

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 494 850**

51 Int. Cl.:

C07D 307/28 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2008 E 08721337 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2133344**

54 Título: **Método de producción continua de 2,5-dihidrofurano**

30 Prioridad:

06.03.2007 JP 2007055140

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

16.09.2014

73 Titular/es:

**KURARAY CO., LTD. (100.0%)
1621, Sakazu Kurashiki-shi
Okayama 710-8622, JP**

72 Inventor/es:

**FUJI, JUNICHI;
OKANO, SHIGERU y
NAGAREDA, KATSUSHI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 494 850 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 de producción continua de 2,5-dihidrofurano

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método de producción continua de 2,5-dihidrofurano, que es útil como materia prima o producto intermedio para la producción de productos farmacéuticos, agroquímicos, materias primas de polímeros, etc.

10

Antecedentes de la técnica

Se conocen métodos para la producción de éteres cíclicos como, por ejemplo, un método de producción de 2,5-dihidrofurano a través de la deshidratación-ciclación de *cis*-2-buten-1,4-diol en presencia de una sal de hidrogenosulfato o en presencia de ácido sulfúrico y una base (véase el documento de patente 1); un método de producción de 2,5-dihidrofurano que incluye hacer pasar *cis*-2-buten-1,4-diol vaporizado a través de un tubo que contiene catalizador de alúmina con helio e hidrógeno (véase el documento no de patente 1); un método de producción continua de 2,5-dihidrofurano mediante la alimentación de *cis*-2-buten-1,4-diol en un reactor en presencia de un catalizador de óxido de aluminio para someter el diol a una reacción de deshidratación-ciclación a presión ambiente y una temperatura de 170 a 220 °C (véase el documento de patente 2); y un método de producción de un éter cíclico que incluye someter un α,ω -diol saturado a una reacción de deshidratación-ciclación en presencia de un óxido de aluminio que ha recibido un tratamiento específico (véase el documento de patente 3).

25 Documento no de patente 1: *Industrial Eng. Chem. Product Res. & Dev.*, 1973, Vol. 12, N° 3, pág. 184-189;
Documento de patente 1: solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública (*kokai*) N° 1997-110850;
Documento de patente 2: patente alemana N° 1.211.219;
Documento de patente 3: solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública (*kokai*) N° 1981-73080.

30 **Divulgación de la invención****Problemas por resolver mediante la invención**

El método desvelado en el documento de patente 1 tiene el problema de que se debe emplear un reactor hecho de un material caro tal como Hastelloy (marca registrada) con el fin de evitar la corrosión que, de otra manera, se produce en los reactores generalmente empleados hechos de hierro o de acero inoxidable. Además, cuando los presentes inventores llevaron a cabo previamente el método desvelado en el documento de patente 1, aumentaron los subproductos derivados de *cis*-2-buten-1,4-diol en la producción continua durante un largo período de tiempo, reduciendo considerablemente la actividad catalítica y dificultando la producción continua a largo plazo. En el método desvelado en el documento no de patente 1, se debe emplear el costoso gas de helio, elevando el coste de producción. Por lo tanto, es preferible no usar este método en la producción a escala industrial. Además, el documento no de patente 1 no describe los efectos de los compuestos de carbonilo ni los compuestos de acetal que se generan como subproductos en el transcurso de la reacción. A través del método desvelado en el documento de patente 2, se pueden obtener buenos resultados de reacción, que son de una selectividad del 95 % o superior. Sin embargo, el documento de patente 2 solo desvela los resultados obtenidos desde el inicio de la reacción hasta 10 horas después del mismo. Por lo tanto, los presentes inventores llevan a cabo realmente la misma producción basándose en el método desvelado en el documento de patente 2. Como resultado de ello, aunque se obtuvieron buenos resultados de reacción durante un período de reacción corto, la actividad catalítica disminuyó en la producción continua durante 80 horas o más (véase, por ejemplo, el Ejemplo comparativo 1 de la presente memoria descriptiva). El documento de patente 3 no desvela que los subproductos formados durante la reacción en la que se emplea α,ω -diol insaturado como material de partida afectan adversamente a la reacción cuando esta se realiza de modo continuo durante un largo período de tiempo. Además, el documento de patente 3 no desvela la resolución del problema.

55 Por lo tanto, para resolver los problemas anteriormente mencionados, es un objetivo de la presente invención proporcionar un método de producción continua de 2,5-dihidrofurano durante un largo período de tiempo y de una manera industrialmente ventajosa. Medios para resolver los problemas

De acuerdo con la presente invención, el objetivo mencionado anteriormente se puede lograr mediante lo siguiente:

60 [1] Un método de producción continua de 2,5-dihidrofurano que comprende someter *cis*-2-buten-1,4-diol a una reacción de deshidratación-ciclación en fase líquida en presencia de alúmina, **caracterizado por que** la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo presentes en el sistema de reacción y la concentración de los compuestos de acetal presentes en el sistema de reacción se controla para que esté en un intervalo de 0,1 a 2 mol/l, siempre que la concentración de los compuestos de acetal se calcule en términos de grupos de acetal, determinándose las concentraciones basándose en la cantidad total de la mezcla de reacción.

65 [2] El método de producción continua de 2,5-dihidrofurano descrito en [1] anterior, en el que la suma de la

concentración de los compuestos de carbonilo presentes en el sistema de reacción y la concentración de los compuestos de acetal presentes en el sistema de reacción se controla para que esté en un intervalo de 0,5 a 1,5 mol/l, determinándose las concentraciones basándose en la cantidad total de la mezcla de reacción.

5 [3] El método de producción continua de 2,5-dihidrofurano descrito en [1] o [2] anterior, en el que la reacción se lleva a cabo mientras se carga *cis*-2-buten-1,4-diol de forma continua o discontinua en el reactor, y se separan por destilación el 2,5-dihidrofurano formado, el agua y una parte de los subproductos.

[4] El método de producción continua de 2,5-dihidrofurano descrito en uno cualquiera de [1] a [3] anteriores, en el que la reacción se lleva a cabo de modo continuo durante 80 horas o más.

10 Efectos de la invención

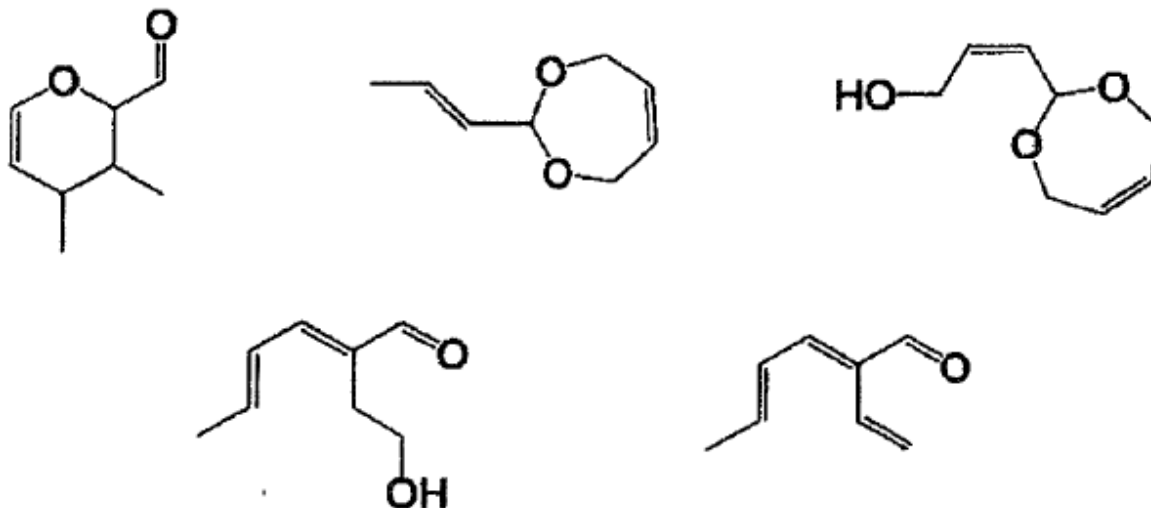
De acuerdo con la presente invención, se puede producir 2,5-dihidrofurano, que es útil como materia prima o producto intermedio para la producción de productos farmacéuticos, agroquímicos, materias primas de polímeros, etc., sistemáticamente de una manera industrialmente ventajosa.

15 Mejores modos de llevar a cabo la invención

Un rasgo característico de la presente invención reside en que, cuando el *cis*-2-buten-1,4-diol se somete a una reacción de deshidratación-ciclación en presencia de alúmina, la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo presentes en el sistema de reacción y de la concentración de los compuestos de acetal presentes en el sistema de reacción se controla para que esté en un intervalo de 0,1 a 2 mol/l (en la presente memoria descriptiva, la concentración de los compuestos de acetal se calcula en términos de grupos acetal), determinándose las concentraciones basándose en la cantidad total de la mezcla de reacción. Como se usa en el presente documento, la expresión "mezcla de reacción" se refiere a una mezcla líquida que contiene *cis*-2-buten-1,4-diol, todos los subproductos formados en el transcurso de la reacción y un disolvente opcionalmente añadido (es decir, la totalidad de la mezcla líquida contenida en el reactor). A menos que se especifique lo contrario, la "mezcla de reacción" contiene 2,5-dihidrofurano, que es un producto diana. La expresión "producción continua" se refiere a un modo de reacción en el que la reacción no se completa en un solo lote, sino que se realiza muchas veces sin cambiar el catalizador de alúmina, o un modo de reacción continuo.

30 Los ejemplos de compuestos de carbonilo presentes en el sistema de reacción incluyen crotonaldehído y 4-hidroxi-2-butenal.

35 Los ejemplos de compuestos de acetal presentes en el sistema de reacción incluyen un compuesto de *cis*-2-buten-1,4-diolacetal de crotonaldehído, 4-hidroxitetrahidrofurano y compuestos formados a través de una reacción adicional entre el crotonaldehído y el 4-hidroxi-2-butenal, que están representados por las siguientes fórmulas estructurales:



40 Estos compuestos de carbonilo y compuestos de acetal son subproductos generados en el transcurso de la reacción.

45 En la presente invención, además de los compuestos de carbonilo y los compuestos de acetal anteriormente mencionados, también se producen compuestos de éter como subproductos. Los ejemplos de dichos compuestos de éter incluyen bis(4-hidroxi-2-buten)éter. Sin embargo, bastante sorprendentemente, la concentración de los compuestos de éter (que se puede denominar de aquí en adelante "concentración de los compuestos de éter") no

afecta a la reacción de la presente invención, pudiéndose lograr el objetivo de la invención simplemente mediante el control de la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo y la de los compuestos de acetal en la mezcla de reacción para que esté en un intervalo de 0,1 a 2 mol/l.

5 Como se usan en el presente documento, los compuestos de carbonilo, los compuestos de acetal y los compuestos de éter anteriormente mencionados, así como otros compuestos generados como subproductos se pueden denominar en conjunto "subproductos". Entre estos subproductos, los que tienen un punto de ebullición bajo (por ejemplo, crotonaldehído, 4-hidroxibutanal, furano, 2,3-dihidrofurano, tetrahidrofurano, crotonaldehído y 4-hidroxibutanal) se pueden denominar "subproductos de bajo punto de ebullición" o "una parte de los subproductos".

10 La concentración de *cis*-2-buten-1,4-diol en la mezcla de reacción (que, de aquí en adelante, se puede denominar "concentración de *cis*-2-buten-1,4-diol") es preferentemente del 20 al 100 % en masa con respecto a la totalidad de la mezcla de reacción, más preferentemente del 50 al 99 % en masa. Cuando la concentración es del 20 % en masa o superior, la cantidad de 2,5-dihidrofurano formada en una unidad de tiempo es suficiente, lo que se prefiere. No se impone ninguna limitación en particular en el método de determinación de la concentración de *cis*-2-buten-1,4-diol de la mezcla de reacción, y se puede determinar, por ejemplo, mediante cromatografía de gases (para consultar las condiciones de medición, véanse los ejemplos que figuran más adelante). En caso de medirse la velocidad de destilación del 2,5-dihidrofurano, la variación de la concentración de *cis*-2-buten-1,4-diol en la mezcla de reacción durante la reacción se mantiene preferentemente en un intervalo del 30 % en masa o inferior, para facilitar de ese modo la determinación de la actividad de la alúmina a partir de la velocidad de formación del 2,5-dihidrofurano. Por 15 20 el contrario, cuando la variación de la concentración de *cis*-2-buten-1,4-diol es significativa, la variación afecta a la velocidad de formación del 2,5-dihidrofurano, dificultando la determinación de la actividad de la alúmina, lo cual no se prefiere.

25 Los ejemplos de las especies de alúmina incluyen γ -alúmina, δ -alúmina, χ -alúmina, η -alúmina y ρ -alúmina. Entre ellas, se usa preferentemente la γ -alúmina. Las especies de alúmina pueden contener metales alcalinos tales como sodio y potasio; metales alcalinotérreos tales como magnesio y calcio; y otras impurezas tales como el silicio, azufre, cobre, hierro, cromo y manganeso. Desde el punto de vista de la selectividad hacia el 2,5-dihidrofurano, la cantidad de impurezas es preferentemente del 0 al 5 % en masa con respecto a la alúmina.

30 No se impone ninguna limitación en particular en la forma del catalizador de alúmina, y se puede seleccionar de entre polvo, microgránulos, cilindros, etc.

35 Cuando la reacción se realiza en el estado de suspensión en fase líquida mencionado a continuación, en general, la cantidad de alúmina usada en la invención es preferentemente del 0,1 al 20 % en masa con respecto a la mezcla de reacción desde los puntos de vista de la actividad de la alúmina y la fluidez de la mezcla de reacción. Cuando la reacción se realiza por medio del lecho fijo en fase líquida mencionado a continuación, es posible determinar previamente la cantidad de alúmina de forma apropiada de acuerdo con las dimensiones del tanque del catalizador.

40 La presente invención se puede realizar en presencia o ausencia de disolvente. No se impone ninguna limitación en particular en el disolvente, siempre y cuando el disolvente no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos saturados tales como dodecano; e hidrocarburos aromáticos tales como cumeno. Cuando la reacción se realiza en presencia de disolvente, la cantidad del disolvente es preferentemente del 1 al 50 % en masa con respecto a la mezcla de reacción.

45 No se impone ninguna limitación en particular en la temperatura de reacción, siendo esta generalmente de 100 a 300 °C. Desde los puntos de vista de la productividad y la supresión de la reacción secundaria causada por la isomerización del *cis*-2-buten-1,4-diol de partida, la temperatura de reacción es preferentemente de 160 a 240 °C, más preferentemente de 170 a 230 °C. No se impone ninguna limitación en particular en la presión de reacción, siempre y cuando el *cis*-2-buten-1,4-diol se mantenga en estado líquido a la temperatura de reacción. La presión de reacción es generalmente de 80 a 120 kPa, preferentemente la presión ambiente. La presente invención se puede llevar a cabo en una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón.

55 La reacción de la presente invención se puede llevar a cabo en una suspensión en fase líquida o por medio de un lecho fijo en fase líquida. Como se usa en el presente documento, la primera se puede denominar "reacción de suspensión en fase líquida", y la segunda, "reacción de lecho fijo en fase líquida".

60 En una realización de la reacción de suspensión en fase líquida, se cargan polvo de alúmina, *cis*-2-buten-1,4-diol y el disolvente opcional en un reactor, y se deja reaccionar la mezcla, a una temperatura y presión predeterminadas, en una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón.

65 En una realización de la reacción de lecho fijo en fase líquida, se pone en contacto una mezcla de reacción con un catalizador de alúmina en forma de microgránulos o forma cilíndrica sujetado a un reactor de tipo tanque, o se hace pasar una mezcla de reacción a través de un reactor de múltiples tubos que soporta el catalizador de alúmina.

Entre ellas, se prefiere la reacción de lecho fijo en fase líquida, ya que el modo de reacción de lecho fijo no causa el desgaste del reactor que, de otra manera, se causaría por la abrasión del reactor con alúmina agitada.

En la presente invención, la reacción se realiza "de modo continuo". En una realización (A), en primer lugar, la reacción se realiza de un modo discontinuo. Cuando el porcentaje de conversión está en un exceso del 10 %, más preferentemente en un exceso del 50 %, la mezcla de reacción se retira del reactor. Entonces, se retiran el 2,5-dihidrofurano, el agua y los subproductos de la mezcla de reacción, y se recuperan el *cis*-2-buten-1,4-diol y la alúmina. Los componentes recuperados se reciclan en la reacción de la presente invención (se puede añadir otro *cis*-2-buten-1,4-diol al sistema de reacción), mediante lo cual se continúa la reacción. En una realización alternativa (B), se carga *cis*-2-buten-1,4-diol de modo continuo o intermitente en un reactor en el que se encuentran la alúmina y la mezcla de reacción correspondiente, y el 2,5-dihidrofurano formado, el agua y los subproductos se retiran preferentemente de un modo continuo.

En el modo continuo anteriormente mencionado, como se menciona más adelante en el presente documento, la mezcla de reacción se retira preferentemente del reactor de modo que la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo presentes en la mezcla de reacción y de la concentración de los compuestos de acetal presentes en la mezcla de reacción se controla para que esté en un intervalo de 0,1 a 2 mol/l.

En la presente invención, como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de carbonilo y los compuestos de acetal están presentes, por ejemplo, en forma de subproductos en el sistema de reacción durante la reacción. La suma de la concentración de los compuestos de carbonilo presentes en la mezcla de reacción y de la concentración de los compuestos de acetal presentes en la mezcla de reacción se controla para que esté en un intervalo de 0,1 a 2 mol/l, preferentemente de 0,3 a 2 mol/l, más preferentemente de 0,3 a 1,7 mol/l, incluso más preferentemente de 0,5 a 1,7, particularmente preferentemente de 0,5 a 1,5 mol/l. Cuando la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo presentes en la mezcla de reacción y de la concentración de los compuestos de acetal presentes en la mezcla de reacción es inferior a 0,1 mol/l, el tiempo de reacción se debe acortar considerablemente. Si la reacción se lleva a cabo durante un largo período de tiempo, la etapa de eliminación de los compuestos de carbonilo y los compuestos de acetal del sistema de reacción aumenta la carga de trabajo. Por lo tanto, dicha suma baja de las concentraciones no es ventajosa desde el punto de vista del funcionamiento a escala industrial. Cuando la suma de las concentraciones es superior a 2 mol/l, el contacto entre la alúmina y los compuestos de carbonilo y/o los compuestos de acetal reduce la actividad de la alúmina, impidiendo el funcionamiento del reactor durante un largo período de tiempo.

No se impone ninguna limitación en particular en el método de cuantificación de los compuestos de carbonilo y los compuestos de acetal, pudiéndose emplear un analizador tal como un cromatógrafo de gases o un cromatógrafo de líquidos. Como alternativa, se puede emplear el método del clorhidrato de hidroxilamina (véanse los ejemplos de la memoria descriptiva y Shin-Jikken Kagaku Koza, vol. 13, III edición, "Organic Structure" [I], pág. 57-58). Entre estos métodos, se prefiere el método del clorhidrato de hidroxilamina, ya que permite cuantificar colectivamente varios compuestos de carbonilo y compuestos de acetal.

Los ejemplos de enfoques específicos para el mantenimiento de la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo presentes en la mezcla de reacción y de la concentración de los compuestos de acetal presentes en la mezcla de reacción en 0,1 a 2 mol/l incluyen los siguientes:

- (1) el método de separación por destilación, en el que la mezcla de reacción contenida en el reactor de tipo tanque se destila para eliminar de ese modo los compuestos de carbonilo y los compuestos de acetal del reactor;
- (2) el método de renovación de líquido, en el que se extrae una porción de la mezcla de reacción del reactor, y si está presente, se retira la alúmina adecuadamente de la mezcla de reacción extraída, tras lo que se devuelve la alúmina separada al reactor, y se añade un material tal como *cis*-2-buten-1,4-diol al reactor, mediante lo cual se reduce la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo y la de los compuestos de acetal; un modo preferido del método (2) es aquel en el que se destila la mezcla de reacción de la que se ha retirado la alúmina, para eliminar de ese modo los compuestos de carbonilo y los compuestos de acetal, y separar el *cis*-2-buten-1,4-diol, y se devuelve el *cis*-2-buten-1,4-diol separado de ese modo al reactor;
- (3) el método de adsorción de carbonilo, en el que se hace circular la mezcla de reacción a través del reactor junto con un adsorbente que puede adsorber las especies de carbonilo (por ejemplo, resina de intercambio de aniones); y
- (4) el método de separación de membrana, en el que se hace circular la mezcla de reacción a través del reactor y a través de una membrana de separación hecha de polivinilpiridina o polivinilpiridina reticulada con haluro.

Particularmente, se prefiere una combinación del método de separación por destilación (1) y del método de renovación de líquido (2), desde el punto de vista de su alta eficacia. En una realización específica, se coloca la alúmina de forma segura en el reactor de tipo tanque, y se realiza la reacción mientras se eliminan por destilación el 2,5-dihidrofurano, el agua, los compuestos de carbonilo de bajo punto de ebullición (crotonaldehído, 4-hidroxibutanol, etc.) y los compuestos de acetal (temperatura de destilación: de 90 a 100 °C/presión ambiente). Simultáneamente, se retira una porción de la mezcla de reacción, y se añade un material tal como *cis*-2-buten-1,4-diol al reactor, mediante lo que se puede mantener la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo

presentes en la mezcla de reacción y la concentración de los compuestos de acetal presentes en la mezcla de reacción en 0,1 a 2 mol/l. A través de la destilación de la mezcla de reacción retirada de este modo, se pueden separar los compuestos de carbonilo, los compuestos de acetal y el *cis*-2-buten-1,4-diol. El *cis*-2-buten-1,4-diol separado de este modo se puede devolver al reactor.

5 La mezcla de reacción obtenida de este modo se destila para así separar y purificar el 2,5-dihidrofurano. Además, el líquido residual del que se ha retirado el 2,5-dihidrofurano mediante destilación y que contiene *cis*-2-buten-1,4-diol se puede volver a usar como material de partida de la presente invención.

10 En concreto, el *cis*-2-buten-1,4-diol, que es un material de partida empleado en la presente invención, se puede producir a través de la reacción de Reppe entre acetileno y formaldehído, dando 2-butin-1,4-diol, y la hidrogenación selectiva del 2-butin-1,4-diol en presencia de un catalizador de paladio. La hidrogenación se puede llevar a cabo de acuerdo con el método descrito, por ejemplo, en la publicación de patente japonesa de Kohyo N° 1998-502363. Específicamente, se colocan una solución acuosa de butinodiol al 50 % en masa, que se ha producido a través de la reacción de Reppe, y un catalizador de paladio (150 mg) en un autoclave, y se hidrogena el butinodiol a 100 °C y 15 una presión de hidrógeno de 1,8 MPa, produciéndose así *cis*-2-buten-1,4-diol.

El butanodiol (1,6 %), los compuestos de acetal (0,3 %) y el butinodiol (0,8 %) se forman como subproductos. Entre ellos, los compuestos de acetal se pueden eliminar mediante purificación/separación. Entretanto, se ha detectado un compuesto de carbonilo de *cis*-2-buten-1,4-diol, que se puede obtener en un proceso industrial, a un nivel inferior al límite de detección (0,02 mol/l) del método del clorhidrato de hidroxilamina mencionado más adelante.

Ejemplos

25 A continuación, se describirá la presente invención más detalladamente por medio de ejemplos que no se deben interpretar como limitantes de la misma. En los siguientes ejemplos, la concentración de *cis*-2-buten-1,4-diol de una mezcla de reacción y la concentración de 2,5-dihidrofurano de un destilado se determinaron mediante cromatografía de gases. La suma de la concentración de los compuestos de carbonilo presentes en la mezcla de reacción y de la concentración de los compuestos de acetal presentes en la mezcla de reacción se determinó mediante el método del clorhidrato de hidroxilamina.

En los siguientes ejemplos, el análisis de cromatografía de gases y la cuantificación basada en el método del clorhidrato de hidroxilamina se realizaron a través de los procedimientos descritos a continuación. Por separado, se cargó γ -alúmina en una bolsa hecha de Teflón (marca registrada) de la manera que se explica más adelante, y el producto se usó en los ejemplos y otros experimentos.

[Condiciones del análisis de cromatografía de gases]

40 Cromatógrafo: GC-9A (producto de Shimadzu Corporation)
 Columna empleada: CBP-1 (longitud: 50 m, producto de Shimadzu Corporation)
 Condiciones del análisis: temperatura de entrada de 50 °C y temperatura del detector de 250 °C
 Detector: detector de ionización de llama (FID)
 Elevación de la temperatura: mantenimiento a 50 °C durante 10 min, calentamiento a 15 °C/min hasta 250 °C, y mantenimiento a 250 °C durante 10 min.

45 [Método del clorhidrato de hidroxilamina]

Se añadió una muestra (aproximadamente 4 g) a una solución de clorhidrato de hidroxilamina de 0,5 mol/l [agua:etanol = 1:4 (relación en volumen)] (50 ml), tras lo que se agitó durante 30 minutos. Se valoró el ácido formado con hidróxido de sodio acuoso a 0,5 mol/l, midiéndose el pH con un medidor de pH que tenía un electrodo de calomelano y un electrodo de vidrio. La suma de la concentración de los compuestos de carbonilo y la de los compuestos de acetal se calculó mediante la siguiente ecuación.

55 **Suma de la concentración de los compuestos de carbonilo y la de los compuestos de acetal (mol/l) = cantidad de valoración (ml) x 0,5 (mol/l)/(cantidad de muestra (g)/peso específico (g/ml))**

[Llenado de una bolsa hecha de Teflón (marca registrada) con γ -alúmina]

60 En los ejemplos y los ejemplos comparativos, se emplearon bolsas hechas de Teflón (marca registrada) llenas de γ -alúmina. Las bolsas se prepararon mediante el siguiente procedimiento. En concreto, se cortaron láminas (6 cm x 4 cm) de una malla PFA (nombre comercial, malla de Teflón (marca registrada)) (malla 30, diámetro de la fibra: 260 μ m, abertura: 590 μ m). Se dobló cada lámina en dos para que tuviera una forma rectangular (3 cm x 4 cm), y se colocó γ -alúmina en la misma y se envolvió en la lámina. Se cerraron tres lados de la lámina mediante fusión térmica, formándose así una bolsa que contenía γ -alúmina.

65

Ejemplo 1: Reacción de lecho fijo en fase líquida

5 Se sujetó una bolsa de teflón (marca registrada) que contenía E30N4 (γ -alúmina, microgránulos en forma de anillo (diámetro interior: 2 mm, diámetro exterior: 5 mm, altura: 3,8 mm), producto de Nikki Chemical Co., Ltd.) (14 g) a un matraz de tres bocas (capacidad: 1.000 ml) dotado de un agitador electromagnético y una salida de destilación. Se dotó el matraz de una columna de destilación (diámetro interior: 25 mm x longitud: 400 mm, sin relleno, número de placa teórica (NTP): 2), y se colocó un condensador de reflujo de refrigeración por agua en la parte superior de la columna de destilación.

10 Se cargó *cis*-2-buten-1,4-diol (500 ml (540 g, 6,1 mol)) en el matraz y se calentó hasta 195 °C a presión ambiente en atmósfera de nitrógeno con agitación. Mientras se separaban por destilación el 2,5-dihidrofurano, el agua y los subproductos de bajo punto de ebullición (por ejemplo, el crotonaldehído y el 4-hidroxi butanal) (93 a 97 °C/presión ambiente), se cargó de modo continuo *cis*-2-buten-1,4-diol en el matraz de manera que el volumen de la mezcla de reacción en el matraz se mantuviera en 500 ml. Inmediatamente después de iniciarse la reacción, la mezcla de reacción resultó tener una concentración de *cis*-2-buten-1,4-diol del 99 % en masa.

15 Sesenta horas después de iniciarse la reacción, la concentración de *cis*-2-buten-1,4-diol de la mezcla de reacción presente en el reactor alcanzó el 50 % en masa. En este momento, se determinó la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo y la de los compuestos de acetal mediante el método del clorhidrato de hidroxilamina, y resultó ser de 1,4 mol/l. Ochenta horas después de iniciarse la reacción, para mantener la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo y la de los compuestos de acetal en 0,1 a 2 mol/l, se retiró una parte alícuota (100 ml) de la mezcla de reacción del matraz y se desechó (no conteniendo la mezcla de reacción desechada 2,5-dihidrofurano), y se añadió una nueva parte alícuota (100 ml) de *cis*-2-buten-1,4-diol al reactor. En este momento, la concentración de *cis*-2-buten-1,4-diol de la mezcla de reacción presente en el reactor alcanzó el 60 % en masa. A partir de entonces, se determinaron la concentración de *cis*-2-buten-1,4-diol de la mezcla de reacción y la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo y la de los compuestos de acetal en los puntos temporales apropiados. En el caso de encontrarse un aumento de la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo y la de los compuestos de acetal, se eliminó una parte de la mezcla de reacción apropiadamente del matraz y se desechó (no conteniendo la mezcla de reacción desechada 2,5-dihidrofurano), y se añadió una nueva parte alícuota de *cis*-2-buten-1,4-diol al reactor, mediante lo cual la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo y la de los compuestos de acetal se mantuvo a 0,1 a 2 mol/l. Tras 60 horas de reacción, la concentración del *cis*-2-buten-1,4-diol de la mezcla de reacción se mantuvo del 49 al 60 % en masa. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

35

Tabla 1

Tiempo de reacción* (horas)	Velocidad de destilación del DHF (ml/h)	Concentración de BED del líquido destilado (% en masa)	Suma de la concentración de los compuestos de carbonilo y la de los compuestos de acetal (mol/l)
60	22	50	1,4
80	21	60	1,4
100	23	53	1,1
120	24	60	0,8
140	21	49	1,3
350	20	50	1,0

DHF: 2,5-dihidrofurano
 BED: *cis*-2-buten-1,4-diol
 *:Inicio de la reacción: en el punto temporal en el que se inició la destilación del 2,5-dihidrofurano

Ejemplo comparativo 1: Reacción de lecho fijo en fase líquida

40 Se sujetó una bolsa de teflón (marca registrada) que contenía E30N4 (γ -alúmina, microgránulos en forma de anillo (diámetro interior: 2 mm, diámetro exterior: 5 mm, altura: 3,8 mm), producto de Nikki Chemical Co., Ltd.) (14 g) a un matraz de tres bocas (capacidad: 1.000 ml) dotado de un agitador electromagnético y una salida de destilación. Se dotó el matraz de una columna de destilación (diámetro interior: 25 mm x longitud: 400 mm, sin relleno, NTP: 2), y se colocó un condensador de reflujo de refrigeración por agua en la parte superior de la columna de destilación.

45 Se cargó *cis*-2-buten-1,4-diol (500 ml (540 g, 6,1 mol)) en el matraz y se calentó hasta 195 °C a presión ambiente en atmósfera de nitrógeno con agitación. Mientras se separaban por destilación el 2,5-dihidrofurano, el agua y los subproductos de bajo punto de ebullición (por ejemplo, el crotonaldehído y el 4-hidroxi butanal) (93 a 97 °C/presión

ambiente), se cargó de modo continuo *cis*-2-buten-1,4-diol en el matraz de manera que el volumen de la mezcla de reacción en el matraz se mantuviera en 500 ml. Inmediatamente después de iniciarse la reacción, la mezcla de reacción resultó tener una concentración de *cis*-2-buten-1,4-diol del 99 % en masa.

5 Desde el inicio de la reacción hasta 100 horas después de iniciarse la reacción, no se realizó ningún control en la concentración de los compuestos de carbonilo ni en la concentración de los compuestos de acetal de la mezcla de reacción. En el punto temporal de 100 horas después de iniciarse la reacción, la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo en la mezcla de reacción y la de los compuestos de acetal en la mezcla de reacción resultó ser de 2,3 mol/l, y la concentración de *cis*-2-buten-1,4-diol de la mezcla de reacción resultó ser del 30 % en masa.

10 Por lo tanto, se retiró una parte alícuota (200 ml) de la mezcla de reacción del matraz y se desechó (no conteniendo la mezcla de reacción desechada 2,5-dihidrofurano), y se añadió una nueva parte alícuota (200 ml) de *cis*-2-buten-1,4-diol al reactor, mediante lo cual la concentración de *cis*-2-buten-1,4-diol se mantuvo en un 55 % en masa. A partir de entonces, se determinaron la concentración de *cis*-2-buten-1,4-diol de la mezcla de reacción y la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo y la de los compuestos de acetal en los puntos temporales apropiados.

15 En el caso de encontrarse un aumento de la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo y la de los compuestos de acetal, se eliminó una parte de la mezcla de reacción apropiadamente del matraz y se desechó (no conteniendo la mezcla de reacción desechada 2,5-dihidrofurano), y se añadió una nueva parte alícuota de *cis*-2-buten-1,4-diol al reactor, mediante lo cual la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo y la de los compuestos de acetal no superó los 2 mol/l. Desde el punto temporal de las 100 horas después de iniciarse la reacción, la concentración de *cis*-2-buten-1,4-diol de la mezcla de reacción se mantuvo del 30 al 55 % en masa. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Tabla 2

Tiempo de reacción* (horas)	Velocidad de destilación del DHF (ml/h)	Concentración de BED del líquido destilado (% en masa)	Suma de la concentración de los compuestos de carbonilo y la de los compuestos de acetal (mol/l)
60	21	48	1,5
80	13	42	2,1
100	9	30	2,3
120	14	52	1,1
140	14	49	1,3
350	13	51	1,1

DHF: 2,5-dihidrofurano
 BED: *cis*-2-buten-1,4-diol
 *: Inicio de la reacción: en el punto temporal en el que se inició la destilación del 2,5-dihidrofurano

25 Ejemplo comparativo 2: Reacción de lecho fijo en fase líquida

Se sujetó una bolsa de teflón (marca registrada) que contenía E30N4 (γ -alúmina, microgránulos en forma de anillo (diámetro interior: 2 mm, diámetro exterior: 5 mm, altura: 3,8 mm), producto de Nikki Chemical Co., Ltd.) (14 g) a un matraz de tres bocas (capacidad: 1.000 ml) dotado de un agitador electromagnético y una salida de destilación. Se dotó el matraz de una columna de destilación (diámetro interior: 25 mm x longitud: 400 mm, sin relleno, número de placa teórica (NTP): 2), y se colocó un condensador de reflujo de refrigeración por agua en la parte superior de la columna de destilación.

35 Se cargó *cis*-2-buten-1,4-diol (500 ml (540 g, 6,1 mol)) en el matraz y se calentó hasta 195 °C a presión ambiente en atmósfera de nitrógeno con agitación. Mientras se separaban por destilación el 2,5-dihidrofurano, el agua y los subproductos de bajo punto de ebullición (por ejemplo, el crotonaldehído y el 4-hidroxibutanol) (93 a 97 °C/presión ambiente), se cargó de modo continuo *cis*-2-buten-1,4-diol en el matraz de manera que el volumen de la mezcla de reacción en el matraz se mantuviera en 500 ml.

40 Sesenta horas después de iniciarse la reacción, se cambió la columna de destilación anteriormente mencionada por una columna de destilación que tenía un mayor rendimiento de separación (diámetro interior: 25 mm, longitud: 600 mm, carga: Helipack N° 2, NTP: 20). Se dotó la nueva columna de destilación, en la parte superior de la misma, de un condensador de reflujo de refrigeración por agua, para impedir la destilación de los subproductos de bajo punto de ebullición (por ejemplo, el crotonaldehído y el 4-hidroxibutanol). En estas condiciones, se volvió a realizar la destilación a 195-198 °C (temperatura de destilación en la columna: 65 a 75 °C/presión ambiente). En los puntos temporales apropiados, se retiró una parte de la mezcla de reacción del matraz y se desechó (no conteniendo la mezcla de reacción desechada 2,5-dihidrofurano), de modo que el volumen de la mezcla de reacción en el matraz

no superara los 500 ml. No se realizó ningún control en particular en la concentración de los compuestos de carbonilo ni en la de los compuestos de acetal en la mezcla de reacción. Como resultado de ello, la suma de las concentraciones superó los 2 mol/l. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

5 [Tabla 3]

Tabla 3

Tiempo de reacción* (horas)	Velocidad de destilación del DHF (ml/h)	Concentración de BED del líquido destilado (% en masa)	Suma de la concentración de los compuestos de carbonilo y la de los compuestos de acetal (mol/l)
60	21	51	1,5
80	18	48	2,2
100	17	53	2,3
120	14	53	2,3
140	10	49	2,4
350	8	50	2,5

DHF: 2,5-dihidrofurano
 BED: *cis*-2-buten-1,4-diol
 *: Inicio de la reacción: en el punto temporal en el que se inició la destilación del 2,5-dihidrofurano

10 Como se desprende de la Tabla 1, la cantidad de 2,5-dihidrofurano destilado durante la reacción; es decir, la cantidad de 2,5-dihidrofurano formado, se mantuvo prácticamente invariable, lo que indica que se garantizó la destilación constante del producto. Por el contrario, como se muestra en la Tabla 2, cuando la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo en la mezcla de reacción y la de los compuestos de acetal en la mezcla de reacción alcanzó los 2,1 mol/l (80 horas), la cantidad de 2,5-dihidrofurano destilado se redujo considerablemente. Por lo tanto, en el Ejemplo comparativo 1, la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo y la concentración de los compuestos de acetal se mantuvo por encima de 2,0 mol/l desde 80 horas después del inicio hasta 100 horas después del inicio, y la actividad de la γ -alúmina se redujo durante este período.

15
 20 Como se muestra en las Tablas 1 y 3, en contraste con el Ejemplo 1, la cantidad de 2,5-dihidrofurano destilado (formado) disminuyó gradualmente en el Ejemplo comparativo 2 y, a las 140 horas, la cantidad era aproximadamente la mitad de la cantidad dada en el Ejemplo 1. Por lo tanto, cuando se realizó la reacción durante un largo período de tiempo en condiciones tales que la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo en la mezcla de reacción y la de los compuestos de acetal en la mezcla de reacción superó los 2,1 mol/l, la actividad de la γ -alúmina se redujo de forma continua.

25 Así pues, en el método de producción de la presente invención, incluso cuando la reacción se lleva a cabo de modo continuo durante un largo período de tiempo (por ejemplo, 80 horas o más, 100 horas o más, o 120 horas o más), es posible mantener la estabilidad de la actividad catalítica. Dicho efecto ventajoso pasaría a ser notable en caso de que el 2,5-dihidrofurano se produjera en una cantidad, por ejemplo, ≥ 60 partes en masa, preferentemente ≥ 80 partes en masa, más preferentemente ≥ 100 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa de alúmina.

30 Como se ha descrito anteriormente, además de los compuestos de carbonilo y los compuestos de acetal, los subproductos presentes en la mezcla de reacción incluyen compuestos de éter. Por lo tanto, mediante los siguientes experimentos, se confirmó si es posible conseguir o no los efectos de la presente invención mostrados en el Ejemplo 1 y los Ejemplos comparativos 1 y 2 controlando solo la concentración de los compuestos de carbonilo y la concentración de los compuestos de acetal en la mezcla de reacción.

Ejemplo de referencia 1: Efectos de los subproductos en la reacción

35
 40 Para investigar la actividad de la alúmina, se trató previamente la γ -alúmina con una mezcla de dibutilenglicol y *cis*-2-buten-1,4-diol de la siguiente manera.

Tratamiento preliminar:

45 Se sujetó una bolsa de Teflón (marca registrada) que contenía E30N4 (γ -alúmina, microgránulos en forma de anillo (diámetro interior: 2 mm, diámetro exterior: 5 mm, altura: 3,8 mm), producto de Nikki Chemical Co., Ltd.) (2,5 g) a un reactor a presión (capacidad: 100 ml). En atmósfera de nitrógeno, se añadieron *cis*-2-buten-1,4-diol (35 ml (37,8 g, 0,43 mol)) y dibutilenglicol, un compuesto de éter, (35 ml, (35,4 g, 0,21 mol) equivalente a 2,9 mol/l) al reactor

anteriormente mencionado, y se sumergió por completo la γ -alúmina en el líquido, tras lo que se calentó a 180 °C durante 10 horas. Posteriormente, se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, y se retiró del reactor la bolsa de Teflón (marca registrada) que incluía γ -alúmina. Se sujetó la bolsa así separada en un matraz de tres bocas (capacidad: 500 ml) dotado de un agitador electromagnético. A un primer cuello del matraz, se conectó una columna de destilación (diámetro interior: 25 mm x longitud: 400 mm, sin relleno, NTP: 2), y se conectó un condensador de reflujo de refrigeración por agua a la parte superior de la columna de destilación. Se instaló un termómetro en un segundo cuello, y el tercer cuello se empleó como entrada.

Reacción de deshidratación-ciclación:

Se añadió *cis*-2-buten-1,4-diol (200 ml) al matraz mencionado anteriormente y, en atmósfera de nitrógeno, se calentó hasta 210 °C a presión ambiente. Se separaron por destilación el 2,5-dihidrofurano, el agua y los subproductos de bajo punto de ebullición (por ejemplo, el crotonaldehído y el 4-hidroxibutanal) a través de la parte superior de la columna (97 a 101 °C/presión ambiente), mediante lo que se analizó la velocidad de destilación del 2,5-dihidrofurano. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Ejemplo de Referencia 2

Se repitió el tratamiento preliminar del Ejemplo de referencia 1, excepto que se usó dibutilenglicol (70 ml (70,8 g, 0,43 mol), equivalentes a 6,1 mol/l) en lugar de *cis*-2-buten-1,4-diol (35 ml (37,8 g, 0,43 mol)) y dibutilenglicol (35 ml (35,4 g, 0,21 mol)). Se realizaron otros experimentos y análisis de una manera similar a la del Ejemplo de referencia 1. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Ejemplo de referencia 3

Se repitió el tratamiento preliminar del Ejemplo de referencia 1, excepto que se usó *cis*-2-buten-1,4-diol (63,0 ml (68,0 g, 0,77 mol)) y crotonaldehído (7,0 ml (6,0 g, 0,09 mol), equivalentes a 1,2 mol/l) en lugar de *cis*-2-buten-1,4-diol (35 ml) y dibutilenglicol (35 ml). Se realizaron otros experimentos y análisis de una manera similar a la del Ejemplo de referencia 1. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Ejemplo comparativo 3

Se repitió el tratamiento preliminar del Ejemplo de referencia 1, excepto que se usó *cis*-2-buten-1,4-diol (56,0 ml (60,5 g, 0,69 mol)) y crotonaldehído (14 ml (12 g, 0,17 mol), equivalentes a 2,4 mol/l) en lugar de *cis*-2-buten-1,4-diol (35 ml) y dibutilenglicol (35 ml). Se realizaron otros experimentos y análisis de una manera similar a la del Ejemplo de referencia 1. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Ejemplo comparativo 4

Se repitió el tratamiento preliminar del Ejemplo de referencia 1, excepto que se usó crotonaldehído (70 ml (59 g, 0,85 mol), equivalentes a 12 mol/l) en lugar de *cis*-2-buten-1,4-diol (35 ml) y dibutilenglicol (35 ml). Se realizaron otros experimentos y análisis de una manera similar a la del Ejemplo de referencia 1. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Ejemplo comparativo 5

Se repitió el tratamiento preliminar del Ejemplo de referencia 1, excepto que se usó dietilacetil de acroleína (70 ml (60 g, 0,46 mol), equivalentes a 6,6 mol/l) en lugar de *cis*-2-buten-1,4-diol (35 ml) y dibutilenglicol (35 ml). Se realizaron otros experimentos y análisis de una manera similar a la del Ejemplo de referencia 1. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Ejemplo comparativo 6

Se repitió el tratamiento preliminar del Ejemplo de referencia 1, excepto que se usó crotonaldehído (14 ml (12 g, 0,17 mol), equivalentes a 2,4 mol/l) y dietilacetil de acroleína (56 ml (48 g, 0,35 mol), equivalentes a 7,4 mol/l) en lugar de *cis*-2-buten-1,4-diol (35 ml) y dibutilenglicol glicol (35 ml). Se realizaron otros experimentos y análisis de una manera similar a la del Ejemplo de referencia 1. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

Tabla 4

Tiempo de reacción* (horas)	Velocidad de destilación del DHF (ml/h)						
	Ej. de ref. 1	Ej. de ref. 2	Ej. de ref. 3	Ej. comp. 3	Ej. comp. 4	Ej. comp. 5	Ej. comp. 6
0	0	0	0	0	0	0	0
1,0	14,5	14,8	15,0	10,0	6,0	8,4	8,0
3,5	15,0	15,0	15,0	9,6	5,9	8,4	7,9
6,0	14,5	14,8	15,0	9,8	5,9	8,3	7,9

DHF: 2,5-dihidrofurano
*: Inicio de la reacción: en el punto temporal en el que se inició la destilación del 2,5-dihidrofurano

- 5 Como se desprende de la Tabla 4, en los Ejemplos comparativos 3 a 6, en los que se empleó un catalizador de γ -alúmina tratado previamente en una mezcla de reacción que tenía una concentración de crotonaldehído y/o dietilacetato de acroleína superior a 2 mol/l, la velocidad de destilación del DHF disminuyó, lo que indica una caída en la actividad de la γ -alúmina. Por el contrario, en los Ejemplos de referencia 1 a 3, en los que la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo en la mezcla de reacción y la de los compuestos de acetal en la mezcla de reacción fue de 0,1 a 2 mol/l, no se observó caída inducida por el calor en la actividad de la γ -alúmina, independientemente de la cantidad de los compuestos de éter presentes en la mezcla de reacción.

- 10 Por lo tanto, no se observó ningún efecto de la concentración de los compuestos de éter generados como subproductos en la mezcla de reacción en el transcurso de la reacción. En cambio, se confirmó una caída en la actividad de la alúmina únicamente atribuible a que la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo en la mezcla de reacción y la de los compuestos de acetal en la mezcla de reacción superó los 2 mol/l.

Aplicabilidad industrial

- 20 De acuerdo con la presente invención, es posible producir 2,5-dihidrofurano sistemáticamente de una manera industrialmente ventajosa. El 2,5-dihidrofurano producido de este modo se puede usar como materia prima o producto intermedio para la producción de productos farmacéuticos, agroquímicos, materias primas de polímeros, etc.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método de producción continua de 2,5-dihidrofurano, que comprende someter *cis*-2-buten-1,4-diol a una reacción de deshidratación-ciclación en fase líquida en presencia de alúmina, **caracterizado por que** la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo presentes en el sistema de reacción y la concentración de los compuestos de acetal presentes en el sistema de reacción se controla para que esté en un intervalo de 0,1 a 2 mol/l, siempre que la concentración de los compuestos de acetal se calcule en términos de grupos de acetal, determinándose las concentraciones basándose en la cantidad total de la mezcla de reacción, en el que la reacción se lleva a cabo de modo continuo durante 80 horas o más.
- 10 2. El método de producción continua de 2,5-dihidrofurano de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la suma de la concentración de los compuestos de carbonilo presentes en el sistema de reacción y la concentración de los compuestos de acetal presentes en el sistema de reacción se controla para que esté en un intervalo de 0,5 a 1,5 mol/l, determinándose las concentraciones basándose en la cantidad total de la mezcla de reacción.
- 15 3. El método de producción continua de 2,5-dihidrofurano de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que la reacción se lleva a cabo mientras se carga *cis*-2-buten-1,4-diol de forma continua o discontinua en el reactor, y el 2,5-dihidrofurano formado, el agua y una parte de los subproductos se separan por destilación.