
| Extracto de levadura | 10,0 g/l |
| Triptona | 20,0 g/l |
| $\text{K}_2\text{HPO}_4 \times 3\text{H}_2\text{O}$ | 0,9 g/l |
| KH_2PO_4 | 1,14 g/l |
| $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ | 0,25 g/l |
| $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ | 3,0 g/l |
| $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ | 0,5 g/l |
| Biotina | 1,0 mg/l |
| Tiamina | 1,0 mg/l |

5

El medio de lote para el cultivo principal contiene los componentes indicados en la tabla 3. Para la producción del medio de lote se añaden 154,0 g de monohidrato de glucosa, 35,0 g de extracto de levadura, 70,0 g de triptona, 3,15 g de $\text{K}_2\text{HPO}_4 \times 3\text{H}_2\text{O}$, 3,99 g de KH_2PO_4 , 0,88 g de $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 10,5 g de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 1,75 g de $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$, 70 ml de una solución de biotina (50 mg/l, agua desmineralizada como solvente) y 3,5 ml de una solución de tiamina (1 g/l, agua desmineralizada como solvente) a 3,30 litros de agua desmineralizada. Bajo agitación se ajusta el valor de pH con solución 2 N de NaOH a 7,0, a continuación se completa con agua desmineralizada a 3,5 litros. La esterilización ocurre mediante filtración con esterilización en Stericups con membrana Millipore Express PLUS con ancho de poro de 0,22 μm (compañía Millipore).

10

Tabla 3: Medio de lote para el cultivo principal

| Componente del medio | Concentración |
|---|---------------|
| Monohidrato de glucosa | 44,0 g/l |
| Extracto de levadura | 10,0 g/l |
| Triptona | 20,0 g/l |
| $\text{K}_2\text{HPO}_4 \times 3\text{H}_2\text{O}$ | 0,9 g/l |
| KH_2PO_4 | 1,14 g/l |
| $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ | 0,25 g/l |
| $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ | 3,0 g/l |

15

(continuación)

| Componente del medio | Concentración |
|--------------------------------------|---------------|
| MgSO ₄ ·7H ₂ O | 0,5 g/l |
| Biotina | 1,0 mg/l |
| Tiamina | 1,0 mg/l |

5 Para la producción del medio nutritivo para el cultivo principal se disuelven 550 g de monohidrato de glucosa en 1 litro de agua desmineralizada. La esterilización ocurre mediante filtración con esterilización en Stericups con membrana Millipore Express PLUS con ancho de poro de 0,22 µm (compañía Millipore).

Ejemplo 2: destilación reactiva de DAS hasta succinimida

10 2.1 se suplementaron 1030 g de caldo de fermentación con aproximadamente 13 g/l de succinato de diamonio (= DAS) con 58,5 g de succinato de diamonio sintético al aproximadamente 95%. La masa seca del caldo de fermentación tenía aproximadamente 7 % [aquí la biomasa no está separada]. El caldo de fermentación suplementado fue concentrado en un matraz de 2 litros en el evaporador rotativo. Después de la concentración permanecía un material fundido de aproximadamente 150 ml, el cual fue trasladado a un matraz de cuatro cuellos de 500 ml con agitador PTFE, termómetro, manta de calentamiento y puente. A temperatura normal se destiló por 5 horas a 175°C, después se elevó la temperatura a 250°C en la temperatura de fondo y allí se mantuvo por aproximadamente 45 minutos. Después se redujo la presión aproximadamente 25 bar y se sobredestilaron 26,7 g de producto a una temperatura de transición de 172 a 182°C. El producto contenía 88 % de succinimida,. No se detectaron ácido succínico, monoamida o diamida.

20 2.2 A 1450 g de caldo de fermentación con aproximadamente 30 g/l de DAS se añadieron aproximadamente 120 g de DAS sintético con una pureza de aproximadamente 88 % y 101 g de Pluriol P600. El caldo de fermentación fue concentrado junto con el Pluriol en el evaporador rotativo. Se transfirieron 317 g de la descarga de destilación en un embudo de adición caliente a un matraz de cuatro cuellos de 500 ml con manta de calentamiento, termómetro y puente de destilación de sustancias. En el matraz de cuatro cuellos se colocaron 100 g de Pluriol P600. Se calentó previamente el Pluriol a 240 a 250°C. Se añadió por goteo el caldo de fermentación concentrado al matraz caliente y simultáneamente se separaron por destilación bajo vacío (35 mbar) a una temperatura de fondo gradualmente creciente de 310°C, 23 g de producto. El producto contenía 64 % de succinimida, aproximadamente 4 % de monoamida y aproximadamente 20 % de ácido succínico o bien DAS.

30 2.3 se colocaron 684 g de solución acuosa de amoníaco al 25% en un matraz de dos cuellos de 2000 ml con agitador PTFE. Después se añadieron en un intervalo de 10 minutos a máximo 30°C aproximadamente 600 g de ácido succínico (enfriamiento con hielo seco). Se agitó por 1 hora hasta que la totalidad del ácido succínico estaba disuelta. Después se ajustó el valor de pH con solución acuosa de amoníaco a pH 7. Se añadió el medio mínimo a la solución de reacción y después se concentró la mezcla de reacción en el evaporador rotativo. Se transfirió el residuo a un matraz de cuatro cuellos de 2000 ml con agitador PTFE, termómetro, manta de calentamiento y puente de destilación. La mezcla de reacción fue calentada a presión normal gradualmente hasta una temperatura de fondo de 250°C y se separó primero por destilación el agua. La carga fue agitada aún otra hora a 250°C. Después se enfrió el fondo a 170°C y colocó bajo vacío. A 26 mbar y una temperatura de transición de 179 a 185°C se separaron por destilación 486 g de producto. El producto contenía 92 % de succinimida. No se detectaron diamida, monoamida o ácido succínico como productos secundarios.

40 En una variante del ensayo se ejecutó la reacción de DAS hasta dar succinimida en un evaporador de capa delgada. Se empleó una solución al 10 o 50 % de DAS sintético y se condujo en dos etapas al evaporador de capa delgada. En la primera etapa se separaron agua y amoníaco por destilación bajo presión normal. El material fundido que reaccionó parcialmente fluyó al fondo. Después se calentó el fondo por aproximadamente una hora a 250 °C para completar la reacción de DAS a succinimida. En la segunda etapa se condujo el fondo a un evaporador de capa delgada y se separó por destilación la succinimida en la cabeza. La temperatura de la chaqueta era 230 °C a una presión de aproximadamente 30 mbar. La adición de Pluriol E600 como diluyente del fondo no tuvo ninguna influencia en el resultado de la destilación de la succinimida en la segunda etapa. La temperatura de la chaqueta

para el evaporador de capa delgada estaba, para una solución al 50 % de DAS a una velocidad de alimentación de 500 l/h, a 170 °C y para una solución al 10 % a una velocidad de alimentación de 1 litro por hora, a 220 °C.

5 La reacción descrita fue ejecutada aparte de DAS sintético también para DAS en medio mínimo y para una descarga de fermentador enriquecida con DAS: para una mejor manipulación se mezclaron el material fundido de succinimida que reaccionó parcialmente, en cada caso con Pluriol E600. Los resultados de los ensayos se resumen en Tab. 4.

Tab. 4: Resultados del ensayo en la prueba del evaporador de capa delgada

| Empleo | Contenido de succinimida [% en peso] |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| DAS sintético | 97 |
| DAS sintético + medio mínimo + Pl. | 85 |
| DAS sintético + fermentador + Pl. | 87 |

Ejemplo 3: Hidrogenación

10 El catalizador empleado en todos los ejemplos había sido activado antes de su empleo en la corriente de hidrógeno y tenía antes de la activación con hidrógeno la siguiente composición: 63,4 % de CoO, 18,1 % de CuO, 6,8 % de Mn₃O₄, 3,1 % de MoO₃, 0,15 % de N₂O, 3,3 % de H₃PO₄, el resto faltante hasta 100 % es agua. La producción del catalizador es descrita por ejemplo en DE-A 2 321 101 o bien DE-A 3 904 083.

3.1 Producción de succinimida y su hidrogenación

15 Se separaron 50 g/h de una solución acuosa al 15 % de succinato de diamonio por 10 h en un evaporador de capa delgada a 200°C y presión normal en una fracción de destilación que contenía predominantemente agua (aproximadamente 30 g/h) y un producto de fondo que contenía predominantemente el succinato. El producto de fondo reaccionó como material fundido con una temperatura de suministro de aproximadamente 120°C nuevamente en un evaporador de capa delgada esta vez a 250°C y 50 mbar (suministro de aproximadamente 40 g/h). Como
20 destilado (aproximadamente 13 g/h) se obtuvo predominantemente succinimida con bajos contenidos de agua y amoníaco. El producto de fondo contenía aparte de succinimida las impurezas de la solución original de succinato de diamonio. En total se obtuvieron aproximadamente 65 g de succinimida, la cual fue hidrogenada en un autoclave en 10 g de catalizador en presencia de 40 ml de solución acuosa de amoníaco al 25% en el período de 24 h. En la
25 descarga de reacción se encontró pirrolidona por medio de análisis cuantitativo de cromatografía con un rendimiento de 95%. Aparte de ello, estaba presente aun aproximadamente 2 % de succinimida, < 0,1 % de gama butirrolactona, 1 % de pirrolidina así como una multiplicidad de productos cuantitativamente no significativos.

3.2 Reacción de pirrolidona hasta NMP

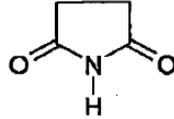
30 En un reactor que puede ser calentado por fuera reaccionó continuamente sobre 55 g de óxido ácido de aluminio a aproximadamente 20 g/h una mezcla 1 : 1 de pirrolidona y metanol (evaporación en un relleno de anillos de vidrio de 20 ml antes del catalizador) a 300°C. En la descarga de reacción se encontró 48 % de pirrolidona que no reaccionó y 23,3 % de metanol así como 27 % de NMP.

3.3 Reacción de pirrolidona hasta NMP

35 De modo análogo al ejemplo 3.2 se empleó en lugar de óxido ácido de aluminio, 56 g de un catalizador consistente en 80 % de Al₂O₃/20 % de SiO₂. A 300°C se encontró una descarga de 48,1 % de pirrolidona, 34,2 % de metanol así como 16,2 % de NMP. Después de la elevación de la temperatura a 350°C se encontró en la descarga 18 % de pirrolidona, 17 % de metanol así como 61,3 % de NMP.

REIVINDICACIONES

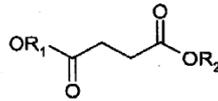
1. Método para la producción de un compuesto II o una mezcla que contiene el compuesto II,



(Compuesto II)

5 donde el método incluye por lo menos las siguientes etapas:

(a) poner a disposición un caldo de fermentación que contiene el compuesto I



(Compuesto I)

Donde R₁ es igual a NH₄⁺, H o a otro catión y

10 R₂ puede ser igual a NH₄⁺, H o a otro catión, y

donde por lo menos R₁ o R₂ es igual NH₄⁺;

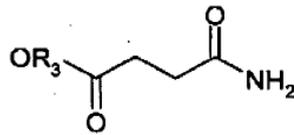
(b) transformar el compuesto I en el caldo de fermentación hasta tener el compuesto II

(c) separar por destilación en forma simultánea, intermitente o subsiguiente el amoníaco y/o agua;

15 (d) subsiguiente destilación del fondo de destilación de la etapa (c) a presión reducida, donde surge un destilado que contiene el compuesto II; y

(e) aislar el compuesto II o transformar el destilado de la etapa (d).

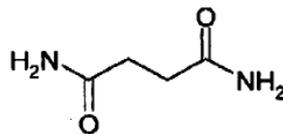
2. Método según la reivindicación 1, donde el compuesto II es obtenido en una mezcla que contiene además por lo menos



(Compuesto IIa);

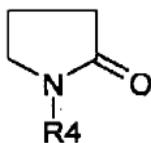
20

donde R₃ puede ser igual a H u otro catión, y/o



(Compuesto IIb)

3. Método para la producción de un compuesto IIIa o una mezcla que contiene el compuesto IIIa

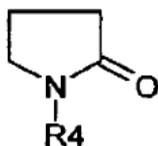


(Compuesto III)

5 donde para el compuesto IIIa R₄ es igual a H; y donde el método contiene las etapas del método según las reivindicaciones 1 o 2 y además la siguiente:

(f) reducción del compuesto II hasta el compuesto IIIa.

4. Método para la producción de un compuesto IIIb o una mezcla que contiene los compuestos IIIa y IIIb



(Compuesto III)

10 donde para el compuesto IIIa R₄ es igual a H; y

donde para el compuesto IIIb R₄ es igual a un alquilo ramificado o no ramificado con 1 a 20 radicales de carbono con 0 a 1 radicales OH o NH₂;

y donde el método incluye la etapa del método según la reivindicación 3 y además la siguiente:

15 (g) introducción total o parcial de grupos alquilo en el compuesto IIIa para dar el compuesto IIIb durante o después de la etapa (f).

5. Método según la reivindicación 4, donde se producen pirrolidona, hidroxetilpirrolidona y/o N-metilpirrolidona (NMP).

6. Método según una de las reivindicaciones 1 a 5, donde se ejecuta la reacción y destilación en un método continuo bajo las siguientes condiciones:

20 (i) opcionalmente, separación de la biomasa y/o purificación del caldo de fermentación;

(ii) opcionalmente, concentración del caldo de fermentación;

(iii) separación por destilación de los productos secundarios y reacción del compuesto I a una temperatura de 100 a 300°C;

(iv) opcionalmente reacción posterior a 150 a aproximadamente 300 °C; y

25 (v) separación por destilación del compuesto II o del compuesto II y el compuesto IIa y/o IIb a una temperatura de 150 °C a 300 °C y a presión normal o a una presión de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mbar.

7. Método según una de las reivindicaciones 1 a 5, donde la transformación y destilación son ejecutadas en forma de lote a las siguientes condiciones:

30 (i) opcionalmente, separación de la biomasa y/o purificación del caldo de fermentación;

(ii) opcionalmente, concentración del caldo de fermentación;

(iii) separación por destilación de los productos secundarios y transformación del compuesto I a una temperatura de temperatura ambiente a 300°C;

(iv) opcionalmente, reacción posterior del destilado a 150 °C hasta 300°C por menos de 2h; y

(v) opcionalmente, sobredistilación de la mezcla de reacción a presión normal o presión reducida y a 150 °C a 300 °C.

5

8. Método según una de las reivindicaciones 1 a 7, donde antes de la reacción del compuesto I o antes de la destilación del compuesto II se añade al caldo de fermentación hasta 50% de diluyente del fondo.

9. Método según una de las reivindicaciones 4 a 7, donde la reacción del compuesto II hasta compuesto III es una hidrogenación.

10 10. Método según una de las reivindicaciones 4 a 8, donde la reducción es una hidrogenación en fase gaseosa o fase líquida, que es ejecutada bajo las siguientes condiciones:

(i) a una temperatura entre 80°C y 330°C;

(ii) con un catalizador homogéneo o heterogéneo adecuado para la hidrogenación de grupos carbonilo, el cual contiene uno o varios elementos de los grupos 11, 6, 7, 8-10, 13, 14 o 15 del sistema periódico de elementos; y/o

15

(iii) en la fase gaseosa a una presión entre presión normal y 130 bar o en la fase líquida a una presión entre 20 y 400 bar.

11. Método según una de las reivindicaciones 4 a 10, donde el método incluye las siguientes etapas:

introducción de grupos alquilo en el compuesto IIIa con un hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado con 1 a 20 radicales de carbono y 1 a 2 radicales OH o NH₂.

20

12. Método según la reivindicación 11, donde la introducción de grupos alquilo en la fase gaseosa es ejecutada a las siguientes condiciones:

(i) a una temperatura de 50 a 600°C;

(ii) a una presión de presión normal a 100 bar;

25

(iii) empleo estequiométrico o sobreestequiométrico de un componente de introducción de grupos alquilo; y

(iv) empleo de un óxido u óxido mixto básico, neutro o ácido Lewis o bien Brønsted u óxidos mezclados o un metal.

13. Método según la reivindicación 11, donde la introducción de grupos alquilo es ejecutada en la fase líquida bajo las siguientes condiciones:

30

(i) a una temperatura de 50 a 600°C;

(ii) a una presión de presión normal a 325 bar;

(iii) empleo estequiométrico o sobreestequiométrico de un componente de introducción de grupos alquilo; y

(iv) empleo de un óxido u óxido mixto básico, neutro o ácido Lewis o bien Brønsted u óxidos mezclados o un metal.

35

14. Mezcla que contiene succinimida y polialquilenglicoles, aceites de silicona o aceites de parafina.