

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 982**

51 Int. Cl.:

C07C 67/08 (2006.01)

C07C 69/14 (2006.01)

B01D 15/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.05.2014 PCT/US2014/036605**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014 WO14179709**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2014 E 14727342 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2991965**

54 Título: **Procedimiento para reacciones limitadas por el equilibrio**

30 Prioridad:

03.05.2013 US 201361819276 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.10.2017

73 Titular/es:

**DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC (50.0%)
2040 Dow Center
Midland, MI 48674, US y
GEORGIA TECH RESEARCH CORPORATION
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**KAWAJIRI, YOSHIAKI;
BOMMARIUS, ANDREAS S.;
FRANK, TIMOTHY C.;
DONALDSON, MEGAN E.;
OH, JUNGMIN y
AGRAWAL, GAURAV**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 636 982 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

Procedimiento para reacciones limitadas por el equilibrio

Campo de la Descripción

5 La presente descripción se refiere generalmente a un proceso para reacciones limitadas por el equilibrio que producen agua como producto de reacción.

Antecedentes

La esterificación es una reacción en la que un alcohol y un ácido forman un éster como producto de reacción. Específicamente, durante una reacción de esterificación el alcohol y el ácido reaccionan para formar el éster y el agua.

10 El documento CN-A-1.515.537 describe un método para sintetizar acetato de éter metílico de propilenglicol a partir de éter metílico de propilenglicol y ácido acético como materia prima, en presencia de un catalizador ácido y un agente de deshidratación azeotrópico.

15 El artículo titulado "Chromatographic Reactors: Esterification of glycerol with acetic acid using acidic polymeric resins" de Industrial and Engineering Chemistry Research, vol. 42, no. 25, 1 de diciembre de 2003, páginas 6536 a 6544 describe el uso de un reactor cromatográfico reactivo en la esterificación de glicerol con ácido acético.

El artículo titulado "Continuous reactive chromatography" de Chemical Engineering Science, Oxford, GB, vol. 56, no. 2, 1 de enero de 2001, páginas 269 a 291 describe el uso de la cromatografía reactiva continua como un método para llevar a cabo reacciones de equilibrio, especialmente en la preparación de acetato de metilo a partir de ácido acético y metanol.

20 Un procedimiento para llevar a cabo una reacción de esterificación es la destilación reactiva. En muchas aplicaciones se utiliza la destilación reactiva, que consigue la separación del producto deseado mientras se lleva a cabo la reacción en la misma unidad. Sin embargo, tales métodos se basan en las diferencias del punto de ebullición, y pueden no ser aplicables para compuestos térmicamente sensibles. Como tal, existe una necesidad en la técnica de un proceso de reacción de esterificación que sea útil para la reacción y subsiguiente separación de
25 compuestos térmicamente sensibles.

Sumario

La presente descripción proporciona un procedimiento para llevar a cabo una variedad de reacciones químicas limitadas por el equilibrio que producen agua como producto de reacción. Específicamente, la presente descripción proporciona un proceso de una reacción limitada por el equilibrio que utiliza una unidad de cromatografía reactiva (RCU) para mejorar la eficacia de las reacciones limitadas por el equilibrio, donde la reacción limitada por el
30 equilibrio es una reacción reversible que tiene un valor de conversión de equilibrio (x_e) Durante una temperatura predeterminada. Un ejemplo de tal proceso de reacción limitada por el equilibrio es hacer reaccionar el éter de glicol (GE) con el ácido carboxílico (CA) a la temperatura predeterminada para formar agua y éster de glicoléter (GEE). El proceso incluye el suministro de GE y CA a la RCU, donde uno de los CA está en un déficit estequiométrico relativo a GE o el GE está en un déficit estequiométrico relativo a CA. La RCU tiene un catalizador para la reacción a la
35 temperatura predeterminada y medios para separar una mezcla que incluye GEE y agua. Como se discute en este documento, separar esta mezcla produce un valor de conversión para la reacción limitada al equilibrio que es mayor que el valor de conversión de equilibrio para la temperatura predeterminada. Por tanto, la presente descripción ayuda a conseguir una conversión que es mayor que el valor de conversión de equilibrio separando y eliminando los
40 productos de reacción, impulsando de este modo la conversión de los reactivos.

Por ejemplo, cuando el CA está en déficit estequiométrico con respecto a GE, el CA reacciona en presencia del catalizador en la RCU para formar una mezcla que incluye GEE, GE, CA residual sin reaccionar y agua (por ejemplo, a través de una reacción de esterificación). Cuando GE está en déficit estequiométrico con relación a CA, GE
45 reacciona en presencia del catalizador en la RCU para formar una mezcla que incluye GEE, CA, GE sin reaccionar residual y agua (por ejemplo, a través de una reacción de esterificación). Un refinado se separa de la mezcla utilizando el medio de separación de la RCU, donde el refinado contiene al menos el GEE. Un extracto también se separa de la mezcla utilizando el medio de separación de la RCU, donde el extracto contiene al menos el agua.

Cuando CA está en déficit estequiométrico con respecto a GE, GE actúa como un eluyente tanto para el refinado como para el extracto de la RCU. Adicionalmente, el CA residual sin reaccionar puede eluirse desde la RCU en el extracto o en la corriente de refinado. Es preferible operar la RCU de tal manera que separe el AC residual sin reaccionar en la corriente de extracto para facilitar la separación aguas abajo. Por lo tanto, el refinado incluye tanto GEE como GE, y el extracto incluye el agua, el CA residual sin reaccionar y GE. El refinado se separa de la mezcla en una fracción de GEE y una fracción de reciclado, donde la fracción de reciclado contiene el GE y un corte del GEE. La fracción de reciclado se devuelve a la RCU para permitir que GE reaccione con el CA. El extracto también
55 puede separarse de la mezcla en por lo menos una fracción de GE/CA sin reaccionar residual (que contiene tanto

GE como CA residual sin reaccionar) y una fracción GE/agua. La fracción de GE/CA sin reaccionar residual se puede devolver a la RCU para permitir que el GE y el CA residual sin reaccionar sean reciclados.

5 Cuando el GE está en déficit estequiométrico con respecto a CA, el CA actúa como eluyente tanto para el refinado como para el extracto de la RCU. Adicionalmente, GE residual que no ha reaccionado puede eluirse desde la RCU tanto en el extracto como en la corriente de refinado. Es preferible operar la RCU de tal manera, como se describe en la presente memoria, para separar el GE residual que no ha reaccionado en la corriente de extracto para facilitar la separación aguas abajo. Por lo tanto, el refinado incluye tanto el GEE como el CA, y el extracto incluye el agua, el GE residual que no ha reaccionado y el CA. El refinado se separa de la mezcla en una fracción de GEE y una fracción de reciclado, donde la fracción de reciclado contiene CA y un corte del GEE. La fracción de reciclado se devuelve a la RCU para permitir que el CA reaccione con el GE. El extracto también se puede separar de la mezcla en, por lo menos, una fracción de CA/GE sin reaccionar residual (que contiene CA y GE residual sin reaccionar) y una fracción CA/agua. La fracción CA/fracción residual sin reaccionar de GE se puede devolver a la RCU para permitir que el CA y el GE sin reaccionar residual sean reciclados.

15 La RCU puede ser operada de tal manera que una conversión de una sola pasada del CA en déficit estequiométrico o GE en déficit estequiométrico pueda ser del 70 por ciento (%) al 99%. Dado que esta conversión es inferior al 100%, habrá CA residual sin reaccionar o GE residual sin reaccionar en la mezcla. Tras la separación, el extracto incluye el CA residual sin reaccionar o el GE residual que no ha reaccionado. Devolviendo el CA residual sin reaccionar o el GE sin reaccionar residual a la RCU, se puede conseguir una conversión global más alta de CA y GE. Tal conversión global para CA y GE puede aproximarse al 100% de conversión global.

20 El procedimiento de cualquiera de los proporcionados en este documento incluye la situación en la que la RCU es una unidad de lecho de movimiento simulado.

El procedimiento de cualquiera de los proporcionados en este documento incluye la situación en la que la reacción es una reacción de esterificación.

25 Las realizaciones de la presente descripción incluyen hacer reaccionar el CA en déficit estequiométrico con respecto al GE hasta su extinción con el catalizador en la RCU, o hacer reaccionar el GE en déficit estequiométrico con respecto al CA hasta su extinción con el catalizador en la RCU. Entre otras configuraciones, la RCU es una unidad de lecho móvil simulado. Las realizaciones de la presente descripción se pueden usar para reacciones químicas limitadas por el equilibrio que producen agua como producto de reacción, tales como condensaciones de aldol, reacciones de esterificación, formación de anhídridos y reacciones de amidación.

30 **Breve descripción de las figuras**

La Fig. 1 ilustra la conversión de éter de glicol durante una reacción de esterificación (Ej. 1).

Descripción detallada

35 La presente descripción proporciona un procedimiento para llevar a cabo reacciones químicas limitadas por el equilibrio a una temperatura predeterminada que puede evitar los problemas encontrados con procesos basados en destilación reactiva (por ejemplo, el uso de altas temperaturas o la presencia de azeótropo para separar los productos de reacción). El procedimiento de la presente descripción utiliza cromatografía reactiva tanto para la reacción química limitada al equilibrio como para la separación de los productos, lo que permite temperaturas de reacción y separación que no deben dañar los productos de reacción, al mismo tiempo que permiten la separación continua y la eliminación de los productos de reacción. El uso de la cromatografía reactiva también debe servir para mejorar la eficacia de las reacciones limitadas al equilibrio discutidas en la presente memoria mejorando la conversión de la reacción más allá del límite de equilibrio, proporcionando rendimientos mejorados y una purificación simplificada aguas abajo de los productos de reacción.

45 Como se usa en el presente documento, una "constante de equilibrio" es un valor que expresa la relación entre productos y reactivos de una reacción reversible en equilibrio a una temperatura dada con respecto a una unidad específica.

Como se usa en el presente documento, una "conversión de equilibrio" es la conversión más alta (X_e) que se puede conseguir en una reacción reversible a una temperatura dada (por ejemplo, una temperatura de reacción isotérmica) para un sistema de volumen constante.

50 El procedimiento de la presente descripción usa una unidad de cromatografía reactiva (RCU) para reacciones químicas limitadas por el equilibrio a una temperatura predeterminada de un éter de glicol (GE) y ácido carboxílico (CA) para formar una mezcla que incluye agua y éster de glicoléter (GEE). La reacción limitada por el equilibrio es una reacción reversible que tiene un valor de conversión de equilibrio (X_e) para la temperatura predeterminada. Como se discute en este documento, la RCU permite la reacción de GE y CA y la separación del agua y los productos GEE para impulsar la conversión de esta reacción limitada por el equilibrio. Como se proporciona en este documento, separar el agua y los productos GEE produce un valor de conversión para la reacción limitada por el equilibrio que es mayor que el valor de conversión de equilibrio para la temperatura predeterminada. Por tanto, la

presente descripción ayuda a conseguir una conversión que es mayor que el valor de conversión de equilibrio separando y eliminando los productos de reacción, impulsando de este modo la conversión de los reactivos. Además de la RCU, se usan procesos de destilación en el procedimiento de la presente descripción para el reciclado de la fase móvil y purificación adicional de los productos de reacción (por ejemplo, el producto de éster). Como resultado, combinar la RCU con el procedimiento de destilación permite la recuperación de un producto más purificado y el reciclado de la fase móvil de una manera más eficiente.

El procedimiento de la presente descripción incluye suministrar a la RCU el GE y el CA. La RCU tiene un catalizador para los medios de reacción y separación para separar la mezcla que incluye GEE y productos de agua en uno de los dos flujos: un refinado y un extracto. El CA reacciona con el GE en la RCU para formar la mezcla que incluye GEE y agua. El refinado contiene al menos GEE, mientras que el extracto contiene al menos el agua.

En una realización, el suministro de GE y CA a la RCU incluye el suministro de CA en un déficit estequiométrico relativo a GE a la RCU. El CA, en déficit estequiométrico relativo a GE, reacciona en presencia del catalizador en la RCU para formar la mezcla que incluye GEE y agua. Como el CA que se suministra a la RCU está en déficit estequiométrico con respecto a GE, el GE suministrado a la RCU está en exceso estequiométrico con respecto al CA. Debido a este exceso estequiométrico, el GE además de ser un reactivo en la reacción también actúa como eluyente (es el solvente de elución de cromatografía) para el extracto y el refinado de la RCU. Del mismo modo, debido a que el CA suministrado a la RCU está en déficit estequiométrico con respecto a GE, el CA en la RCU puede alcanzar un valor de conversión para la reacción limitada por el equilibrio que es mayor que el valor de conversión de equilibrio para la temperatura predeterminada en presencia del catalizador en la RCU para formar la mezcla que incluye el GEE y el agua a través de la reacción química limitada por el equilibrio. En una realización, el CA en la RCU puede reaccionar hasta la extinción si así se desea.

En otra realización, el suministro de GE y CA a la RCU incluye suministrar GE en un déficit estequiométrico relativo a CA a la RCU. El GE, en el déficit estequiométrico relativo a CA, reacciona en presencia del catalizador en la RCU para formar la mezcla que incluye GEE y agua. Como el GE que se suministra a la RCU está en un déficit estequiométrico con respecto al CA, el CA suministrado a la RCU está en un exceso estequiométrico con respecto a GE. Debido a este exceso estequiométrico, el CA además de ser un reaccionante en la reacción también actúa como eluyente (es el solvente de elución de la cromatografía) para el extracto y el refinado de la RCU. Del mismo modo, debido a que el GE suministrado a la RCU está en el déficit estequiométrico relativo al CA, el GE en la RCU puede alcanzar un valor de conversión para la reacción limitada por el equilibrio que es mayor que el valor de conversión de equilibrio para la temperatura predeterminada en presencia del catalizador en la RCU para formar la mezcla que incluye el GEE y el agua a través de la reacción química limitada por el equilibrio. En una realización, el GE en la RCU puede reaccionar hasta la extinción si así se desea.

El procedimiento de la presente descripción utiliza la RCU como recipiente de reacción y unidad de cromatografía. La RCU permite la reacción simultánea de reactivos y la separación de productos para reacciones reversibles (por ejemplo, una reacción de esterificación) para obtener un rendimiento mejorado. Ejemplos de RCUs incluyen una o más columnas cromatográficas rellenas con un catalizador para la reacción de esterificación y un medio de separación para los productos de reacción. Tanto el catalizador como los medios de separación pueden estar presentes en la RCU como una fase estacionaria. Los diferentes productos de reacción pueden tener diferentes afinidades con la fase estacionaria lo que conduce a diferentes velocidades de migración a través de la RCU. Esto conduce a la separación de los productos de reacción, a la supresión de las reacciones hacia atrás y a proporcionar una alta conversión a la salida de la RCU.

Un ejemplo de la RCU adecuada para la presente descripción es una unidad de lecho móvil simulado (SMB). La unidad SMB proporciona una operación continua y contra corriente que combina la reacción química y la separación dentro de un solo aparato. La unidad SMB emplea múltiples columnas de lecho fijo (o secciones de columnas), donde cada columna de lecho fijo contiene un catalizador para la reacción de acilación y medios de separación para separar el agua y los productos de reacción GEE. Diferentes reacciones de esterificación pueden requerir diferentes números y configuraciones de las múltiples columnas de lecho fijo. Por ejemplo, se pueden usar de 4 a 24 columnas de lecho fijo para formar una unidad SMB para las reacciones de esterificación de la presente descripción. Las entradas y salidas principales de la unidad SMB son la alimentación, el extracto y el refinado, donde cada columna de lecho fijo incluye una corriente de entrada y una corriente de salida. Cada corriente fluye dentro o fuera de la columna de lecho fijo de la unidad SMB en ubicaciones individuales y a un caudal particular que se controla independientemente.

Durante el proceso, la unidad SMB cambia las corrientes de entrada y las corrientes de salida de líquidos de una columna a otra (o entre secciones de columna) para aproximarse al rendimiento teórico de un flujo sólido-líquido a contracorriente verdadero. La conmutación de las corrientes de entrada y de las corrientes de salida de una columna a otra puede llevarse a cabo utilizando válvulas (por ejemplo, válvulas rotativas o una red de válvulas de dos posiciones o múltiples posiciones) que trabajan conjuntamente con las líneas de entrada y salida de múltiples columnas de lecho fijo. El dispositivo de dirección del fluido lleva a cabo el movimiento de las ubicaciones de las corrientes de entrada y salida dirigiendo las corrientes a las líneas de entrada o salida apropiadas de las múltiples columnas de lecho fijo. Los caudales de líquido de las corrientes de alimentación y los tiempos de paso para las

válvulas de la unidad SMB se controlan de manera que los productos de reacción de elución lenta y rápida se muevan en direcciones opuestas con respecto al movimiento o conmutación de los orificios de entrada y salida.

Las columnas de lecho fijo de la unidad SMB están configuradas para proporcionar cuatro zonas para proporcionar la reacción de esterificación y para separar los productos de reacción de la mezcla en dos fracciones: el extracto, que incluye la fracción de elución lenta y el refinado, que incluye la fracción de elución rápida. Las cuatro zonas de la unidad SMB realizan cada una una función diferente. La zona I contiene columnas de lecho fijo entre la entrada del eluyente (por ejemplo, el GE o el CA) y la salida del extracto; la zona II contiene columnas de lecho fijo entre la salida del extracto y la entrada de alimentación (por ejemplo, el CA o GE o la mezcla); la zona III contiene columnas de lecho fijo entre la entrada de alimentación (por ejemplo, el CA o el GE) y la salida de refinado; y la Zona IV contiene columnas de lecho fijo entre la salida del refinado y la entrada del eluyente (por ejemplo, el GE o el CA). Dentro de la unidad SMB, las zonas II y III sirven para permitir que los componentes rápidos y lentos se alejen más, mientras que las zonas I y IV sirven para evitar que los componentes lentos caigan demasiado atrás y los componentes rápidos se muevan demasiado hacia adelante, respectivamente.

Como se discute en este documento, las columnas de lecho fijo de la unidad SMB tienen un catalizador para la reacción de esterificación y medios de separación para separar el agua y el GEE. El catalizador y los medios de separación se pueden proporcionar en una estructura o pueden proporcionarse en estructuras separadas en las columnas de lecho fijo de la unidad SMB. Los medios de separación utilizados en las columnas de lecho fijo de la RCU pueden seleccionarse de modo que los componentes de reacción (por ejemplo, el GE y el CA) sean menos fuertemente adsorbidos, mientras que los coproductos de reacción (por ejemplo, el agua) son más fuertemente adsorbidos, llevándolos de este modo a contracorriente con el movimiento simulado de los sólidos. Esto permite que el componente de reacción menos polar, p. ej. el GEE, sea eliminado de la unidad SMB en la corriente de refinado, mientras que el componente de reacción más polar, por ejemplo, el agua, se retira de la unidad SMB en la corriente de extracto.

El procedimiento de la presente descripción es para reacciones químicas limitadas por el equilibrio a una temperatura predeterminada que producen agua, y no para reacciones químicas limitadas por el equilibrio que producen sólo productos de reacción no acuosos (por ejemplo, un alcohol). Ejemplos de tales reacciones incluyen, pero no se limitan a, condensaciones de aldol, reacciones de esterificación, formación de anhídrido y reacciones de amidación. Ejemplos de catalizadores para reacciones de condensación aldólica incluyen, pero no se limitan a, catalizadores ácidos, enzimáticos o metálicos, como son conocidos. Ejemplos de catalizadores para reacciones de esterificación incluyen, pero no se limitan a, resinas poliméricas ácidas, zeolitas, heteropolíácidos y catalizadores homogéneos, tales como el ácido sulfúrico [véase, por ejemplo, G. Busca, "Acid catalysts in industrial hydrocarbon chemistry", Chem. Rev., 107 (11) (2007), 5366-5410]. Ejemplos de catalizadores para reacciones de amidación incluyen, pero no se limitan a, catalizadores ácidos o metálicos, como son conocidos. Dependiendo de la composición de la alimentación, se pueden combinar varios catalizadores diferentes para llevar a cabo la función de catálisis.

El procedimiento de la presente descripción puede usar muchos tipos diferentes de catalizadores y medios de separación para llevar a cabo las reacciones y la separación. Puede utilizar un único sólido que puede actuar como catalizador y medio de separación, una combinación de uno o más catalizadores sólidos y medios de separación, o un catalizador homogéneo con uno o más medios de separación. Los medios de separación pueden ser materiales convencionales usados en procesos de tipo adsorción, incluyendo, pero sin limitación, resinas poliméricas, sílice, alúmina, tamices moleculares, carbón activado u otros medios de separación conocidos que pueden separar al menos uno de los productos de los productos de la reacción de acilación. Los sólidos preferidos son aquellos que pueden funcionar como catalizadores y medios de separación en un solo sólido, tales como las resinas de intercambio iónico de ácido fuerte. Éstas incluyen, pero no se limitan a, una resina de intercambio iónico sulfonada tal como Amberlyst™ 15, Amberlyst™ 70, DOWEX™, MONOSPHERE™ M-31 u otras resinas poliméricas de ácido fuerte comercialmente disponibles.

Diferentes reacciones y separaciones de productos pueden requerir diferentes catalizadores y combinaciones de medios de separación y/o diferentes relaciones de volumen de catalizador y medios de separación. Por ejemplo, el catalizador y los medios de separación pueden estar presentes en la unidad SMB en una relación en volumen (catalizador: medios de separación) que varía de 1:100 a 100:1. El catalizador y los medios de separación también pueden estar presentes en la unidad SMB en una variedad de configuraciones. Por ejemplo, cuando están presentes como estructuras separadas, el catalizador y los medios de separación pueden estar presentes como una mezcla homogénea en todas las columnas de lecho fijo de la unidad SMB. Alternativamente, el catalizador y los medios de separación pueden estar presentes en capas alternas de catalizador y medios de separación a lo largo de las columnas de lecho fijo de la unidad SMB. Los espesores y las posiciones relativas de las capas pueden depender de la reacción de acilación y de los productos que necesitan separarse.

Para el procedimiento de la presente descripción, el GE y el CA se suministran a la RCU (por ejemplo, la unidad SMB), donde la RCU tiene el catalizador para la reacción y medios de separación para separar el agua y el GEE. El proceso funciona de forma continua, siendo introducidos el GE y el CA, catalizándose la reacción y separando el GEE y los productos de agua de la mezcla en el refinado y el extracto, respectivamente.

Como se discute en la presente memoria, en una realización, el CA se suministra a la RCU con un déficit estequiométrico con relación a GE, el GE actúa como eluyente tanto en el refinado como en el extracto, mientras que el CA reacciona en la RCU. En una realización, el CA, en déficit estequiométrico con respecto a GE, reacciona hasta su extinción en la RCU.

- 5 Ejemplos adecuados de suministro del CA en déficit estequiométrico con respecto a GE para la reacción incluyen el suministro de una relación estequiométrica de CA a GE (CA:GE) en un intervalo de 1:1,1 a 1:10; en un intervalo de 1:1,5 a 1:5; o en un intervalo de 1:2 a 1:3.

También, tal como se ha expuesto en la presente memoria, en una realización, el GE se suministra a la RCU con un déficit estequiométrico con relación al CA, el CA actúa como eluyente tanto en el refinado como en el extracto, mientras que el GE reacciona en la RCU. En una realización, el GE en déficit estequiométrico con respecto a CA reacciona hasta su extinción en la RCU.

Ejemplos adecuados de suministro del GE en el déficit estequiométrico con relación al AC para la reacción incluyen el suministro de una relación estequiométrica de GE a CA (GE:CA) en un intervalo de 1:1,1 a 1:10; en un intervalo de 1:1,5 a 1:5; o en un intervalo de 1:2 a 1:3.

- 15 La alimentación introducida en la unidad SMB contiene al menos un GE y al menos un CA, donde la unidad SMB se hace funcionar a una presión y a una temperatura predeterminada adecuada para la reacción de esterificación. Las condiciones de funcionamiento dependerán del catalizador y del medio de separación utilizado en la unidad SMB. Las temperaturas predeterminadas para las reacciones de esterificación en la unidad SMB pueden ser de 0°C a 200°C. Las presiones de funcionamiento típicas para las reacciones de esterificación en la unidad SMB pueden ser de 101 KPa a 2000 KPa. Como puede apreciarse cualquier experto en la técnica, son posibles otras temperaturas y presiones predeterminadas dependiendo de la reacción de esterificación. Las condiciones operativas se pueden ajustar de modo que las corrientes de los reactivos (por ejemplo, GE y CA) estén en la fase líquida, y todos los componentes estén en la fase líquida.

20 El GE puede incluir, pero no se limita a, aquellos compuestos que incluyen un grupo hidroxilo libre adecuado para experimentar una reacción de esterificación. Ejemplos específicos de GE incluyen, pero no se limitan a éteres de glicol o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el GE tiene la fórmula:



donde R' es un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo arilo que tiene de 6 a 11 átomos de carbono; R'' es hidrógeno, metilo o etilo, y n es un número entero de 1 a 4.

- 30 El CA puede incluir, pero no se limitan a, aquellos seleccionados del grupo que consiste en ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido benzoico, ácido adípico o una combinación de los mismos. En una realización, el CA es ácido acético, mientras que el GE es 1-metoxi-2-propanol.

El procedimiento de la presente descripción se puede usar en condensaciones aldólicas, reacciones de esterificación, formación de anhídridos y reacciones de amidación.

- 35 Como se discute en este documento, los medios de separación de la RCU permiten separar de la mezcla el refinado y el extracto. El refinado contiene al menos el GEE, mientras que el extracto contiene al menos el agua. En la realización en la que se utiliza GE como eluyente, el refinado y el extracto también contienen GE (por ejemplo, el refinado incluye GEE y GE, y el extracto incluye agua y GE, donde el refinado es menos polar en relación con el extracto). Alternativamente, cuando se usa CA como eluyente, el refinado y el extracto también contienen CA (por ejemplo, el refinado incluye GEE y CA, y el extracto incluye agua y CA, donde el refinado es menos relevante para el extracto). Adicionalmente, el GE residual o CA sin reaccionar (dependiendo del reactivo limitante) pueden eluirse desde la RCU en el extracto o la corriente de refinado. Es preferible operar la RCU de tal manera que separe el GE o CA residual que no ha reaccionado en la corriente de extracto para facilitar la separación aguas abajo. Por ejemplo, los caudales en cada zona de la SMB (relacionados tanto con el tiempo de residencia para la reacción como con la separación), el caudal, la concentración y la temperatura pueden modificarse cada uno para conseguir una separación apropiada de las especies correctas en las corrientes deseadas. También es posible que los compuestos pesados indeseables puedan estar presentes en cualquiera de las corrientes de producto, donde los compuestos pesados estaban presentes en la alimentación o se produjeron como subproductos no deseados de la reacción (por ejemplo, la reacción de esterificación).

- 40 El refinado puede someterse a un proceso de separación para separar el refinado de la mezcla en una fracción GEE y una fracción de reciclado. Cuando se utiliza GE como eluyente, la fracción de reciclado contiene el GE y un corte del GEE. La fracción de reciclado se puede devolver a la RCU (por ejemplo, la unidad SMB), mientras que la fracción GEE se recoge como un producto. Cualquier compuesto pesado puede ser eliminado como fondo de la separación. La fracción de reciclado se puede devolver a la alimentación de la RCU. En una realización adicional, la fracción de reciclado puede retornarse a un lugar dentro de la RCU donde las composiciones molares de GE y GEE en la fracción de reciclado tienen valores similares a las concentraciones molares de GE y GEE en la RCU (por ejemplo, un punto de concentración similar en el ciclo de cromatografía de la unidad SMB).

En la realización en la que el CA es el eluyente, la fracción de reciclado contiene el CA y un corte del GEE. La fracción de reciclado se puede devolver a la RCU (por ejemplo, la unidad SMB), mientras que la fracción GEE se recoge como un producto. Cualquier compuesto pesado puede ser eliminado como fondo de la separación. La fracción de reciclado se puede devolver a la alimentación de la RCU. En una realización adicional, la fracción de reciclado se puede devolver a un lugar dentro de la RCU donde las composiciones molares de CA y GEE en la fracción de reciclado tienen valores similares a las concentraciones molares de CA y GEE en la RCU (por ejemplo, un punto de concentración similar en el ciclo de cromatografía de la unidad SMB).

Un proceso de separación adecuado para el refinado incluye, pero no se limita a, procesos de destilación, como son conocidos, que pueden formar la fracción GEE y una fracción de reciclado. Ejemplos de procesos de destilación adecuados incluyen procedimientos de destilación continua, incluyendo aquellos que utilizan una columna de pared divisoria (DWC). También son posibles otros procesos de separación.

El extracto también experimenta un proceso de separación. Por ejemplo, cuando se usa el GE como eluyente, el extracto se somete a un proceso de separación para separar de la mezcla el extracto en al menos una fracción GE/CA sin reaccionar residual y una fracción GE/agua. La fracción de GE/CA sin reaccionar residual contiene tanto GE como CA residual sin reaccionar (por ejemplo, CA que no reaccionó con GE). La fracción de GE/CA sin reaccionar residual puede devolverse a la alimentación de la RCU (por ejemplo, la unidad SMB), mientras que la fracción de GE/agua se retira del proceso.

En la otra realización, cuando se usa el CA como eluyente, el extracto se somete a un proceso de separación para separar de la mezcla el extracto en por lo menos una fracción CA/GE residual sin reaccionar y una fracción CA/agua. La fracción de CA/GE sin reaccionar residual contiene tanto GE como CA residual sin reaccionar (por ejemplo, CA que no reaccionó con GE). La fracción CA/GE residual sin reaccionar puede devolverse a la alimentación de la RCU (por ejemplo, la unidad SMB), mientras que la fracción CA/agua se retira del proceso.

Los procesos de separación adecuados para el extracto incluyen, pero no se limitan a, los discutidos en este documento para el refinado. La fracción GE/agua y/o la fracción CA/agua pueden formar una mezcla azeotrópica, que no puede separarse por destilación ordinaria. La separación de la fracción GE/agua o la fracción CA/agua puede requerir destilación azeotrópica homogénea, destilación por presión o un proceso de destilación azeotrópica heterogénea para separar el GE y el agua de la fracción GE/agua. Ejemplos de tales procedimientos de destilación azeotrópica se discuten en el Volumen 8 de la Enciclopedia Kirk-Othmer de Tecnología Química (5ª Edición, John Wiley & Sons), incorporado en este documento por referencia en su totalidad. Las opciones de separación alternativas incluyen la adsorción oscilante de presión de gas caliente con tamices moleculares de 0,3 nm (3Å).

Como se discute en este documento, el CA puede reaccionar por encima de la conversión limitada de equilibrio con GE o el GE puede reaccionar por encima de la conversión limitada por el equilibrio con el CA. Cuando el reactivo en déficit estequiométrico (por ejemplo, el CA o el GE) no reacciona todo en la RCU, éste emerge de la RCU. Como se ha indicado anteriormente, el reactivo que no ha reaccionado se separa preferiblemente en la corriente de extracto para facilitar el procesamiento posterior.

En una realización preferida, la RCU se hace funcionar de tal manera que permita una elevada conversión general del reactivo en el déficit estequiométrico (por ejemplo, el CA o el GE) sin requerir una única conversión alta (por ejemplo, una conversión de más del 90% del reactivo en el déficit estequiométrico (por ejemplo, el CA o el GE)) a través de la propia RCU. Al no intentar conseguir la conversión de una sola pasada más alta posible, sino más bien una conversión de una sola pasada que es menor que el valor más alto posible, el consumo global del reactivo en el exceso estequiométrico que actúa como disolvente de elución puede reducirse. Esto se puede conseguir a través de la estrategia descrita en el presente documento en la que la fracción de reciclado del refinado y la fracción de GE/CA sin reaccionar residual o la fracción de CA/GE sin reaccionar residual se devuelve a la RCU. Además, los caudales en cada zona del SMB (relacionados tanto con el tiempo de residencia para la reacción como con la separación), el caudal, la concentración, la temperatura se pueden modificar cada uno para conseguir una conversión de paso único deseada que sea inferior al valor más alto posible. El reactivo en el exceso estequiométrico que actúa como disolvente de elución se puede minimizar al mismo tiempo que se consigue una conversión global elevada proporcionando una recuperación económica y un reciclado del CA residual sin reaccionar o del GE residual sin reaccionar. Por ejemplo, la conversión óptima de una sola pasada puede variar de 70 a 99% de conversión del CA en déficit estequiométrico o GE en déficit estequiométrico para permitir requisitos reducidos de eluyente, al tiempo que se alcanzan conversiones globales altas que se aproximan al 100%.

El CA residual sin reaccionar o GE residual que no ha reaccionado puede recuperarse también como un tercer producto de la RCU. En una realización, este tercer producto de la RCU puede recuperarse de la RCU empleando un esquema de separación SMB de componentes múltiples. Ejemplos de tales esquemas para utilizar unidades SMB, como se analiza en este documento, para separar mezclas de reacción terciarias (por ejemplo, refinado, extracto y AC sin reaccionar) se pueden encontrar en "Comparison of various ternary simulated moving bed separation schemes by multi-objective optimization" (Agrawal y col., Journal of Chromatography A, 1238 (2012) 105-113).

5 Como puede apreciar cualquier experto en la técnica, la separación de la mezcla de producto en el refinado y el extracto en la RCU podría ser mejorada por el uso de un disolvente no reactivo, además del GE o CA de la fase móvil. Ejemplos de tales disolventes no reactivos pueden incluir, pero no se limitan a, una cetona. Este uso de un disolvente de fase móvil añadido sería opcional, pero podría ser útil para mejorar la capacidad de separación de la RCU para la presente descripción. Además, el procedimiento para hacer reaccionar GE y CA para formar la mezcla que comprende agua y el GEE suministrando a la RCU GE y CA puede incluir el uso del disolvente no reactivo como la fase móvil, donde el GE y CA se suministran en cantidades estequiométricas iguales.

Ejemplos

10 El ejemplo siguiente se da para ilustrar, pero no para limitar, el alcance de esta descripción. A menos que se indique lo contrario, todas las partes y porcentajes son en peso. A menos que se especifique lo contrario, todos los instrumentos y productos químicos utilizados están comercialmente disponibles.

Ejemplo 1 (Ej. 1):

15 El Ej. 1 es la esterificación reversible de 1-metoxi-2-propanol (Alfa Aesar, 99%) con ácido acético (AA, BDH, > 99%) usando el siguiente ensayo de cromatografía reactiva. Secar Amberlyst™ 15 (Sigma Aldrich, condición húmeda) a 66°C y tamiz para recoger sólo la porción de tamaño en menos de 707 µm de diámetro. Formar una suspensión con el Amberlyst™ 15 seco y 1-metoxi-2-propanol (Sigma Aldrich, ≥ 99,5%). Empacar dos columnas de acero inoxidable (Knauer, diámetro interno 0,8 centímetros, longitud 0,25 metros) con la suspensión Amberlyst™ 15. Establecer las columnas en una serie y proporcionar una bomba de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en una configuración básica de HPLC. Colocar las dos columnas en una estufa de columna a una temperatura de 110°C. Utilizar la bomba de HPLC para bombear el 1-metoxi-2-propanol como eluyente a través de las columnas a una velocidad de 0,5 mililitros/minuto (mL/min). Utilizando una válvula de contrapresión se consigue una presión en las columnas de 1034,2 kPa (150 libras por pulgada cuadrada de calibración (psig)). Entre la salida de la columna y el colector de fracciones se coloca un baño de hielo para enfriar la corriente por debajo de la temperatura de ebullición a 1 atmósfera. Añadir el ácido acético a las columnas a través de una válvula manual (inyector manual Rheodyne, RH-7725I), utilizando una bomba HPLC para añadir directamente un pulso rectangular de 0,5 mililitros (ml) sobre las columnas. Recoger el efluente de las columnas a un intervalo de tiempo constante y analizar mediante cromatografía de gases y titulación de Karl Fischer.

Ejemplo Comparativo A (Ej. Comp. A)

30 El Ej. Comp. A repite la reacción de esterificación del Ej. 1, pero hecho en una configuración por lotes. Para la configuración por lotes, se cargan 1,5 mL de tubos de ensayo Eppendorf con 0,13 gramos (g) de resina Amberlyst™ 15, 0,7 mL de PM y 0,7 mL de ácido acético. Colocar los tubos en un termomezclador donde la temperatura se controla de 40°C a 80°C y la velocidad de mezcla se establece en 800 rpm. Tomar muestras periódicamente y analizar por GC-FID.

35 La Fig. 1 ilustra que se logró la separación de los productos de reacción para el Ej. 1. La Fig. 1 ilustra también que, para el Ej. 1, la conversión del ácido acético superó el límite de equilibrio para lograr una conversión de aproximadamente 80 por ciento en peso (% en peso) en base a los productos de reacción (estimados a partir de cálculos usando la regla trapezoidal) formados durante 100 minutos. Esta es una mejora significativa del experimento por lotes del Ej. Comp. A, donde la Tabla 1 ilustra que sólo el 68% en peso (basado en los productos de reacción) de ácido acético se convierte después de 24 horas. Se cree que este resultado se debe al logro del equilibrio de la reacción para la reacción de esterificación.

Tabla 1

No.	Temperatura (°C)	Carga catalizador del $\pm 0,01$ (g)	PM			Ácido acético			PMA	Est. Tiempo de rxn
			Vol. Inicial. (mL)	Conc. Inicial. (M)	Conc. Final. (M)	Vol. Inicial. (mL)	Conc. Inicial. (M)	Conc. Final. (M)	Conc. Final. (M)	
1	40	0,13	0,7	5,11	1,57	0,7	8,73	5,82	2,95	24hr
2	50	0,13	0,7	5,11	1,62	0,7	8,73	5,73	3,05	24hr
3	60	0,13	0,7	5,11	1,60	0,7	8,73	5,80	3,21	24hr
4	70	0,13	0,7	5,11	1,67	0,7	8,73	5,79	3,08	24hr
5	80	0,13	0,7	5,11	1,62	0,7	8,73	5,73	3,05	20hr
PMA-propilenglicol metil éter acetato										

5 Como se discute en este documento, la cromatografía reactiva es un proceso que combina la reacción y la separación en una sola unidad que conduce a un mayor rendimiento del proceso y la productividad. Este proceso es especialmente ventajoso cuando la reacción está limitada en el equilibrio y la separación in situ del producto desplaza el equilibrio en la dirección del aumento de la conversión.

10 La aplicación de la cromatografía reactiva a la síntesis de un éster usando Amberlyst 15 como catalizador y adsorbente se proporciona en este documento. Entre los numerosos ésteres, es posible la producción de propilenglicol metil éter acetato (DOWANOL™ PMA), uno de los ésteres más comúnmente utilizados con una alta demanda industrial. El PMA es el segundo propilenglicol éter más utilizado con casi el 90% de su uso en recubrimientos superficiales. Es muy eficiente en la disolución de resinas utilizadas en pinturas, tintas, lacas y otros tipos de revestimientos de superficies tales como en revestimientos de automoción, arquitectónicos, bobinas metálicas y mantenimiento industrial. También se utiliza en productos domésticos tales como productos de limpieza, pinturas (incluyendo pinturas en aerosol), lacas, barnices y pesticidas. Sin embargo, no se ha realizado ningún estudio sobre cromatografía reactiva para la formación de PMA, ya sea mediante la esterificación de 1-metoxi-2-propanol (PM) con ácido acético como a través de la transesterificación de PM con acetato de etilo.

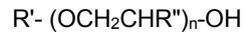
20 El desarrollo del proceso para un nuevo producto éster se proporciona en este documento. La dinámica de la reacción discontinua y la reacción de adsorción en lecho fijo se investigan realizando experimentos de reacción por lotes y ensayos de cromatografía de pulso. Los experimentos de reactor discontinuo agitado se llevaron a cabo a diversas temperaturas, velocidades de agitación, tamaños de partícula y cargas del catalizador, y relaciones molares de los reactivos. El equilibrio de la reacción y los parámetros cinéticos junto con su dependencia de la temperatura se determinaron ajustando el modelo a los datos experimentales. La medición de la constante de equilibrio de adsorción y los parámetros de reacción se realizaron mediante las pruebas de pulso utilizando una única columna cromatográfica. Dado que la resina actúa como adsorbente y catalizador, los experimentos se realizaron con mezclas no reactivas para obtener primero los parámetros de adsorción, y luego se inyectaron mezclas reactivas para obtener parámetros de reacción. Además del desarrollo del modelo, se demostró la viabilidad y eficiencia de la cromatografía reactiva en la que la conversión superó el equilibrio de reacción de la reacción discontinua.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un procedimiento para una reacción limitada por el equilibrio de éter de glicol (GE) y ácido carboxílico (CA) para formar una mezcla que comprende agua y éster de glicoléter (GEE), donde la reacción limitada por el equilibrio es una reacción reversible que tiene un valor de conversión de equilibrio (x_e) durante una temperatura predeterminada, comprendiendo el procedimiento:
- suministrar a una unidad de cromatografía reactiva (RCU) GE y CA y donde la RCU tiene un catalizador para la reacción y los medios para separar GEE y agua;
- hacer reaccionar a la temperatura predeterminada CA y GE en presencia del catalizador en la RCU para formar la mezcla que comprende GEE y agua; y
- 10 separar la mezcla del producto con el medio de separación en un refinado y extracto, donde la separación de la mezcla de productos produce un valor de conversión para la reacción limitada por el equilibrio que es mayor que el valor de conversión de equilibrio para la temperatura predeterminada.
- 15 **2.** El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el suministro de GE y CA a la RCU incluye el suministro de CA en déficit estequiométrico relativo a GE a la RCU, y en el que la reacción de CA incluye hacer reaccionar el CA en déficit estequiométrico con respecto a GE en presencia del catalizador en la RCU para formar la mezcla que comprende GEE y agua.
- 3.** El procedimiento de la reivindicación 2, en el que, al suministrar a la RCU con GE y CA, el GE actúa como eluyente tanto en el refinado como en el extracto.
- 20 **4.** El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el refinado incluye GEE y GE y el procedimiento comprende además:
- separar el refinado de la mezcla en una fracción de GEE y una fracción de reciclado, donde la fracción de reciclado contiene el GE y un corte del GEE; y
- devolver la fracción de reciclado a la RCU.
- 25 **5.** El procedimiento de la reivindicación 3, que comprende además separar el extracto de la mezcla en por lo menos una fracción de GE/CA residual sin reaccionar que contiene tanto GE como CA residual sin reaccionar y una fracción GE/agua; y
- devolver la fracción de GE/CA sin reaccionar residual a la RCU.
- 6.** El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la reacción de CA en déficit estequiométrico con respecto a GE es la extinción en presencia del catalizador en la RCU.
- 30 **7.** El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el suministro de GE y CA a la RCU incluye suministrar GE en déficit estequiométrico relativo a CA a la RCU, y en el que la reacción del GE incluye hacer reaccionar el GE en déficit estequiométrico con respecto a CA en presencia del catalizador en la RCU para formar la mezcla que comprende GEE y agua.
- 35 **8.** El procedimiento de la reivindicación 7, en el que, al suministrar a la RCU GE y CA, CA actúa como eluyente tanto en el refinado como en el extracto.
- 9.** El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el refinado incluye GEE y CA; comprendiendo además el procedimiento:
- separar el refinado de la mezcla en una fracción GEE y una fracción de reciclado, donde la fracción de reciclado contiene CA y un corte del GEE; y
- 40 devolver la fracción de reciclado a la RCU.
- 10.** El procedimiento de la reivindicación 8, que incluye separar el extracto de la mezcla en al menos una fracción de CA/GE residual sin reaccionar que contiene tanto CA como GE residual sin reaccionar y una fracción de CA/agua; y
- devolver la fracción de CA/GE residual sin reaccionar a la RCU.
- 45 **11.** El procedimiento de la reivindicación 7, en el que la reacción de GE en déficit estequiométrico con respecto a CA se extingue con el catalizador en la RCU.
- 12.** El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la RCU incluye un medio ácido para catalizar la reacción y para separar el refinado y el extracto.
- 13.** El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el medio ácido es una resina de intercambio iónico sulfonada.

14. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que CA se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico o una combinación de los mismos.

15. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el GE tiene la fórmula:



5 donde R' es un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo arilo que tiene de 6 a 11 átomos de carbono; R'' es hidrógeno, metilo o etilo, y n es un número entero de 1 a 4.

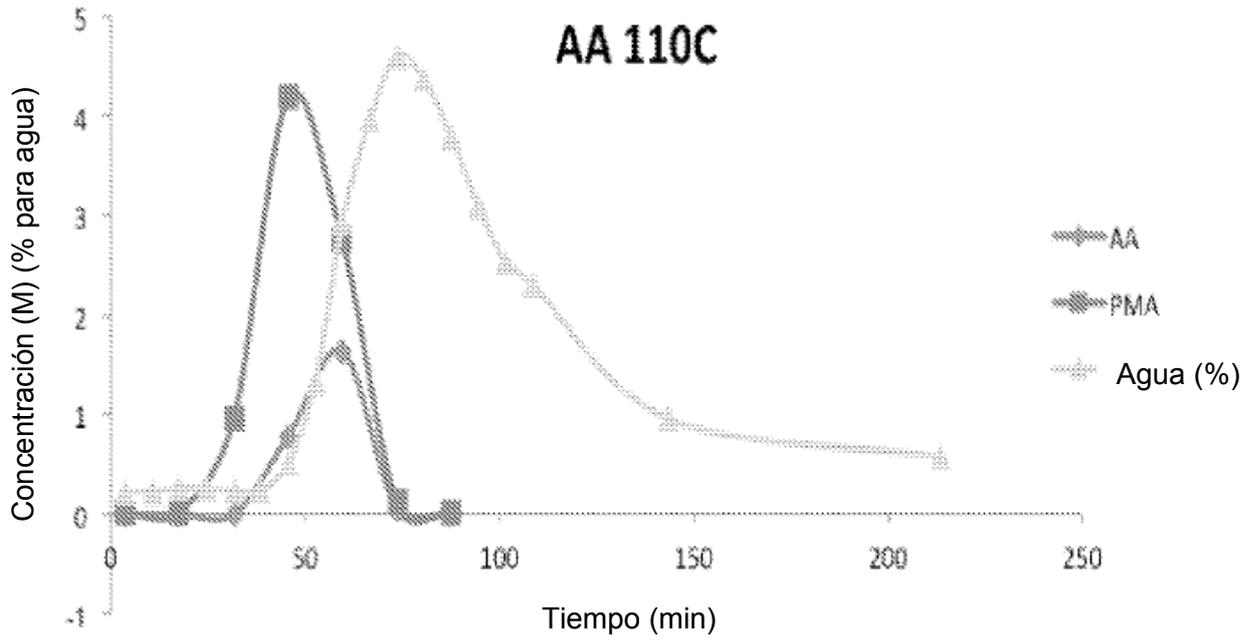


Fig. 1