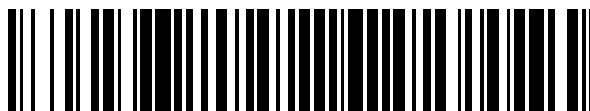


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 485**

51 Int. Cl.:

C07D 493/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.2013 PCT/FR2013/051881**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14023902**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2013 E 13758931 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2885305**

54 Título: **Método para preparar dialquiloxidianhidrohexitoles mediante la eterificación de dianhidrohexitoles utilizando un alcohol inferior, en presencia de un catalizador ácido**

30 Prioridad:

06.08.2012 FR 1257621

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

25.07.2017

73 Titular/es:

**ROQUETTE FRÈRES (33.3%)
1 rue de la Haute Loge
62136 Lestrem, FR;
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) (33.3%) y
UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1 (33.3%)**

72 Inventor/es:

**IBERT, MATHIAS;
ESSAYEM, NADINE;
FECHE, CYRIL y
PERRARD, ALAIN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU SLP, .

ES 2 626 485 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 preparar dialquiloxidianhidrohexitoles mediante la eterificación de dianhidrohexitoles utilizando un alcohol inferior, en presencia de un catalizador ácido

Campo de la invención

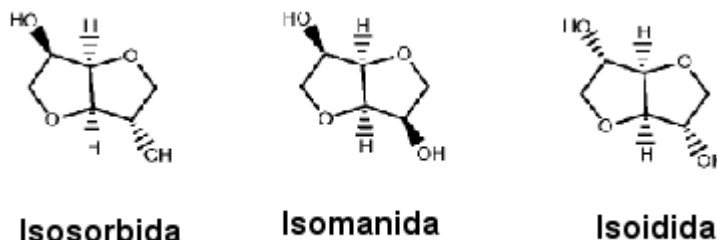
- 5 El campo de la invención es la O-alkilación de dianhidrohexitoles.

En particular, la presente invención se refiere a la preparación de derivados de tipo éter del 1,4:3,6-dianhidrohexitol tales como la isosorbida, la isoidida o la isomanida.

- Más concretamente, la invención se refiere a un proceso industrial novedoso para la eterificación de estos dianhidrohexitoles mediante el uso de alcoholes inferiores tales como metanol o etanol, con catálisis ácida o catálisis bifuncional de ácido-metal, preferentemente en fase gaseosa.

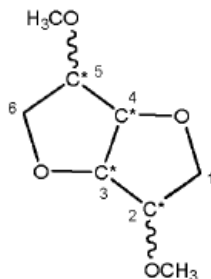
Antecedentes tecnológicos y técnica anterior

Los 1,4:3,6-dianhidrohexitoles conocidos son, en particular: la isosorbida, la isomanida y la isoidida de fórmula:



- También se conocen derivados de isosorbida, isomanida e isoidida en los que las funciones –OH reactivas se han reemplazado por funciones amino, ácido o éter reactivas.

La isosorbida dimetílica (DMI)



- es un ejemplo de un derivado de tipo éter de la isosorbida. La DMI es un disolvente recomendado en composiciones farmacéuticas y cosméticas tales como composiciones de autobronceado, higiene oral o contra el acné, cremas, ungüentos y lociones para el cuidado de la piel. La DMI también es un agente para el control de la viscosidad. Se puede utilizar como agente fundente para asfaltos.

El uso de DMI en muchos campos distintos de la industria farmacéutica y cosmética se describe, en particular, en las solicitudes internacionales de la Solicitante WO 2006/120342 y WO 2006/120343.

- Habitualmente, la DMI se prepara mediante la metilación de la isosorbida con un agente metilante tal como sulfato de dimetilo o cloruro de metilo, en presencia de un agente alcalino tal como sosa. Por razones económicas, el cloruro de metilo es un agente metilante particularmente favorable. De hecho, se encuentra disponible en el mercado en grandes cantidades y con un costo inferior al de los equivalentes bromados o yodados. De este modo, la solicitud de patente EP 0 092 998 describe la metilación de la isosorbida con cloruro de metilo (MeCl) en presencia de hidróxido de sodio o potasio. La reacción descrita se lleva a cabo en una dispersión de agua/ disolvente orgánico aprótico (DMSO o tolueno), introduciendo el agente metilante gaseoso por burbujeo.

A pesar de que proporciona rendimientos elevados de DMI (90-95%), esta metilación en un medio acuoso presenta no obstante los siguientes problemas:

(i) hidrólisis del agente metilante. De hecho, esta reacción lateral indeseada reduce la proporción de [MeCl unido/MeCl introducido], a la cual se hace referencia posteriormente en la presente como la proporción de unión de MeCl, y provoca la formación de cantidades considerables de sales, generalmente cloruro de sodio o cloruro de potasio, que deben ser eliminadas al final del proceso;

- 5 (ii) dificultad para utilizar el reactivo gaseoso;
- (iii) toxicidad del reactivo cloruro de metileno;
- (iv) toxicidad del disolvente (DMSO o tolueno).

10 El uso de carbonato de dialquilo (dimetilo o dietilo) para obtener DMI a partir de isosorbida no implica estas desventajas (i), (ii), (iii) y (iv). Este agente metilante se utiliza a la vez como reactivo y como disolvente "ecológico". Se utiliza en presencia de un catalizador básico. La reacción tiene lugar a temperaturas y presiones elevadas y utiliza únicamente un grupo metilo del carbonato de dimetilo, lo cual afecta negativamente a la economía del proceso (US 4,770,871; WO 2009/120703). En particular, esta última solicitud de patente internacional WO 2009/120703 describe un proceso para la eterificación de azúcares de tipo dianhidrohexitol en presencia de un agente O-alquilante, el cual es un carbonato de dialquilo.

15 Por lo tanto, se necesita un método limpio para la síntesis de DMI y, más generalmente de di, sin generación de sales en particular, con un agente metilante eficaz y de bajo costo (sin pérdida de carbono).

Cabe destacar que la técnica anterior no satisface esta necesidad.

Objetivos

20 En este contexto, la presente invención pretende satisfacer al menos uno de los objetivos que se mencionan a continuación.

Uno de los objetivos esenciales de la presente invención consiste en proporcionar un proceso novedoso mejorado para preparar una composición basada en dialquiloxidianhidrohexitales mediante la eterificación de dianhidrohexitales con al menos un agente alquilante.

25 Otro objetivo esencial de la invención consiste en proporcionar un proceso novedoso, mejorado, simple y económico para preparar una composición basada en dialquiloxidianhidrohexitales mediante la eterificación de dianhidrohexitales con al menos un agente alquilante.

Otro objetivo esencial de la invención consiste en proporcionar un proceso novedoso mejorado para preparar una composición basada en dialquiloxidianhidrohexitales mediante la eterificación de dianhidrohexitales con al menos un agente alquilante, donde dicho proceso no genere ningún producto secundario problemático.

30 Otro objetivo esencial de la invención consiste en proporcionar un proceso novedoso mejorado para preparar una composición basada en dialquiloxidianhidrohexitales mediante la eterificación de dianhidrohexitales con al menos un agente alquilante de bajo costo.

35 Otro objetivo esencial de la invención consiste en proporcionar un proceso novedoso mejorado para preparar una composición basada en dialquiloxidianhidrohexitales mediante la eterificación de dianhidrohexitales con al menos un agente alquilante ecológicamente compatible, atóxico y que no sea peligroso.

Otro objetivo esencial de la invención consiste en proporcionar un proceso novedoso mejorado para preparar una composición basada en dialquiloxidianhidrohexitales mediante la eterificación de dianhidrohexitales con al menos un agente alquilante, donde dicho proceso se pueda industrializar con facilidad y, por lo tanto, se pueda operar, por ejemplo, de forma continua.

40 Otro objetivo esencial de la invención consiste en proporcionar un proceso novedoso mejorado para preparar una composición basada en dialquiloxidianhidrohexitales mediante la eterificación de dianhidrohexitales con al menos un agente alquilante, donde dicho proceso presente una termodinámica favorable y, por lo tanto, una cinética de reacción satisfactoria.

45 Otro objetivo esencial de la invención consiste en proporcionar un proceso novedoso mejorado para preparar una composición basada en dialquiloxidianhidrohexitales mediante la eterificación de dianhidrohexitales con al menos un agente alquilante, con buenos rendimientos y una selectividad satisfactoria por los dialquiloxidianhidrohexitales.

Otro objetivo esencial de la invención consiste en proporcionar un proceso novedoso mejorado para preparar una composición basada en isosorbida dimetílica mediante la eterificación de isosorbida con metanol, donde dicho proceso satisfaga al menos uno de los objetivos mencionados anteriormente.

50 **Breve descripción de la invención**

Estos objetivos, entre otros, se consiguen con la presente invención, la cual en primer lugar se refiere a un método para preparar una composición basada en dialquiloxidianhidrohexitales mediante la eterificación de dianhidrohexitales con al menos un agente alquilante, en presencia de un catalizador sólido, preferentemente de un catalizador que exhiba propiedades de ácido de Lewis o ácido de Brønsted, donde el agente de eterificación se selecciona del grupo que comprende y aún mejor está constituido por:

- alcoholes, preferentemente alcoholes alifáticos lineales o ramificados y, aún más preferentemente, alcoholes C1-C20, aún mejor metanol, etanol, isopropanol o *tert*-butanol, siendo el metanol particularmente preferido,
- y sus mezclas.

Este método novedoso eficaz es perfectamente adecuado para el uso industrial. Permite la síntesis de éteres metílicos de la isosorbida mediante la reacción de la isosorbida con metanol (o etanol) en presencia de un catalizador ácido sólido.

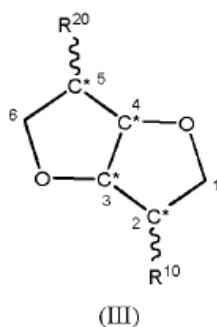
El método de acuerdo con la invención es "limpio", evita el uso de un agente metilante tal como sulfato de dimetilo o cloruro de metilo, el cual genera cantidades estequiométricas de sales. También evita el uso de carbonato de dialquilo, un agente metilante más costoso, del cual tan solo uno de sus dos grupos metilo está implicado en la obtención de los éteres mixtos de la isosorbida.

Definiciones

En la presente descripción, cualquier singular designa por igual un singular y un plural y viceversa, a menos que se indique de otro modo.

Las siguientes definiciones se proporcionan a modo de ejemplo para la comprensión de la presente descripción.

- Se sobreentiende que "*dialquiloxidianhidrohexitol*" se refiere a un derivado de 1,4:3,6-dianhidrohexitol de fórmula III:



donde:

R^{10} y R^{20} es un radical $-OR^{30}$, siendo los radicales R^{30} idénticos o diferentes y correspondiendo cada uno a un alquilo, preferentemente un alquilo alifático lineal o ramificado y, aún más preferentemente, un alquilo C1-C20, aún mejor metilo, etilo, isopropilo o *tert*-butilo, siendo el metilo particularmente preferido, que corresponde a la isosorbida dimetílica (DMI) como compuesto de fórmula (III).

- Se sobreentiende que "*O-alkilación*" se refiere a la introducción de un alquilo en un producto mediante un enlace de tipo éter.
- Se sobreentiende que "*entre x e y*" se refiere a un intervalo o intervalos de valores cuyos límites están cerrados: $[x,y]$.
- Se sobreentiende que "*catalizador sólido*" se refiere a un compuesto químico sólido que constituye una fase diferente de la fase de reacción capaz de ejercer un efecto acelerador y un efecto de control sobre la evolución de una conversión termodinámicamente posible y que permanece sin ser modificado al final de la reacción y que no es capaz de modificar el equilibrio termodinámico ("*Catalyse de contact*" [catalizador de contacto] – J.P. Le Page – Ediciones Technip, 1978, páginas 1-2).
- Se sobreentiende que "*catalizador sólido soportado*" se refiere a un catalizador sólido constituido por un soporte inerte con un área específica grande sobre el cual se dispersa un compuesto químico catalíticamente activo ("*Catalyse de contact*" – J.P. Le Page – Ediciones Technip, 1978, página 133).

- Se sobreentiende que “*conversión*”, en particular “*conversión de isosorbida*” (que también se escribe como “conv. de isosorbida”) se refiere a:

conv. de isosorbida (%) = $100 \cdot (\text{número inicial de moles de isosorbida} - \text{número final de moles de isosorbida}) / \text{número inicial de moles de isosorbida}$.

- 5 – Se sobreentiende que “*selectividad*” (que también se escribe como sel.) se refiere a:

sel. del producto i (% mol) = $(100 \cdot N.^{\circ} \text{ de moles del producto } i) / (\text{suma de } N.^{\circ} \text{ de moles de los productos } i)$, donde i designa los derivados de isosorbida: DMI o MMI A o MMI B.

Por lo tanto, en la presente solicitud, la selectividad se calcula mediante la normalización respecto a 100% molar para los derivados de isosorbida.

10 Descripción detallada de la invención

Preferencias

▪ *Realización preferida: fase gaseosa*

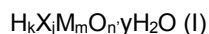
En esta realización preferida, la eterificación se lleva a cabo al menos parcialmente en fase gaseosa.

- 15 El hecho de llevar a cabo la reacción en fase gaseosa permite, en particular, la obtención de productos de reacción incoloros.

▪ *Catalizador*

El catalizador se selecciona preferentemente del grupo que comprende y, aún mejor, está constituido por:

1. sales de heteropoliácidos o polioxometalatos de fórmula general:



20 donde

- X representa un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por los siguientes elementos: P, Si, Ge, B y As,
- M representa un elemento metálico periférico seleccionado del grupo constituido por W, Mo y V,
- j es el número de heteroátomos y representa 1 o 2,
- 25 - k es el número de átomos de hidrógeno y está comprendido entre 0,5 y 10,
- m es el número de átomos metálicos periféricos W, Mo y V, y está comprendido entre 1 y 18,
- n es el número de átomos de oxígeno y está comprendido entre 2 y 62,
- y es el número de moléculas de agua de hidratación y está comprendido entre 0 y 40, preferentemente entre 6 y 30,

30 y sus mezclas;

2. sales de metales alcalinos Cs^+ , K^+ , Rb^+ y sales de amonio (NH_4^+), siendo estas últimas las preferidas,

y sus mezclas;

3. catalizadores ácidos basados en óxido de zirconio modificado con aniones oxo de tipo sulfato o tungstato, a los que se hace referencia como ZrS o ZrW, que pueden contener metales de transición tales como Fe, Mn y sus mezclas;

- 35 4. zeolitas, preferentemente seleccionadas del grupo que comprende y, aún mejor, está constituido por: H-beta, H-ZSM-5, MCM-22, H-USY y sus mezclas;

5. arcillas ácidas de tipo montmorillonita, fosfatos tales como fosfato de Nb o de zirconio, carbones funcionalizados, en particular carbones funcionalizados con grupos sulfónicos;

- 40 6. y sus mezclas.

Preferentemente, para el catalizador, las sales de los heteropoliácidos (polioxometalatos) de fórmula general (I) se seleccionan del grupo que comprende y, aún mejor, está constituido por: $H_3PW_{12}O_{40} \cdot 21H_2O$, $H_4SiW_{12}O_{40} \cdot 24H_2O$,

$H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$, $H_5BW_{12}O_{40} \cdot 30H_2O$, $H_5PW_{10}V_2O_{40} \cdot yH_2O$, $H_3PMo_{12}O_{40} \cdot 28H_2O$, $H_4SiMo_{12}O_{40} \cdot 13H_2O$, $H_3PMo_6V_6O_{40} \cdot yH_2O$ y $H_5PMo_{10}V_2O_{40} \cdot yH_2O$, y sus mezclas.

De forma favorable, el catalizador sólido es un catalizador soportado.

▪ *Catalizador bifuncional*

5 De acuerdo con una posibilidad favorable proporcionada por la invención, el catalizador es un catalizador bifuncional de metal-ácido, es decir:

(i) el catalizador comprende un metal noble (preferentemente seleccionado del grupo que comprende y, aún mejor, está constituido por oro, platino, paladio y rutenio, posiblemente modificado por la adición de renio, osmio e iridio, titanio, zirconio, tántalo o sus mezclas o aleaciones)

10 (ii) y la eterificación se lleva a cabo al menos parcialmente en una corriente de hidrógeno.

El uso de un catalizador bifuncional de metal-ácido y la adición de hidrógeno a la corriente de reactivos, en particular cuando estos son gaseosos, permite estabilizar la actividad catalítica. Por lo tanto, esto combate la pérdida de actividad del catalizador debida, por ejemplo, al envenenamiento de los sitios ácidos por la fuerte absorción de oligómeros. El catalizador bifuncional de metal-ácido permite la hidrogenación *in situ* de los precursores de estos oligómeros.

15 De acuerdo con una posibilidad, el catalizador sólido se selecciona entre aquellos que poseen un calor diferencial de adsorción de amoníaco (en kJ/mol) superior o igual a 100, preferentemente 120 o, aún mejor, comprendido entre 120 y 200.

20 Se sobreentiende que "calor diferencial de adsorción de amoníaco Q_{diff} " se refiere, por ejemplo, a la cantidad de calor dQ liberada por la adsorción de una cantidad infinitamente pequeña de amoníaco gaseoso dn a una temperatura constante en el catalizador inicialmente al vacío $Q_{diff} = dQ/dn$ que se expresa en kJ/mol de acuerdo con "Les techniques physiques d'étude des catalyseurs" [Técnicas físicas para el estudio de catalizadores] – Ediciones Technip - Editores B. Imelik y J.C. Védrine, 1988, según se define posteriormente en los ejemplos de la presente.

▪ *Regeneración del catalizador*

25 Otro medio favorable para combatir la pérdida de actividad del catalizador consiste en incluir una etapa de regeneración del catalizador sólido, preferentemente mediante el tratamiento con O_2 a una temperatura elevada, en el proceso.

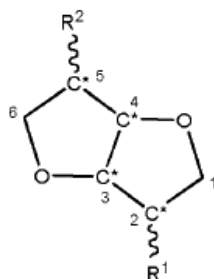
La expresión "*temperatura elevada* de regeneración" se refiere, por ejemplo, a temperaturas ($^{\circ}C$) comprendidas entre, en orden de preferencia creciente, 400 y 600 $^{\circ}C$ o, aún mejor, 450 y 500 $^{\circ}C$.

30 Los ciclos de regeneración del catalizador utilizado mediante tratamiento con oxígeno a una temperatura elevada permiten regenerar su actividad y le confieren resistencia al envenenamiento.

▪ *Reactivos*

De acuerdo con una realización preferida de la invención:

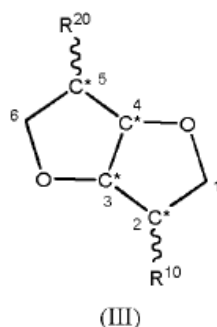
- los dianhidrohexitoles comprenden un derivado de 1,4:3,6-dianhidrohexitol de fórmula II:



(II)

35 donde:
 R^1 y R^2 es un radical $-OR^3$, siendo los radicales R^3 idénticos o diferentes y correspondiendo cada uno a H o un alquilo,

- y los dialquioxidianhidrohexitoles comprenden un derivado de 1,4:3,6-dianhidrohexitol de fórmula III:



donde:

R^{10} y R^{20} es un radical $-OR^{30}$, siendo los radicales R^{30} idénticos o diferentes y correspondiendo cada uno a un alquilo, preferentemente un alquilo alifático lineal o ramificado y, aún más preferentemente, un alquilo C1-C20, aún mejor metilo, etilo, isopropilo o *tert*-butilo, siendo el metilo particularmente preferido, que corresponde a la isosorbida dimetilica (DMI) como compuesto de fórmula (III).

El agente de eterificación se selecciona preferentemente del grupo que comprende y, aún mejor, está constituido por:

- o alcoholes, preferentemente alcoholes alifáticos lineales o ramificados, aún más preferentemente alcoholes C1-C20, aún mejor metanol, etanol, isopropanol o *tert*-butanol, siendo el metanol particularmente preferido,
- o y sus mezclas.

▪ Datos cuantitativos

De acuerdo con otra característica destacada de la invención, la proporción molar de [agente alquilante/dianhidrohexitol] es inferior o igual a, en orden de preferencia creciente: 30, 25, 20, 10, 5, 4, 3, 2 o, aún mejor, está comprendida entre 2 y 20.

▪ Metodología

El proceso se implementa preferentemente de acuerdo con un modo continuo o semicontinuo. La reacción se lleva a cabo favorablemente en un reactor continuo y en fase gaseosa a una temperatura elevada. La expresión "*temperatura elevada* de reacción" se refiere, por ejemplo, a temperaturas (°C) superiores o iguales a, en orden de preferencia creciente, 160-300 y, aún mejor, comprendidas entre 180 y 240.

El hecho de operar en un reactor continuo presenta la ventaja de que se obtiene un producto de reacción incoloro a diferencia de la operación en un reactor por lotes en fase líquida, que se caracteriza por unos tiempos de contacto más prolongados, que favorecen la formación de productos laterales generalmente coloreados, probablemente oligómeros de los dianhidrohexitales (p. ej., isosorbida).

Por lo que se refiere al calentamiento, lo siguiente resulta favorable:

1. en una primera etapa, el o los dianhidrohexitales se vaporizan a una temperatura T_1 (en °C) superior o igual a 170, preferentemente 180, estando comprendida T_1 aún más preferentemente entre 190 y 300;
2. y en una segunda etapa se lleva a cabo la eterificación con el agente alquilante a una temperatura T_2 (en °C) superior o igual a T_1 , preferentemente superior o igual a 180, estando comprendida T_2 aún más preferentemente entre 200 y 300.

De acuerdo con una característica destacada de la invención, el o los dianhidrohexitales de partida se encuentran fundidos, en solución y/o derivan directamente de la síntesis del o los dianhidrohexitales a partir de uno o más hexitales. De forma favorable, el o los dianhidrohexitales de partida derivan directamente de una etapa de purificación que se lleva a cabo durante la síntesis del o de los dianhidrohexitales a partir de uno o más hexitales, en particular una etapa de destilación. La deshidratación del hexitol se puede catalizar con el catalizador de eterificación en una única etapa que combina la deshidratación del hexitol para obtener dianhidrohexitol y la eterificación del dianhidrohexitol.

Además, dado que la reacción de eterificación de dianhidrohexitales (p. ej., isosorbida) es una reacción consecutiva que lleva a la obtención de éteres monoalquílicos (p. ej., éteres monometílicos o éteres monoetilílicos) A y B, y éteres dialquílicos (p. ej., éter dimetilico o éteres dietílicos de la isosorbida), pareció favorable, de acuerdo con una realización particular de la invención, instalar un bucle para reciclar los productos de reacción con el fin de favorecer la obtención de los productos finales, a saber, los dialquiloxidianhidrohexitales (p. ej., isosorbida dimetilica).

▪ *Aplicaciones*

El método de acuerdo con la invención es un proceso industrial que puede ser utilizado por los productores de hexitales tales como sorbitol o de anhidrohexitol tal como isosorbida.

- 5 Este proceso da como resultado una composición basada en dialquinoxidihidrohexitales (p. ej., éteres de la isosorbida tales como el éter dimetilico o el éter dietílico). Estos productos tienen aplicaciones, en particular, como agentes fundentes para asfaltos, como disolvente o en composiciones farmacéuticas o cosméticas.

Otros detalles de la invención se apreciarán más claramente teniendo en cuenta los ejemplos que se presentan a continuación a modo ilustrativo.

EJEMPLOS

10 **1. Dispositivo**

1.1 Fase líquida

El reactor utilizado es un autoclave dotado de un agitador magnético. Se introducen los reactivos líquidos, el alcohol, a continuación la isosorbida y finalmente el catalizador sólido. Se genera una atmósfera inerte en el autoclave con 20 bar de argón. Se somete a la temperatura de reacción mediante calefactores de resistencia eléctrica.

15 1.2 Fase gaseosa – modo continuo

Este dispositivo, que se muestra en la figura adjunta 1, comprende:

1. un horno de vaporización
2. un horno de reacción en la extensión del horno de vaporización 1
3. una entrada (conducto y bomba) para mezclar los reactivos
- 20 4. una alimentación de nitrógeno para crear una atmósfera inerte en las camisas del horno de vaporización 1 y el horno de reacción 2
5. una bobina en el horno de vaporización 1
6. una cámara de reacción situada en el horno de reacción 2 y que contiene el catalizador 6
7. un condensador en una posición posterior al horno de reacción 2
- 25 8. un baño de refrigeración asociado con el condensador 7
9. y un conducto de salida para la isosorbida O-metilada.

2. Reactivos

La isosorbida (ROQUETTE FRERES) se almacena en la nevera en atmósfera inerte. El metanol y el etanol se obtienen del proveedor Aldrich.

30 **3. Técnicas de caracterización utilizadas**

El análisis de los productos de reacción se lleva a cabo mediante cromatografía de fase gaseosa dotada de una columna DB1 30 m x 0,32 mm, tras una sililación con BSTFA (*N,O*-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida)).

Ejemplo 1: O-metilación de isosorbida con metanol en presencia de una sal ácida potásica del ácido 12-tungstosfórico: $K_2HPW_{12}O_{40}$ en un reactor por lotes, fase líquida.

- 35 Se introdujeron las siguientes cantidades en el autoclave: catalizador = 2 g, isosorbida = 36 g, relación molar de MeOH/isosorbida = 5. El catalizador es la sal ácida de cesio del ácido 12-tungstosfórico: $K_2HPW_{12}O_{40}$.

Al inicio de la reacción, la atmósfera en el autoclave consiste en 20 bar de Ar.

La mezcla de reacción se somete a dos temperaturas diferentes: 180 °C o 200 °C. El tiempo de reacción es de 6 h.

Al final de la reacción, el medio de reacción se enfría mediante un baño de hielo.

- 40 Los productos de reacción líquidos se separan del medio de reacción y se analizan mediante cromatografía de gases. La selectividad y la conversión de isosorbida se calculan en % molar (*estandarización respecto a 100% molar de las conversiones y la selectividad para los derivados de isosorbida*).

Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Conversión y selectividad de la reacción de eterificación de isosorbida con metanol catalizada por $K_2HPW_{12}O_{40}$ en un reactor por lotes, en fase líquida. Efecto de la temperatura de reacción.

T (°C)	Conversión de isosorbida (%)	Selectividad (% molar)		
		DMI	MMI B	MMI A
180	26	7	46	35
200	34	9	35	37

- 5 Se observa la formación de los compuestos monometilados A y B (MMI A y MMI B) y de isosorbida dimetílica (DMI) a 180 °C y 200 °C con el catalizador $K_2HPW_{12}O_{40}$. Sin embargo, la selectividad por DMI es baja, en particular inferior a un 10%.

En la fase líquida, las mezclas de reacción obtenidas a ambas temperaturas 180 y 200 °C están muy coloreadas.

La coloración se intensifica con el incremento de la temperatura de reacción.

- 10 **Ejemplo 2: O-metilación de isosorbida con metanol catalizada por una sal ácida potásica del ácido 12-tungstofosfórico: $K_2HPW_{12}O_{40}$ en un reactor continuo, en fase gaseosa.**

La reacción se lleva a cabo en el dispositivo de la figura 1.

Se adoptó el siguiente protocolo experimental:

- muestreo del condensado después de una hora (1 h) y cuatro horas (4 h) de reacción,
- cese del bombeo de la mezcla de reacción después de cuatro horas de reacción.

- 15 Las condiciones experimentales fueron las siguientes:

Catalizador: $K_2HPW_{12}O_{40}$, $m_{cat.} = 2$ g

$D_{liq.} = 0,06$ mL.min⁻¹

$D_{N_2} = 8$ mL.min⁻¹

$P_{metanol} = 600$ torr

- 20 $P_{isosorbida} = 28$ torr

$T_{vaporización} = 225$ °C

$T_{reacción} = 225$ °C

Relación molar de metanol/isosorbida = 20

$ppH_{iso} (h^{-1}) = \text{flujo de masa de isosorbida (g.h}^{-1}) / \text{masa de catalizador (g)} = 0,26 h^{-1}$.

- 25 Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: O-metilación de isosorbida con metanol catalizada por $K_2HPW_{12}O_{40}$ en un reactor continuo, en fase gaseosa.

	$K_2HPW_{12}O_{40}$	
Muestreo (h de reacción)	1 h	4 h
Conv. de isosorbida (%)	57	32
Sel. de DMI (% molar)	62	60
Sel. de MMI B (% molar)	30	22
Sel. de MMI A (% molar)	8	18

MMI = isosorbida monometílica

Después de una hora de reacción, la conversión de isosorbida (conv. de isosorbida) es de un 57%, con formación predominante de DMI. La selectividad por DMI (Sel. de DMI) es de un 62%. Entre 1 h y 4 h, la actividad se estabiliza en un nivel de conversión de isosorbida de aproximadamente un 32%.

- 5 De este modo, se obtiene una conversión muy buena de isosorbida en DMI en fase gaseosa en comparación con la obtenida en fase líquida (ejemplo 1). Además, no se produjo coloración del medio de reacción en la reacción de fase gaseosa. Esto indica, en particular, la ausencia de degradación de los productos de reacción a pesar de una temperatura de reacción elevada.

Ejemplo 3: O-metilación de isosorbida con metanol catalizada por catalizadores ácidos sólidos que son zeolitas en un reactor continuo, en fase gaseosa, a temperatura elevada.

- 10 La reacción se lleva a cabo en el mismo dispositivo que el del ejemplo 2.

Se adoptó el siguiente protocolo experimental:

- muestreo del condensado después de una hora (1 h) y cuatro horas (4 h) de reacción,
- cese del bombeo de la mezcla de reacción después de cuatro horas de reacción, con mantenimiento del flujo de nitrógeno durante 30 minutos.

- 15 Las condiciones experimentales fueron las siguientes:

$$m_{\text{cat.}} = 2 \text{ g}$$

$$D_{\text{liq.}} = 0,06 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$$

$$D_{\text{N}_2} = 8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$$

$$P_{\text{metanol}} = 600 \text{ torr}$$

- 20 $P_{\text{isosorbida}} = 28 \text{ torr}$

$$T_{\text{vaporización}} = 225 \text{ }^{\circ}\text{C}$$

$$T_{\text{reacción}} = 205 \text{ }^{\circ}\text{C}$$

$$\text{Relación molar de metanol/isosorbida} = 20$$

$$\text{ppH}_{\text{iso}} (\text{h}^{-1}) = \text{flujo de masa de isosorbida (g} \cdot \text{h}^{-1}) / \text{masa de catalizador (g)} = 0,26 \text{ h}^{-1}.$$

- 25 Los resultados obtenidos después de 1 h y 4 h de reacción se muestran en las tablas 3 y 4, respectivamente.

Tabla 3: O-metilación de isosorbida con metanol catalizada por catalizadores ácidos sólidos que son zeolitas en un reactor continuo en fase gaseosa. Resultados después de 1 h de reacción.

Catalizadores	Conversión de isosorbida (%)	Selectividad (% molar)		
		DMI	MMI B	MMI A
Beta	78	34	54	12
ZSM5	76	33	54	13
MCM-22	51	9	73	18
USY	70	35	47	18

Las zeolitas catalizan la eterificación de la isosorbida con MeOH. La proporción de éter dimetilico que se forma por deshidratación intramolecular depende de la zeolita.

Tabla 4: O-metilación de isosorbida con metanol catalizada por catalizadores ácidos sólidos que son zeolitas en un reactor continuo en fase gaseosa. Resultados después de 4 h de reacción.

Catalizadores	Conversión de isosorbida (%)	Selectividad (% molar)		
		DMI	MMI B	MMI A
Beta	42	16	51	33
ZSM5	31	14	47	39
MCM-22	8	2	50	48
USY	35	28	43	37

Después de 4 h de reacción, los catalizadores ácidos que son zeolitas exhiben una actividad inferior, que viene acompañada de una reducción de la selectividad por la isosorbida dimetilica. A pesar de ello, la Solicitante ha intentado remediar estas desventajas incrementando el tiempo de residencia en el lecho catalítico (ejemplo 5) y/o utilizando catalizadores bifuncionales de metal-ácido.

Ejemplo 4: O-metilación de isosorbida con metanol catalizada por catalizadores ácidos sólidos que no son zeolitas en un reactor continuo en fase gaseosa a una temperatura elevada.

Se evalúan los siguientes catalizadores:

- zirconia tungstenizada: ZrW,
- zirconia sulfatada: ZrS,
- zirconia sulfetada dopada con Fe y Mn: ZMFS

La reacción se lleva a cabo en el dispositivo descrito en el ejemplo 2.

Se adoptó el siguiente protocolo experimental:

- muestreo del condensado después de 1 h y 4 h de reacción,
- cese del bombeo de la mezcla de reacción después de cuatro horas de reacción, con mantenimiento del flujo de nitrógeno durante 30 minutos.

Las condiciones experimentales son las mismas que las del ejemplo 3.

Los resultados obtenidos después de 1 h y 4 h de reacción se muestran en las tablas 5 y 6, respectivamente.

Tabla 5: O-metilación de isosorbida con metanol catalizada por los catalizadores ácidos sólidos ZrS, ZrW y ZMFS en un reactor continuo en fase gaseosa. Resultados después de 1 h de reacción.

Catalizadores	Conversión de isosorbida (%)	Selectividad (% molar)		
		DMI	MMI B	MMI A
ZrS	42	38	43	19
ZMFS	68	20	55	25
ZrW	63	37	42	21

Los catalizadores ácidos basados en Zr catalizan la eterificación de la isosorbida con MeOH para obtener éteres metílicos.

Tabla 6: O-metilación de isosorbida con metanol catalizada por los catalizadores ácidos sólidos ZrS, ZrW y ZMFS en un reactor continuo en fase gaseosa. Resultados después de 4 h de reacción.

Catalizadores	Conversión de isosorbida (%)	Selectividad (% molar)		
		DMI	MMI B	MMI A
ZrS	25	13	52	35
ZMFS	9	0	47	53
ZrW	38	11	52	37

Como en el caso de los catalizadores que son zeolitas, al parecer los catalizadores ácidos basados en zirconia exhiben desactivación durante su funcionamiento y esto también viene acompañado por una reducción de la selectividad para la isosorbida dimetilica.

Ejemplo 5: O-metilación de isosorbida con metanol catalizada por la zeolita H-ZSM5 en un reactor continuo en fase gaseosa a una temperatura elevada. Reciclaje de los productos.

Los productos de la eterificación de la isosorbida con metanol obtenidos al final de una reacción de 4 h llevada a cabo en las condiciones del ejemplo 3 se introducen en el reactor para llevar a cabo un nuevo ciclo de reacción en unas condiciones idénticas. Las condiciones de reacción son las mismas que las descritas en el ejemplo 3.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 7.

Tabla 7: Composición del medio de reacción después de un primer pase y a continuación un segundo pase (reciclaje de los productos) sobre el lecho catalítico.

	% molar			
	MMI B	MMI A	DMI	Isosorbida
1.º pase	25	13	6	56
2.º pase	32	14	19	35

El reciclaje de los productos de reacción sobre el lecho catalítico permite incrementar la conversión de la isosorbida y, en particular, la formación de DMI.

De este modo, la conversión se ve limitada únicamente por el tiempo de residencia en el reactor. Una primera mejora que se debe considerar consistiría en multiplicar el lecho catalítico con el fin de incrementar el tiempo de residencia de los reactivos en el lecho catalítico y de este modo incrementar el nivel de conversión. Desde el punto de vista industrial, sería cuestión de utilizar columnas con un mayor contenido de catalizador con el fin de obtener niveles de conversión más elevados, en particular casi cuantitativos.

Ejemplo 6: O-metilación de isosorbida con metanol catalizada por H-ZSM5, ZrS y ZrW, variación de la actividad catalítica con el tiempo.

Las condiciones experimentales son las siguientes:

$$m_{\text{cat.}} = 2 \text{ g}$$

$$P_{\text{isosorbida}} = 14 \text{ torr}$$

$$T_{\text{vaporización}} = 185 \text{ °C}$$

$$T_{\text{reacción}} = 200 \text{ °C}$$

$$\text{Relación molar de metanol/isosorbida} = 20$$

$$ppH_{\text{iso}} (\text{h}^{-1}) = 0,39 \text{ g de iso.g de cat}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}.$$

El tiempo de reacción es de 8 h, con muestreo cada 2 h.

Tabla 8: Variación de la conversión de isosorbida con el tiempo.

Catalizadores	Conversión de isosorbida (%)			
	2 h	4 h	6 h	8 h
ZrS	61	30	13	5
ZSM5	53	30	21	17
ZrW	25	13	1	0

Independientemente del catalizador, la actividad disminuye con el tiempo de reacción. A pesar de ello, ZSM5 exhibe una actividad significativamente mayor que ZrS y ZrW. Además, la actividad de ZSM5 se estabiliza alrededor de una conversión de isosorbida de un 20% después de 6 h de reacción.

5 **Ejemplo 7: O-metilación de isosorbida con metanol catalizada por un catalizador bifuncional de metal-ácido: Pt dispersado en H-ZSM5 en presencia de hidrógeno.**

El catalizador bifuncional se prepara mediante impregnación por humedad incipiente de Pt al 1% en peso sobre H-ZSM-5.

Las condiciones de reacción son las mismas que las del ejemplo 6.

10 Los resultados se muestran en la tabla 9.

Tabla 9: O-metilación de isosorbida con metanol catalizada por Pt/H-ZSM-5 en presencia de hidrógeno.

% molar	Conversión de isosorbida (%)			
	2 h	4 h	6 h	8 h
Conversión	83	72	61	55
Sel. de DMI	32	27	21	18
Sel. de MMI B	59	54	50	49
Sel. de MMI A	9	19	29	33

15 En comparación con el catalizador ácido monofuncional H-ZSM-5 (ejemplo 6), la adición de Pt al catalizador H-ZSM-5, acoplada con la presencia de H₂ en la corriente permite limitar la tasa de desactivación del catalizador con el tiempo a la vez que se limita la reducción de la selectividad para DMI. Además, es probable que la optimización del equilibrio de la función ácida/función metálica del catalizador, así como también la optimización de p_{H_2O} , puedan permitir limitar la desactivación y estabilizar la actividad.

Ejemplo 8: O-etilación de isosorbida con etanol en fase gaseosa catalizada por H-ZSM-5.

Las condiciones de reacción son las mismas que las del ejemplo 3. La relación molar de etanol/isosorbida es de 20.

Los resultados se muestran en la tabla 10.

20 **Tabla 10:** O-etilación de isosorbida con etanol catalizada por Pt/H-ZSM-5 en presencia de hidrógeno.

Tiempo	Conversión de isosorbida (%)	Selectividad (% molar)		
		DEI	MEI B	MEI A
0 h – 1 h	47	23	55	22
1 h – 4 h	40	15	57	28

25 La O-etilación de isosorbida con etanol se puede llevar a cabo en un reactor continuo en fase gaseosa a una temperatura elevada en presencia del catalizador H-ZSM5. Los resultados obtenidos después de una hora demuestran la formación de isosorbida dietílica (DEI) y de compuestos monoetilados. Se observa una reducción de la actividad y la selectividad para DEI con el tiempo. A pesar de ello, la desactivación es menos pronunciada que en presencia de MeOH.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una composición basada en dialquiloxidianhidrohexitoles mediante la eterificación de 1,4:3,6-dianhidrohexitoles con al menos un agente O-alkilante, en presencia de un catalizador sólido, y caracterizado por que el agente de eterificación se selecciona del grupo que comprende:

- 5
- alcoholes;
 - y sus mezclas.

2. El método según se reivindica en la reivindicación 1, caracterizado por que la eterificación se lleva a cabo al menos parcialmente en fase gaseosa.

10 3. El método según se reivindica en la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que el catalizador se selecciona del grupo que comprende:

- sales de heteropoliácidos o polioxometalatos de fórmula general:



donde

- 15
- X representa un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por los siguientes elementos: P, Si, Ge, B y As,
 - M representa un elemento metálico periférico seleccionado del grupo constituido por W, Mo y V,
 - j es el número de heteroátomos y representa 1 o 2,
 - k es el número de átomos de hidrógeno y está comprendido entre 0,5 y 10,
 - m es el número de átomos metálicos periféricos W, Mo y V, y está comprendido entre 1 y 18,
 - 20 - n es el número de átomos de oxígeno y está comprendido entre 2 y 62,
 - y es el número de moléculas de agua de hidratación y está comprendido entre 0 y 40;
 - y sus mezclas;
 - sales de metales alcalinos Cs^+ , K^+ , Rb^+ y sales de amonio NH_4^+ y sus mezclas,
 - 25 - catalizadores ácidos basados en óxido de zirconio modificado con aniones oxo de tipo sulfato o tungstato, a los que se hace referencia como ZrS o ZrW, que contienen posiblemente metales de transición tales como Fe, Mn y sus mezclas;
 - zeolitas;
 - arcillas ácidas de tipo montmorillonita, fosfatos, carbones funcionalizados y sus mezclas;
 - y sus mezclas.

30 4. El método según se reivindica en la reivindicación 3, caracterizado por que, para el catalizador, las sales de los heteropoliácidos de fórmula general (I) se seleccionan del grupo que comprende:

- $H_3PW_{12}O_{40} \cdot 21H_2O$,
- $H_4SiW_{12}O_{40} \cdot 24H_2O$,
- $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$,
- 35 - $H_5BW_{12}O_{40} \cdot 30H_2O$,
- $H_5PW_{10}V_2O_{40} \cdot yH_2O$,
- $H_3PMo_{12}O_{40} \cdot 28H_2O$,
- $H_4SiMo_{12}O_{40} \cdot 13H_2O$,
- $H_3PMo_6V_6O_{40} \cdot yH_2O$,
- 40 - $H_5PMo_{10}V_2O_{40} \cdot yH_2O$,

- y sus mezclas.

5. El método según se reivindica en al menos una de las reivindicaciones previas, caracterizado por que el catalizador está soportado.

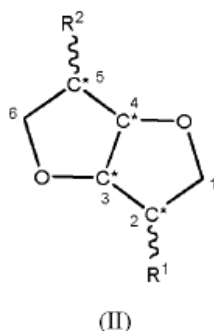
5 6. El método según se reivindica en al menos una de las reivindicaciones previas, caracterizado por que el catalizador comprende un metal noble,

y por que la eterificación se lleva a cabo al menos parcialmente en una corriente de hidrógeno.

7. El método según se reivindica en al menos una de las reivindicaciones previas, caracterizado por que incluye una etapa de regeneración del catalizador sólido.

8. El método según se reivindica en al menos una de las reivindicaciones previas, caracterizado

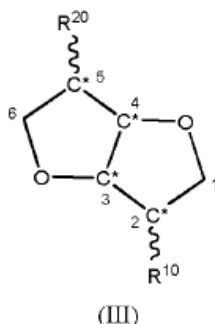
10 - por que los dianhidrohexitoles comprenden un derivado de 1,4:3,6-dianhidrohexitol de fórmula II:



donde:

R^1 y R^2 es un radical $-OR^3$, siendo los radicales R^3 idénticos o diferentes y correspondiendo cada uno a H o un alquilo,

15 - y por que los dialquiloxidianhidrohexitoles comprenden un derivado de 1,4:3,6-dianhidrohexitol de fórmula III:



donde:

20 R^{10} y R^{20} es un radical $-OR^{30}$, siendo los radicales R^{30} idénticos o diferentes y correspondiendo cada uno a un alquilo.

9. El método según se reivindica en al menos una de las reivindicaciones previas, caracterizado por que la relación molar de [agente alquilante/dianhidrohexitol] es inferior o igual a 30.

10. El método según se reivindica en al menos una de las reivindicaciones previas, caracterizado por que:

25 1. en una primera etapa, el o los 1,4:3,6-dianhidrohexitoles se vaporizan a una temperatura T_1 (en $^{\circ}C$) superior o igual a 170;

2. en una segunda etapa, se lleva a cabo la eterificación con el agente alquilante a una temperatura T_2 (en $^{\circ}C$) superior o igual a T_1 .

11. El método según se reivindica en al menos una de las reivindicaciones previas, caracterizado por que el o los 1,4:3,6-dianhidrohexitales de partida se encuentran fundidos, en solución y/o derivan directamente de la síntesis del o los 1,4:3,6-dianhidrohexitales a partir de uno o más hexitales.

5 12. El método según se reivindica en al menos una de las reivindicaciones previas, caracterizado por que, como producto o productos de partida, se utiliza(n) uno o más hexitales, y por que la deshidratación del o de los hexitales está catalizada por el catalizador en una única etapa que combina la deshidratación del o de los hexitales para obtener el o los 1,4:3,6-dianhidrohexitales y la eterificación del o de los 1,4:3,6-dianhidrohexitales.

13. El método según se reivindica en al menos una de las reivindicaciones previas, caracterizado por que se implementa de acuerdo con un modo continuo o semicontinuo.

10

