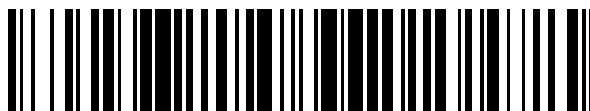


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 949**

51 Int. Cl.:

C07C 67/08 (2006.01)
C07C 69/40 (2006.01)
C07D 307/08 (2006.01)
C07D 307/32 (2006.01)
C07C 29/149 (2006.01)
C07C 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.04.2007** **PCT/EP2007/053339**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.10.2007** **WO07116005**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2007** **E 07727808 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018** **EP 2004590**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de un éster alquílico de ácido carboxílico**

30 Prioridad:

04.04.2006 EP 06007118

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.11.2018

73 Titular/es:

BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Strasse 38
67056 Ludwigshafen am Rhein, DE

72 Inventor/es:

BAUDUIN, CHRISTOPHE;
FISCHER, WOLFGANG;
PINKOS, ROLF y
SCHOLTEN, EDZARD

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 688 949 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 la preparación de un éster alquílico de ácido carboxílico

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para la preparación de ésteres alquílicos de ácido policarboxílico a partir de una solución acuosa de una sal de amonio del ácido policarboxílico así como a un procedimiento para la hidrogenación de los ésteres alquílicos de ácido carboxílico preparados de esta manera.

Antecedentes de la invención

Los ácidos carboxílicos orgánicos y sus ésteres representan importantes productos de partida para la síntesis química. De especial importancia económica es a este respecto preparar ácidos carboxílicos orgánicos de este tipo y sus ésteres a ser posible de manera económica. La preparación fermentativa de ácidos carboxílicos usando microorganismos adecuados obtiene cada vez más importancia. Sin embargo es desventajoso en estos procedimientos que los ácidos carboxílicos se producen en la mayoría de los casos no como sustancia pura y además no en forma del ácido libre, sino parcialmente o completamente de manera neutralizada en forma de sal. Una neutralización es necesaria en la mayoría de los casos, dado que en caso contrario con duración de la fermentación creciente se sobreacidificaría el caldo de fermentación y como consecuencia de esto se dañaría el microorganismo. La preparación pura de ácidos carboxílicos sintetizados de manera fermentativa sin embargo también de manera química o bien de los correspondientes ésteres es por tanto de gran interés.

Partiendo de ácidos carboxílicos preparados de manera fermentativa, tal como en particular ácido láctico o ácido succínico, con ayuda de distintas estrategias de síntesis son accesibles los más diversos productos de valor de modo químico (véase por ejemplo Übersichtsartikel von Varadarajan *et al.*, Biotechnol. Proc. 1999, 15, 845-854).

En el estado de la técnica se describen además distintas estrategias para el procesamiento de ácidos carboxílicos, en particular para la esterificación de ácidos carboxílicos. Así, por ejemplo, el documento WO-A-00/64850 se dedica a la preparación de ácidos orgánicos a partir de las correspondientes sales de amonio mediante descomposición térmica de una solución acuosa de sal de amonio del ácido orgánico en presencia de un alcohol y separación de una mezcla en forma de vapor de amoníaco, agua y alcohol de la mezcla de reacción. En el caso deseado puede transformarse el ácido orgánico formado en un éster. Sin embargo, evidentemente en este procedimiento es el rendimiento de éster máximo muy bajo, de modo que se describe en los ejemplos de realización de allí para lactato de etilo un rendimiento máximo de sólo el 14,6 %. Para la transformación cuantitativa de una sal de amonio de un ácido orgánico en el éster correspondiente por consiguiente no parece ser adecuado este procedimiento. Además no se demuestra la utilidad del sistema allí descrito para la esterificación de ácidos policarboxílicos mediante ningún tipo de ejemplos. Además tiene el procedimiento allí descrito el inconveniente de que los productos de reacción se obtienen con proporción de nitrógeno unido indeseadamente alta. Así se calcula a partir de los análisis de nitrógeno descritos en esto (ejemplo 8 de allí) para el fondo que contiene producto, a pesar de la destilación estabilizadora repetida dos veces, un contenido de nitrógeno unido (contenido en lactamida) de 16,7 mmol, lo que corresponde de manera equivalente a aproximadamente el 18,9 % del nitrógeno usado (aprox. 88 mmol de lactato de amonio).

La esterificación de sales de ácidos carboxílicos preparadas de manera fermentativa mediante reacción catalítica de una sal/mezcla de alcohol y separación posterior del amoníaco y del agua formados mediante pervaporación se describe en el documento WO-A-98/23579. Sin embargo, en este procedimiento es desventajosa la necesidad del uso de membranas de pervaporación. Además se describen en los ejemplos de realización de allí tasas de esterificación de como máximo el 40,7 % (en la conversión de propionato de amonio en el correspondiente éster etílico). Por consiguiente parece no ser adecuado tampoco este procedimiento para una esterificación lo más cuantitativa posible de sales de amonio de ácidos carboxílicos. Además no se demuestra la utilidad del sistema allí descrito para la esterificación de ácidos policarboxílicos mediante ningún tipo de ejemplos.

La esterificación de una o varias etapas de ácidos mono-, di- o policarboxílicos libres mediante reacción de un ácido carboxílico/mezcla de alcohol en un reactor se ha descrito en el documento WO-A-2005/051885. Sin embargo no se encuentra ninguna indicación de la utilidad de este procedimiento para la esterificación de correspondientes sales de amonio.

La facilitación de combustibles que contienen éster y productos químicos a partir de biomasa mediante reacción de alcoholes preparados de manera biológica, en particular metanol y etanol, y ácidos carboxílicos preparados de manera fermentativa, en particular sus sales de amonio, se propone por Olson *et al.* en Applied Biochemistry and Biotechnology, 2003, vol. 105-108, 843-851. Se discuten distintos procedimientos para la preparación de ésteres de ácido monocarboxílico. La esterificación exitosa de sales de ácido policarboxílico no se describe en este documento.

El documento DE-A-198 29 809 describe la esterificación de una mezcla de agua y ácido monocarboxílico libre mediante destilación reactiva.

Ninguno de los documentos citados se dedica además a la evitación dirigida de productos secundarios que contienen nitrógeno indeseados de la reacción de esterificación, en particular de imidas de ácido carboxílico químicamente estables, cuya formación durante la esterificación de sales de amonio de ácido carboxílico representa un problema significativo. Además, las imidas de este tipo pueden separarse de la mezcla de reacción sólo con

dificultad y pueden actuar de manera perturbadora en reacciones químicas posteriores.

Por tanto, la presente invención se basa en el objetivo de facilitar un procedimiento mejorado para la preparación de ésteres de ácido policarboxílico a partir de las correspondientes sales de amonio, que por un lado garantice un alto rendimiento de éster y por otro lado impida en gran parte la formación de productos secundarios que contienen nitrógeno indeseados, tal como en particular de imidas de ácido carboxílico.

Descripción de las figuras

La figura 1 muestra en representación esquemática un ejemplo de un dispositivo para la realización de la esterificación de acuerdo con la invención mediante destilación reactiva en una columna de platos de burbujas, que se hace funcionar en modo de conducción semi-continuo.

La figura 2 muestra en representación esquemática otro ejemplo de un dispositivo para la realización de la esterificación de acuerdo con la invención mediante destilación reactiva en una columna con módulos, en este caso por ejemplo una columna de platos de burbuja, que se hace funcionar en modo de conducción continuo.

La figura 3 muestra el diagrama de flujo de un proceso total de acuerdo con la invención para la preparación de tetrahidrofurano, partiendo de una fermentación con glucosa como sustrato a través de la esterificación de la sal de diamonio que se produce a este respecto de ácido succínico (DAS) con butanol para dar éster di-butilico del ácido succínico (BDBE) y la hidrogenación catalítica del éster para dar tetrahidrofurano (THF). Las etapas de procedimiento opcionales están subrayadas mediante marcos discontinuos. Posibles modificaciones o bien complementaciones de este proceso total, tal como por ejemplo la reconducción de butanol liberado y/o la reconducción de amoníaco liberado, no están indicadas únicamente por motivos de claridad.

Sumario de la invención

El objetivo anterior pudo solucionarse sorprendentemente mediante facilitación de un procedimiento para la preparación de un éster de ácido policarboxílico, en el que se realiza una destilación reactiva, llevándose a contacto una muestra que comprende una solución acuosa, libre de alcohol de una sal de amonio del ácido policarboxílico en una columna de destilación con un alcohol en contracorriente y separándose el amoníaco así como el agua liberados durante la esterificación de manera destilativa de la reacción, en el que se alimentan la solución acuosa que contiene sal de ácido carboxílico y el alcohol en al menos dos flujos de productos de partida separados uno de otro a la columna de destilación de modo que la alimentación del alcohol se realiza al menos una etapa de separación teórica o al menos un plato por debajo de la alimentación de la solución acuosa que contiene sal de ácido carboxílico.

Con el cumplimiento de la enseñanza de acuerdo con la invención se logra sorprendentemente facilitar el éster de ácido policarboxílico deseado en rendimiento claramente mejorado y sorprendentemente de alta pureza. Así pueden conseguirse rendimientos de esterificación del 80 % al 100 %, tal como por ejemplo del 90 % al 99 o del 92 % al 98 %, con respecto a la cantidad de ácido carboxílico usada.

En particular puede reducirse adicionalmente el contenido en compuestos de nitrógeno indeseados en el producto de manera significativa, de modo que se posibilite una hidrogenación catalítica directa del éster. Así, por primera vez de acuerdo con la invención pudieron facilitarse productos de esterificación, que presentaran el contenido residual sorprendentemente bajo en compuestos de nitrógeno indeseados. Así pudieron conseguirse tasas de unión de nitrógeno inferiores al 1 %, en particular inferiores al 0,5 %, tal como por ejemplo inferiores al 0,1 %.

Descripción detallada de la invención

1. Formas de realización preferentes de la invención:

Un primer objeto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación al menos de un éster de ácido policarboxílico, tal como por ejemplo un éster dialquílico de ácido dicarboxílico, en el que se realiza una destilación reactiva, llevándose a contacto una muestra que comprende una solución acuosa, libre de alcohol de una sal de amonio del ácido carboxílico en al menos una columna de destilación, en particular una o dos columnas de destilación unidas entre sí de manera en sí conocida, con alcohol en contracorriente y separándose el amoníaco y el agua que se producen durante la esterificación de manera destilativa de la reacción, y en el que se acumula el éster de ácido carboxílico formado o sus productos previos (tal como por ejemplo en el caso de éster dibutílico de ácido succínico de los monoésteres y anhídrido de ácido succínico) por ejemplo en el fondo de la columna, o bien se conduce desde allí fuera de la columna. En caso necesario pueden estar previstos en una o varias y/o entre varias columnas de destilación uno o varios recipientes de tiempo de permanencia de manera en sí conocida, para mejorar la conversión, por ejemplo para conseguir la conversión total. De acuerdo con la invención se llevan a contacto los productos de partida sal de ácido carboxílico (por ejemplo como líquido eventualmente calentado) y alcohol (por ejemplo en forma de vapor o como líquido eventualmente calentado) "en la columna de destilación", introduciéndose éstos en flujos de productos de partida espacialmente separados uno de otro en el espacio de reacción. A diferencia del estado de la técnica anteriormente discutido se evita por tanto desde el inicio alimentar alcohol y sal de ácido carboxílico juntos, es decir en mezcla, en el espacio de reacción. En particular se alimentan los dos productos de

partida de manera separada uno de otro de modo que el tiempo de permanencia del amoníaco liberado en la zona reacción de la columna se reduzca fuertemente, en particular sea lo más breve posible, y con ello se mantiene lo más baja posible la probabilidad de formación de productos secundarios que contienen nitrógeno indeseados, tal como de amidoésteres o imidas de ácidos dicarboxílicos. Esto es en particular un problema esencial cuando, como

5 en el caso de la presente invención, se incorpora relativamente mucho nitrógeno (debido al producto de partida de ácido policarboxílico que se encuentra en forma de sal de amonio).

El contenido en sal de amonio de ácido policarboxílico de la muestra se encuentra habitualmente en el intervalo de aproximadamente el 1 % al 60 % o del 10 % al 50 % o del 30 % al 45 % en peso, con respecto al peso total de la muestra. El contenido en agua debía ser naturalmente lo más bajo posible, por otro lado debía ser éste sin embargo

10 suficientemente alto para mantener en solución la sales de ácido carboxílico.

El procedimiento de acuerdo con la invención puede realizarse a este respecto en distintos modos de conducción, tal como en modo de conducción discontinuo, modo de conducción semi-continuo o de manera continua.

En particular en el modo de conducción continuo es ventajoso reconducir de nuevo al procedimiento productos secundarios de la reacción que pueden usarse de nuevo, tal como por ejemplo amoníaco, o alcohol que no ha reaccionado o bien que se libera en etapa de reacción posterior, en sitio adecuado. El amoníaco puede usarse de nuevo por ejemplo para la neutralización del ácido policarboxílico.

15

La sal usada de acuerdo con la invención de un ácido carboxílico se selecciona preferentemente entre ácidos policarboxílicos C_3 - C_{20} en cada caso saturados o insaturados, alifáticos, es decir ácidos carboxílicos con dos o más, tal como por ejemplo 2, 3 o 4 grupos carboxilo, tal como en particular ácidos dicarboxílicos, preferentemente ácidos dicarboxílicos saturados, y mezclas de los mismos. A este respecto está neutralizado el ácido policarboxílico con amoníaco parcial o completamente. De manera especialmente preferente, la sal de amonio de ácido carboxílico usada es succinato de diamonio.

20

De acuerdo con la invención se usan de manera sinónima los términos "alcanol" y "alcohol". En particular se usa además un alcanol (eventualmente en forma concentrada, pura, tal como por ejemplo libre de agua) para la esterificación, que se selecciona entre monoalcanoles C_1 - C_6 de cadena lineal o ramificados, tal como en particular monoalcanoles C_3 - C_6 de cadena lineal o ramificados. Según una variante preferente se obtiene el alcanol usado n-butanol y se obtiene como producto de esterificación succinato de di-n-butilo.

25

En otra configuración de la invención se realiza la reacción en presencia de un catalizador de esterificación.

De acuerdo con una configuración preferente del procedimiento de acuerdo con la invención se alimenta la solución acuosa, libre de alcanol que contiene sal de ácido policarboxílico y el alcanol en al menos dos flujos de productos de partida espacialmente separados uno de otro a la columna de destilación. "Espacialmente separados" significa "desplazados relativamente uno con respecto a otro en altura", pudiéndose alimentar en un punto de alimentación dado para la solución de sal de ácido carboxílico el alcanol por debajo (es decir más hacia el extremo de la columna inferior) de esto.

30

Además de la formación sorprendentemente reducida de productos secundarios de nitrógeno indeseados tiene esto la ventaja adicional con respecto al estado de la técnica de que no existe el problema de la disgregación que se produce por lo demás con el uso de soluciones acuosas de alcanoles superiores con sales de ácidos carboxílicos, tal como por ejemplo butanol, y se posibilita de acuerdo con la invención una conducción del procedimiento más uniforme.

35

La elección exacta del punto de alimentación para el alcohol puede variarse dependiendo del alcohol usado. A este respecto podrá estar dispuesta la alimentación de manera tanto más profunda en la columna, cuanto más bajo sea el punto de ebullición del alcanol, de modo que de esta manera puede ajustarse el tiempo de contacto entre los reactivos de manera optima. Esto es posible con ayuda de pocos ensayos previos para el experto.

40

Por ejemplo pueden prepararse de acuerdo con la invención ésteres de ácidos carboxílicos en rendimiento cuantitativo o aproximadamente cuantitativo (tal como por ejemplo más del 90 %, o más del 95, 96, 97, 98 o 99 %), presentando las mezclas de reacción que se producen, sin otras etapas de purificación, contenidos en nitrógeno unido en el intervalo de ppm, tal como por ejemplo de 0 a 500 ppm o de 10 a 200 ppm o de 20 a 100 ppm. Además pueden conseguirse con el procedimiento de acuerdo con la invención tasas de unión de nitrógeno (es decir contenido en N para nitrógeno en forma unida) inferiores al 1 % en mol, en particular inferiores al 0,5 % en mol, tal como por ejemplo inferiores al 0,1 % en mol, con respecto al nitrógeno de sal de amonio usado.

45

En particular se prefiere alimentar la solución acuosa que contiene sal de ácido carboxílico en la mitad superior de la columna de destilación, por ejemplo por debajo de la cabeza de la columna, o a la altura del retorno del condensador. Esto favorece una rápida descarga de amoníaco. La alimentación de alcanol se realiza a este respecto de manera distanciada de esto, a través de una entrada desplazada hacia el extremo de la columna superior o en particular inferior, tal como por ejemplo a través del propio fondo de la columna.

55

En particular puede añadirse el alcohol en la columna de destilación al menos una, tal como por ejemplo de 2 a 20 o de 5 a 10, etapas de separación teóricas o al menos uno, tal como por ejemplo de 2 a 20 o de 5 a 10, platos por debajo de la alimentación de la solución acuosa que contiene sal de ácido carboxílico.

- 5 Además no es forzosamente necesario de acuerdo con la invención realizar la destilación reactiva con alimentación de gas inerte (tal como por ejemplo alimentación de nitrógeno), dado que mediante la configuración anteriormente descrita de la alimentación de productos de partida separada se posibilita una separación de amoníaco ya muy eficaz con evitación simultánea de formación de productos secundarios.

- 10 En total, el experto con cumplimiento de la enseñanza general de acuerdo con la invención, puede configurar (es decir ajustar y mantener constante o variar durante la reacción) las condiciones de reacción, tal como tiempo de permanencia, temperatura del reactor, eventualmente presión, velocidad de alimentación y/ o relación molar de los productos de partida, velocidad de descarga de agua/amoniaco de modo que se consiga un rendimiento de éster alto de manera deseada, a ser posible cuantitativo, con entrada baja de nitrógeno. La presión y o la temperatura pueden ajustarse eventualmente también de modo que se mejora más la descarga de amoniaco mediante la formación de vapor de alcohol.

- 15 El amoniaco y el agua liberados durante la reacción (eventualmente junto con cantidades bajas de alcohol) pueden separarse por destilación a través de la cabeza de la columna, separándose por destilación una mezcla o azeótropo de alcohol/agua (dependiendo del alcohol usado) y amoniaco, condensándose, obteniéndose del condensado el alcohol y reconduciéndose a la reacción, de manera separada de la alimentación de la sal de ácido carboxílico (es decir a la misma altura o de manera desplazada con respecto a esto), o separándose por destilación un hetero-azeótropo de alcohol/agua y amoniaco, condensándose, separándose del condensado la fase orgánica de alcohol (tal como por ejemplo mediante separación de fases o mediante destilación) y reconduciéndose en la reacción, de manera separada de la alimentación de sal de ácido carboxílico (es decir a la misma altura o de manera desplazada con respecto a esto). Las mezclas azeotrópicas pueden formarse en particular con el uso de etanol, propanol y butanol; los hetero-azeótropos con el uso de butanol, pentanol y alcoholes superiores.

- 25 Si durante la destilación reactiva se producen componentes más volátiles que el azeótropo con contiene alcohol que va a separarse o mezcla de alcohol-agua, entonces puede retirarse este componente más volátil junto con el amoniaco a través de la cabeza y puede retirarse lateralmente la mezcla que contiene alcohol o bien el azeótropo por debajo de la cabeza de la columna.

- 30 Una variante del procedimiento preferente comprende el uso de un catalizador de esterificación homogéneo o de un catalizador de esterificación heterogéneo, siendo el catalizador heterogéneo en particular un catalizador de intercambiador de iones ácido y estando finado el catalizador heterogéneo sobre o en módulos de la columna.

En una forma de realización preferente se usa un catalizador homogéneo, tal como por ejemplo ácido p-toluensulfónico, o ácido metansulfónico, que se añade a la solución acuosa de la sal de amonio del ácido carboxílico.

- 35 La sal de amonio de ácido carboxílico usada en el procedimiento de esterificación de acuerdo con la invención o bien puede prepararse químicamente o puede ser un caldo de fermentación eventualmente purificado previamente y/o concentrado, que contiene una o varias sales de amonio de ácido carboxílico. El caldo de fermentación puede contener también ácido libre o sales parcialmente neutralizadas y para la reacción pueden neutralizarse éstas mediante adición de iones amonio, tal como por ejemplo mediante adición de hidróxido de amonio o carbonato de amonio, parcial o completamente. Los caldos de fermentación adecuados proceden por ejemplo del cultivo de una pentosa y/o hexosa y/o polioles, en particular microorganismos que fermentan glucosa y/o que fermentan glicerol.

- 40 Otro objeto de la invención se refiere a un procedimiento para la hidrogenación de ésteres alquílicos de ácido policarboxílico, en el que se realiza en primer lugar una reacción de esterificación según la definición anterior, de la mezcla de reacción que contiene éster que se produce a este respecto se purifica eventualmente el éster alquílico de ácido policarboxílico, tal como por ejemplo succinatos de mono- o en particular di-alquilo, tal como por ejemplo por medio de destilación, se hidrogena catalíticamente el éster y se aísla el producto de valor deseado, tal como por ejemplo se purifica de manera destilativa. A este respecto se usa para la hidrogenación preferentemente un catalizador de CuO soportado.

- 45 De manera especialmente preferente se hidrogena a este respecto succinato de di-alquilo, en particular succinato de di-n-butilo para dar tetrahidrofurano, 1,4-butanodiol, gamma-butirolactona o mezclas de estos compuestos.

2. Otras configuraciones de la invención

a) Destilación reactiva del éster

- 55 Por una "destilación reactiva" se entiende de acuerdo con la invención la realización simultánea de una reacción química y de una destilación o bien rectificación. Esta realización simultánea de reacción y separación de sustancias es especialmente ventajosas en aquellas reacciones en las que debido a la posición del equilibrio químico no se convierten los productos de partida completamente en los productos deseados. Mediante la separación simultánea

de los productos de reacción del espacio de reacción se logra a este respecto una conversión casi completa en un único dispositivo. Otras ventajas de la destilación reactiva pueden observarse en la supresión de reacciones secundarias indeseadas, el aprovechamiento térmico de un calor de reacción exotérmico para la destilación y en la facilitación del procesamiento posterior de productos.

- 5 La realización mecánica de la destilación reactiva de acuerdo con la invención es posible en distintas configuraciones. En principio son adecuadas para ello formas de construcción todas conocidas de columnas de destilación o bien de rectificación y todos los tipos de reactores, en los que es posible una destilación simultánea.

Una "columna de rectificación" está constituida habitualmente por un evaporador en la base, un condensador en la cabeza y distintos módulos en la columna. Dependiendo del tipo de módulos usados se diferencia entre columnas de platos, de cuerpos llenadores y de empaquetamiento. Por una entrada se alimenta la sustancia que va a separarse. En la cabeza se acumulan los componentes de punto de ebullición más bajo y pueden separarse allí. Para conseguir la separación en la columna, se reconduce habitualmente un flujo parcial del condensado de nuevo a la columna. En el fondo se acumulan los componentes de punto de ebullición más alto y pueden extraerse allí. Existe además la posibilidad, dependiendo del problema de separación, de obtener componentes mediante una salida lateral, que se encuentran entre los componentes de más bajo punto de ebullición y los componentes de más alto punto de ebullición.

En columnas de platos típicas están incorporados platos perforados, platos de burbujas o platos de válvulas, a través de los cuales fluye el líquido. Mediante ranuras u orificios especiales se conduce el vapor, de modo que se produce un lecho efervescente. En cada uno de estos platos se ajusta un nuevo equilibrio de evaporación.

20 Las columnas de cuerpos llenadores pueden llenarse con cuerpos llenadores formados de manera distinta. Mediante el aumento de superficie unido a ello de los cuerpos llenadores de aproximadamente 3-50 mm de tamaño se optimiza el intercambio de calor y de sustancias y por consiguiente se eleva la capacidad de separación de la columna. Ejemplos típicos de tales sustratos son el anillo Raschig (un cilindro hueco), anillo Pall, anillo Hiflow, sillín Intalox, sillín Berl e Igel. Los cuerpos llenadores pueden introducirse en la columna de manera ordenada, sin embargo también sin regla (como apilamiento). Como materiales se tienen en cuenta vidrio, material cerámico, metal y plásticos.

Las empaquetaduras estructuradas son un desarrollo de los cuerpos llenadores ordenados. Éstas presentan una estructura formada de manera regular. Existen distintas realizaciones de empaquetaduras por ejemplo empaquetaduras de tejido o de chapa. Como material pueden usarse metal, plástico, vidrio y material cerámico. Las columnas de empaquetaduras tienen en comparación con las columnas de platos un contenido en líquido muy bajo. Esto es con frecuencia ventajoso para la rectificación, dado que debido a ello se reduce el riesgo de la descomposición térmica de las sustancias.

Para la destilación reactiva no es siempre conveniente el bajo contenido en líquido de las columnas de empaquetaduras, en particular en caso de reacciones con velocidad de reacción limitada. Para conseguir la conversión deseada en reacciones lentas, debía garantizarse un alto tiempo de permanencia del líquido en el aparato. Para este fin puede recurrirse con frecuencia a que además o después de la columna, en particular además de la columna de empaquetamiento, se conectan uno o varios recipientes externos, en los que tiene lugar una gran parte de la verdadera reacción.

Para la realización de acuerdo con la invención de la destilación reactiva es el uso de columnas de platos una variante especialmente adecuada. Las columnas de platos tienen un alto contenido de líquido, y concretamente tanto en la capa de dos fases sobre el plato como también en las descargas. Ambas proporciones del contenido de líquido pueden modificarse de manera dirigida mediante medidas constructivas, es decir mediante la configuración de los platos, y pueden adaptarse a los respectivos requerimientos de la destilación reactiva. El desarrollo de módulos óptimos para una columna de platos reactiva optimizada de acuerdo con la invención se encuentra en el área de la capacidad del especialista. En particular puede encontrar el experto medidas constructivas adecuadas para la realización de contenidos de líquido adecuados, y por consiguiente de tiempos de permanencia adecuados así como para el llenado eventualmente necesario con catalizador heterogéneo.

Un gran contenido de líquido en la capa de dos fases sobre los platos puede ajustarse de la manera más sencilla mediante el uso de altos rebosaderos. Puede ser desventajoso según esto una alta pérdida de presión del vapor y la gran altura de construcción necesaria de la columna. Más ventajosa parece la realización de un contenido de líquido grande en las descargas dado que según esto no se produce ninguna pérdida de presión adicional. En este caso pueden desarrollarse la reacción y la destilación en cada plato en gran parte de manera separada y concretamente la reacción en la descarga y la destilación en la capa de dos fases sobre el plato. Otra modificación concebible sería el uso de una sección variable de platos de intercambio y platos de chimenea o bien de reacción con alto contenido de líquido.

b) Reactivos adecuados y catalizadores de esterificación

Los ácidos policarboxílicos que pueden esterificarse de acuerdo con la invención presentan 2 o más, en particular 2, 3 o 4, preferentemente 2 grupos carboxilo. En particular son éstos ácidos policarboxílicos de cadena lineal o

ramificados alifáticos o cicloalifáticos, saturados o insaturados con 2 a 20, tal como por ejemplo de 2 a 10 o de 3 a 8, en particular 4, 5 o 6 átomos de carbono, que eventualmente están sustituidos con uno o varios grupos hidroxilo. Como ejemplos concretos pueden mencionarse ácidos dicarboxílicos, tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido itacónico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido metilsuccínico, ácido glutárico, ácido 2- o 3-metilglutárico, ácido

5 adípico así como sus derivados sustituidos con hidroxilo, tal como por ejemplo ácido málico o ácido 2-hidroxil-glutárico o mezclas de los mismos.

Como ejemplos de ácidos policarboxílicos de calidad superior pueden mencionarse ácido cítrico, ácido agárico, ácido propan-1,2,3-tricarboxílico (ácido tricarbálico), ácido aconítico o mezclas de los mismos.

10 Como alcoholes que pueden usarse de acuerdo con la invención pueden mencionarse monooles. Pueden usarse preferentemente alcoholes C_1 - C_{12} , C_1 - C_{10} , C_1 - C_8 , C_1 - C_4 o C_3 - C_6 . Como ejemplos pueden mencionarse los monooles cuya parte alquilo se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, 2-etilhexilo, nonilo, decilo, undecilo o dodecilo así como los isómeros de posición pertenecientes a esto.

15 La relación molar de ácido carboxílico o bien sales de ácido carboxílico con respecto a alcohol se encuentra habitualmente en el intervalo de 1:1 a 1:10, tal como por ejemplo de 1:1 a 1:5 o de 1:1 a 1:2.

Ejemplos de catalizadores de esterificación sólidos adecuados son resinas intercambiadoras de iones, que pueden obtenerse bajo las denominaciones comerciales Amberlyst 15 o Amberlyst 16 (Rohm und Haas) o DPT1 (Davy Process Technology Limited).

20 Los catalizadores de esterificación líquidos adecuados son ácido sulfúrico, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, 4-dimetilaminopiridinas (DMAP), o mezclas de aminas C_8 - C_{10} terciarias que pueden obtenerse bajo la denominación comercial Alamine 336 (empresa Henkel)

c) Procedimiento de esterificación

25 El procedimiento de esterificación de acuerdo con la invención, que comprende esencialmente una destilación reactiva, puede realizarse con el uso de dispositivos técnicos en sí conocidos en distintas configuraciones. A continuación se explican en más detalle dos ejemplos especiales no limitativos de modos de procedimiento de acuerdo con la invención por medio de las figuras adjuntas.

30 La figura 1 ilustra un ejemplo de una instalación de esterificación accionada en modo de conducción semi-continuo que comprende una columna de platos de burbuja 3 con una pluralidad de platos de burbujas 4. En la cabeza de la columna 6 se alimenta desde el recipiente de muestra 1 a través de la entrada 7 la muestra acuosa que contiene la sal de amonio del ácido policarboxílico, tan pronto se haya formado un perfil de temperatura estacionario en la columna 3 mediante alimentación de alcohol en forma de vapor. La muestra de alcohol se encuentra a este respecto en el recipiente agitador 2 calentado, dotado de un agitador 9, que está unido a través del conducto de unión 8 con el extremo inferior 5 de la columna 3. Durante la reacción se forma una contracorriente de líquido y condensado descendente, que contiene sal de amonio y fase vapor ascendente, que contiene alcohol. Para la catálisis de la reacción de esterificación puede añadirse a la muestra de sal de amonio 1 un catalizador homogéneo. Como alternativa esto pueden estar previstos catalizadores heterogéneos en los módulos de la columna, tal como por ejemplo en los platos 4. El éster de ácido carboxílico formado es líquido en las condiciones de procedimiento y llega a través del extremo inferior de la columna 5 y el conducto de unión 8 al recipiente agitador 2, que por consiguiente forma al mismo tiempo el fondo de la columna de destilación 3. A través de la conducción de vapores desprendidos 40 fijada en la cabeza de la columna 6 se separan componentes gaseosos, tal como por ejemplo mezclas azeotrópicas que comprenden alcohol-agua y/o amoníaco de la columna de reacción 3 y con ello del equilibrio de reacción. Al pasar por el condensador 11 se licuan proporciones que pueden licuarse de la fase desviada y se conducen a través de la descarga 12 hacia el recipiente de separación de fases 13. Las proporciones que no pueden licuarse, tal como en particular amoníaco, se descargan a través de la conducción de gas de escape 14. En el 45 recipiente de separación de fases 13 se realiza una separación del condensado en fase orgánica y acuosa. La fase acuosa que contiene esencialmente agua se desvía a través de la descarga 15. A través de la conducción 16 se reconduce la fase orgánica que contiene alcohol a la cabeza de la columna 6 y por consiguiente al proceso.

50 La figura 2 muestra un ejemplo de una instalación de destilación que se hace funcionar de manera continua, que comprende a su vez una columna de platos de burbujas 107 con una pluralidad de platos de burbujas 119. El dispositivo comprende además recipientes de muestra 101 y 102 para la solución acuosa de sal de amonio de ácido policarboxílico o bien para el alcohol. A través de la entrada 103 se alimenta de manera continua solución de sal de amonio, eventualmente en mezcla con catalizador homogéneo, de una etapa previa, por ejemplo de la preparación fermentativa de un caldo de fermentación que contiene sal de amonio. A través de la entrada 104 se alimenta de manera continua alcohol puro o bien alcohol procedente de la reconducción del proceso continuo en el recipiente de muestra 102. En la columna reactiva 107 se alimenta butanol a través de la conducción 106, que llega a través del fondo 118 de la columna y la reconducción 110b al evaporador 108 y llega como vapor a través de la entrada 110 a la columna. Tan pronto como se haya formado un perfil de temperatura estacionario, se alimenta del recipiente de muestra 101 a través de la conducción 105 solución de sal de amonio en la parte superior (cabeza de la columna)

117 de la columna. Se forma una contracorriente de líquido y condensado que contiene ácido carboxílico no esterificado y fase de vapor ascendente que contiene alcohol. Los ésteres de ácido policarboxílicos o bien precursores, formados durante la reacción, líquidos en las condiciones de procedimiento, se acumulan en el fondo 118 de la columna 107. Los componentes gaseosos, tal como en particular mezclas azeotrópicas, que comprenden alcohol, agua y/o amoníaco, se conducen a través de la cabeza de la columna 117 y la descarga 116 de la columna 107 al condensador 113 y allí se separan en componentes gaseosos y líquidos. Las partes constituyentes que no pueden licuarse se desvían a través de la conducción de gas de escape 114. Las partes constituyentes líquidas llegan a través de la descarga 114a al recipiente de separación de fases 112. Tras la separación de fases se reconduce a través de la reconducción 111a la fase orgánica a la cabeza de la columna 117 y la fase acuosa se retira a través de la descarga 115. Opcionalmente puede reconducirse en particular una parte de la fase acuosa también a través de una conducción 111b a la columna 107. La fase líquida que contiene éster que se acumula en el fondo 118 de la columna se retira continuamente a través de la conducción 110a de la columna. Opcionalmente puede retirarse también a través de una salida 109 el residuo acumulado o formado en la base del fondo 118. En lugar de un catalizador homogéneo, puede usarse en la columna 107 también un catalizador heterogéneo, que está previsto en la zona de los módulos de columna 119. Es posible una reconducción del alcohol procesado, por ejemplo de la fase acuosa, a través de la conducción 104 a la muestra de alcohol 102.

Otras modificaciones de las formas de realización concretas descritas anteriormente de dispositivos que pueden usarse de acuerdo con la invención son concebibles en principio y pueden realizarse por el experto sin gasto desmedido.

Los intervalos de parámetros del procedimiento adecuados para el procedimiento de esterificación de acuerdo con la invención pueden determinarse fácilmente por el experto dependiendo de la configuración del dispositivo usado, tal como por ejemplo el tipo de los módulos de columna usados, el tipo y la cantidad de los reactivos, el tipo y la cantidad del catalizador eventualmente usado. Así pueden ajustarse, sin estar limitado a esto e independientemente entre sí, parámetros individuales dentro de los siguientes intervalos de parámetros:

Temperatura de la columna: 0 - 300 °C, en particular 40 - 250 °C, o 70 - 200 °C
 Presión: de 10 kPa a 600 kPa, en particular presión normal.
 Tiempo de permanencia: de pocos segundos (tal como por ejemplo de 1 a 60) hasta días (tal como por ejemplo de 1 a 5), en particular de algunos minutos (tal como por ejemplo de 1 a 60) hasta algunas horas (tal como por ejemplo de 1 a 15), de manera especialmente preferente de algunos minutos (tal como por ejemplo de 5 a 20) a 2 h.

d) Procedimiento de hidrogenación

La hidrogenación de los ésteres de ácido policarboxílico preparados de acuerdo con la invención se realiza de manera en sí conocida usando procedimientos, dispositivos y medios auxiliares, tal como catalizadores, familiares para el experto.

En particular se realiza una hidrogenación en fase gaseosa continua o discontinua en presencia de un catalizador heterogéneo, adecuado para la hidrogenación de ésteres. Los parámetros de procedimiento óptimos pueden ajustarse por el experto para el respectivo éster sin gasto desmedido. Así se encuentra por ejemplo la temperatura de reacción en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 °C, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 200 a 280 °C y la presión se encuentra en aproximadamente 500 a 10.000 kPa, tal como por ejemplo de 1000 a 5000 kPa. La relación molar de producto de partida con respecto a hidrógeno se ajusta en el intervalo de aproximadamente 1 : 100 a aproximadamente 1 : 2000, tal como por ejemplo de 1 : 800 a 1 : 1500.

Los catalizadores que pueden usarse para la reacción de hidrogenación de acuerdo con la invención los conoce el experto. Así pueden usarse por ejemplo distintos catalizadores de cobre. En el estado de la técnica se describe por ejemplo el uso de catalizadores de cromito de cobre reducidos, que pueden obtenerse con la denominación 85/1 por Davy Process Technology Ltd., Inglaterra. De acuerdo con la invención son especialmente adecuados sin embargo catalizadores de óxido de cobre soportado, estando aplicado el óxido de cobre sobre materiales de soporte de óxido de aluminio o dióxido de silicio. Ejemplos para la hidrogenación de ésteres de ácido succínico para dar BDO/GBL/THF con catalizadores de cobre se han descrito también en la siguiente tesis doctoral: Schlander, Jan, Feb. 2000, Universität Karlsruhe, "Gasphasenhydrierung von Maleinsäuredimethylester zu 1,4-Butandiol, gamma-Butyrolacton und Tetrahydrofuran an Kupfer-Katalysatoren".

e) Preparación fermentativa de sales de amonio de ácido carboxílico

La preparación fermentativa de soluciones acuosas de sal de amonio de ácidos policarboxílicos se conoce en sí por el estado de la técnica. Así, por ejemplo, la patente estadounidense 5.869.301 describe la preparación fermentativa de ácidos carboxílicos, tal como en particular succinato, a partir de glucosa usando distintos microorganismos, en particular bacterias del género *Escherichia*.

Como ejemplos de microorganismos procariotas o eucariotas, naturales o recombinantes adecuados pueden mencionarse aquéllos que son adecuados en condiciones aeróbicas o anaeróbicas para la producción fermentativa del ácido policarboxílico deseado. En particular pueden mencionarse bacterias, tal como aquéllas del género

Escherichia, Bacteroides, Anaerobiospirillum, Actinobacillus y Mannheimia y hongos del género Rhizopus y Aspergillus.

Las condiciones de fermentación, los medios, los fermentadores y similares adecuados pueden determinarse por el experto en el contexto de su conocimiento técnico general. Con respecto a esto puede hacer uso éste, por ejemplo, de las realizaciones en la bibliografía técnica adecuada, tal como por ejemplo Rehm *et al*, Biotechnology, vol. 3 Bioprocessing, 2ª ed., (Verlag Chemie, Weinheim).

Para ello se prepara un medio de cultivo estéril que contiene el sustrato así como otros aditivos necesarios eventualmente para el crecimiento del microorganismo y la formación de productos, tal como fuentes de carbono y/o de nitrógeno, oligoelementos y similares, y se inocula inicialmente con una cantidad adecuada de un cultivo previo fresco del microorganismo. El cultivo se realiza en un fermentador adecuado de manera continua o discontinua, acumulándose el ácido policarboxílico (o bien sales del mismo) en el medio. Durante la fermentación se ajusta el valor de pH del medio de fermentación mediante adición de soluciones que contienen amonio, tal como por ejemplo hidróxido de amonio o carbonato de amonio para evitar una inhibición del cultivo. Sin embargo, en principio, también es concebible la introducción de amoníaco o el uso de una solución de hidrogenocarbonato de amonio. Tras finalizar la fermentación, el caldo de fermentación que contiene la sal de amonio del ácido policarboxílico, preferentemente de manera disuelta, puede alimentarse o bien directamente a la reacción de esterificación de acuerdo con la invención. Sin embargo, preferentemente se separa en primer lugar biomasa, por ejemplo mediante centrifugación o filtración. Eventualmente tras el lavado de la biomasa separada y la combinación del líquido de lavado con la solución de sal de amonio puede elevarse adicionalmente la concentración de sal, en caso de que sea demasiado baja, por ejemplo mediante separación destilativa de agua, de modo que se forma una fase acuosa concentrada que contiene sal de amonio que presenta un contenido porcentual de sal del ácido policarboxílico en el intervalo de aproximadamente el 10 % al 70 %, preferentemente del 30 % al 50 % en peso. Este concentrado acuoso se alimenta entonces a la reacción de esterificación.

En una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, el caldo de fermentación se prepara mediante fermentación anaeróbica o aeróbica o una combinación de fermentación aeróbica y anaeróbica, preferentemente mediante la fermentación de fuentes de carbono, tal como por ejemplo CO₂, aceites o alcoholes, en particular glicerol, etanol, metanol o sorbitol, o azúcares, tal como por ejemplo azúcares C₆ o C₅, en particular glucosa, sorbosa, arabinosa, xilosa o sacarosa, en forma pura o por ejemplo como melaza o mezclas de las sustancias mencionadas o sus productos intermedios, tal como por ejemplo almidón, por ejemplo junto con enzimas, u otras composiciones posibles que contienen carbono, tal como por ejemplo celulosa, por ejemplo en forma de papel reciclable, desechos de madera o partes constituyentes de plantas que contiene almidón.

Para la fermentación se usan por ejemplo microorganismos procariotas o eucariotas, por ejemplo bacterias, tal como E. coli, Anaerobiopirillum succiniproducens, Actinobacillus succinogenes, Mannheimia succiniproducens o u otras bacterias u hongos que producen el ácido carboxílico deseado, por ejemplo ácido succínico.

En una forma de realización se transfiere a la fermentación un microorganismo, por ejemplo E. coli, tras una fase de crecimiento aeróbico para el desarrollo de biomasa en condiciones anaeróbicas. En esta fase anaeróbica tiene lugar la síntesis de succinato. Ambas etapas de cultivo pueden tener lugar en particular en medio complejo. En otra forma de realización se realiza en la fermentación el cultivo del microorganismo, en particular de E. coli, en la fase anaeróbica con medio mínimo. Otra forma de realización comprende el reciclado múltiple de las células y la realización de la fase de producción anaeróbica en medio complejo o mínimo.

La fermentación puede realizarse en fermentadores agitadores, columnas de burbujas y columnas de burbujas con circulación en bucles. Un resumen detallado de los posibles tipos de realización incluyendo formas de agitadores y realizaciones geométricas puede encontrarse en "Chmiel: Bioprozesstechnik: Einführung in die Bioverfahrenstechnik, Band 1". En la conducción del proceso están a disposición normalmente las siguientes variantes conocidas por el experto o explicadas por ejemplo en "Chmiel, Hammes y Bailey: Biochemical Engineering", tal como *batch*, *fed-batch*, *repeated fed-batch* o sin embargo también fermentación continua con y sin reconducción de la biomasa. Dependiendo del tipo de producción puede/debe realizarse una gasificación con aire, oxígeno, dióxido de carbono, hidrógeno, nitrógeno o correspondientes mezclas de gas para conseguir buenos rendimientos.

Antes de la reacción en el caldo de fermentación en el procedimiento de acuerdo con la invención puede tratarse previamente el caldo de fermentación, por ejemplo puede separarse la biomasa del caldo. El experto conoce procedimientos para la separación de la biomasa, tal como por ejemplo filtración, sedimentación y flotación. En consecuencia, la biomasa puede separarse por ejemplo con centrifugadoras, separadores, decantadores, filtros o en aparatos de flotación. Para la obtención a ser posible completa del producto de valor se recomienda con frecuencia un lavado de la biomasa, por ejemplo en forma de una diafiltración. La elección del procedimiento depende de la proporción de biomasa en el caldo del fermentador y las propiedades de la biomasa, así como de la interacción de la biomasa con el producto de valor. El caldo de fermentación puede esterilizarse o pasteurizarse en una forma de realización.

En otra forma de realización se concentra el caldo de fermentación. Esta concentración o bien evaporación puede realizarse de manera discontinua o continua dependiendo del requerimiento. A este respecto debían seleccionarse

el intervalo de presión y temperatura de modo que por un lado no se produjera ningún daño del producto, por otro lado fuera necesario un uso mínimo de aparatos y energía. En particular la elección hábil de las etapas de presión y temperatura para una evaporación de múltiples etapas permite un ahorro de energía.

- 5 Mecánicamente pueden usarse para ello recipientes agitadores, evaporadores de película descendente, evaporadores de capa delgada, evaporadores rápidos de circulación forzada y otros tipos de construcción de evaporadores en modo de conducción natural o de circulación forzada.

En consecuencia, por el término "caldo de fermentación" se entiende una solución acuosa que se basa en un proceso fermentativo que no se ha procesado o se ha procesado, por ejemplo, tal como se describe en el presente documento.

10 Parte experimental

Indicaciones generales:

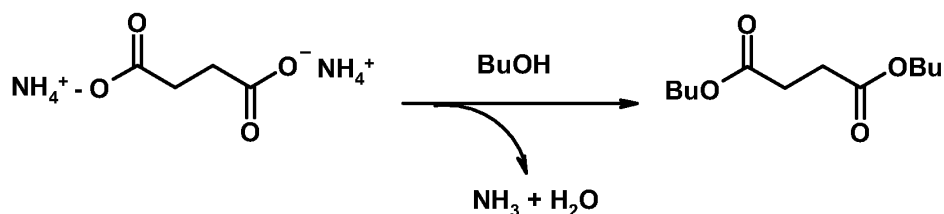
Análisis de los ácidos/ésteres/productos de hidrogenación mediante CG:

Columna usada: CP-SIL 19CB, 25 m, 0,32 mm, 1,2 μ m;

Inyector: 235 °C;

15 FID: 300 °C

Ejemplo 1: Preparación de éster dibutílico de ácido succínico por medio de destilación reactiva en una columna de platos de burbujas (alimentación de butanol en forma de vapor en la base de la columna)



- 20 Para la reacción de esterificación se usa una columna de platos de burbujas (aislada mediante un doble revestimiento evacuado) (diámetro: 0,054 m, número de platos: 10), cuyo fondo está unido con un recipiente agitador calentado (dato de tamaño: 2 litros) en el que está dispuesto n-butanol y para la reacción se lleva a ebullición con agitación. La cabeza de la columna está unida a través de una alimentación y una bomba de HPLC con un recipiente de muestra. En la cabeza de la columna se encuentra además una descarga unida con un condensador y un recipiente de separación de fases para los componentes que pueden separarse por destilación durante la destilación reactiva así como un retorno para el condensado líquido recuperado.

- 25 Para la realización de la destilación reactiva se introduce vapor de butanol en la columna desde el recipiente agitador en el que se dispone al inicio n-butanol puro (1 litro) y se hace funcionar la columna en retorno total. Tan pronto como el perfil de temperatura (temperatura de ebullición de BuOH en la columna) sea estacionario en la columna se dosifica una solución acuosa de 558,86 g de sal de diamonio de ácido succínico (succinato de diamonio (DAS), concentración de DAS = 24 %), mezclada con 3,3 g de ácido para-toluensulfónico, por medio de la bomba de HPLC a presión normal y en la cabeza de la columna de platos de burbuja a una temperatura entre 90 (en la cabeza de la columna) y 118 °C (en el fondo, al inicio butanol puro) y una velocidad de entrada de 0,2 - 0,7 ml/min.

- 30 Durante la reacción se acumula en el recipiente agitador el éster dibutílico del ácido succínico formado (BDBE: p.e. = 278 °C con presión normal) en el fondo (junto con el butanol). La temperatura interna en el recipiente agitador aumenta durante la síntesis desde 118,3 °C hasta 128,8 °C. A través de la cabeza se separa por destilación el azeótropo agua / n-butanol y NH_3 y se condensa en parte. Las partes constituyentes no condensadas (presumiblemente sobre todo NH_3) pueden abandonar el aparato en una desviación como aire de escape. En un recipiente de separación de fases se separa el condensado en una fase de butanol y una fase acuosa. La fase de butanol se reconduce en la cabeza en la columna a través del retorno de condensador.

- 40 Resultado de ensayo:

DAS usado: 558,86 g

ácido p-toluensulfónico: 3,3 g

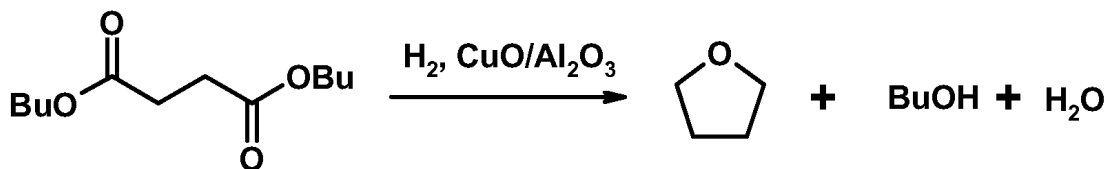
rendimiento (según análisis CG):

- 45 éster dibutílico de ácido succínico 96,5 %,
anhídrido succínico 0,3 %,
éster amido-butílico 0,1 %
succinimida <<0,1 %

Contenido en nitrógeno total 120 ppm.

La descarga de esterificación se filtró (precipitan ácido succínico y pTsOH) y puede hidrogenarse de nuevo directamente entonces sin purificación destilativa adicional.

Ejemplo 2: hidrogenación catalítica de éster dibutílico de ácido succínico para dar THF



Para la hidrogenación continua (en la fase de gas), el aparato de presión está constituido por un evaporador (T= 250 °C), un reactor, un refrigerador, una alimentación de hidrógeno, una conducción de gas de escape y un compresor. La presión en el aparato se mantiene constante en 1300 kPa. El éster dibutílico del ácido succínico se evapora y se mezcla con hidrógeno fresco y gas de circulación (mol(BSDBE):mol(H₂) = 1:1000). La mezcla de hidrógeno y éster llega a un reactor (240 °C) llenado con catalizador (120 ml de CuO/Al₂O₃). Los productos se condensan en el refrigerador.

Condiciones de ensayo: T(evaporador)= 250 °C, T(reactor)= 240 °C, presión= 1300 kPa, carga= 0,1 kg_{éster}/l_{cat}·h, relación molar de producto de partida: H₂= 1:1000

Rendimiento (según el análisis de CG; conversión total de éster dibutílico de ácido succínico):

Éster dibutílico usado: 2825 g

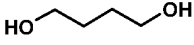
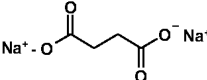
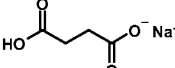
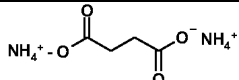
THF= 69,0 %,
BDO= 0,0 %,
GBL= 0,0%

Otros productos secundarios son en cantidades bajas butanol y dibutiléter; pérdida de THF debido a la destilación estabilizadora (N₂).

Contenido en nitrógeno total del producto: 110 ppm

Ejemplo de referencia 1: ensayos para la hidrogenación catalítica directa de sales de ácido succínico para dar THF

Para los fines de comparación se sometieron distintas sales del ácido succínico a una hidrogenación homogénea o bien heterogénea. O bien no se observó ninguna reacción (sal de disodio) o se observó la formación de distintos productos de hidrogenación, tal como BDO, GBL o pirrolidona, sin embargo no la formación del producto deseado THF.

		Rendimientos de productos			
Sustrato	Catalizador ^(a)	 butanodiol (BDO)	 γ-butirolactona (GBL)	 THF	 pirrolidona
	Ru/Triphos	Ninguna reacción			
	Sn/Pt	Ninguna reacción			
	Ru/Triphos	21,3 % ^(b)	3,3 % ^(b)	-	-
	Sn/Pt	10 % ^(b)	26,2 % ^(b)	-	-
	Ru/Triphos	8,6 %	3,7 %	-	4,2 %
	Sn/Pt	-	2,5 %	-	4,8 %

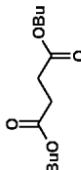
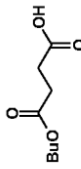
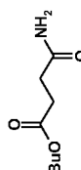
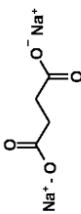
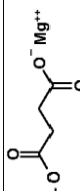
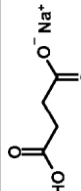
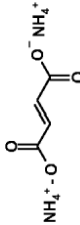
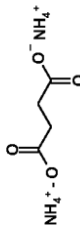
^(a) condiciones de hidrogenación homogénea: Ru(acac)₃/Triphos, 150 °C, 15000 kPa de H₂, 24 h.
Condiciones de hidrogenación heterogénea: 3 % de Sn / 7 % de Pt sobre C, 120 °C, 20000 kPa de H₂, 24 h.
^(b) La sal de monosodio puede considerarse una mezcla 50:50 de diácido y sal de disodio. Sólo el diácido pudo en butanodiol BDO y GBL. No se observó ninguna conversión de un carboxilato de sodio.

Ejemplo de referencia 2: ensayos previos para la esterificación directa de distintas sales de ácido dicarboxílico con butanol

5 Se esterificaron distintas sales alcalinas y alcalinotérreas de ácido succínico así como la sal de diamonio de ácido fumárico en un matraz agitador con butanol (10 g de sal + 1 g de pTsOH en BuOH, reflujo 96 h). Los resultados de ensayo están resumidos en la siguiente tabla.

Además, el resultado de acuerdo con la invención de la conversión de ácido diamoniosuccínico está expuesto otra vez para la comparación.

10 Se observó sorprendentemente que de las sales de ácido succínico sometidas a prueba adicionalmente ninguna se transforma en el diéster deseado. La sal de amonio del ácido fumárico pudo esterificarse con rendimiento más bajo que la correspondiente sal de ácido succínico.

		Rendimiento de productos			
Sustrato	Catalizador ^(a)				Otros productos secundarios ^(b)
	0,5 % de pTsOH	Ninguna reacción			
	0,5 % de pTsOH	Ninguna reacción			
	0,5 % de pTsOH	trazas ^(c)	trazas ^(c)	-	-
	10 % de pTsOH	76 % ^(d)	-	-	-
	0,5 % de pTsOH	97 %	-	140 ppm ^(e)	-
^(a) p-TsOH: ácido para-toluensulfónico ^(b) Todos los productos observados en CG se identificaron mediante análisis de CG-EM. ^(c) La sal era insoluble en butanol, por tanto pudo analizarse sólo la solución que contiene éster mono- y dibutílico en CG. La sal de monosodio puede considerarse una mezcla 50:50 de diácido y sal de disodio. Sólo el diácido puede esterificarse. No se detectó ninguna conversión de un carboxilato de sodio. ^(d) El objetivo de este experimento era comprobar si la sal de ácido fumárico puede transformarse en el éster dibutílico. Se observó un sólido insoluble (sal de ácido fumárico que no ha reaccionado). ^(e) Análisis elemental					

Ejemplo de referencia 3: preparación de éster dibutílico de ácido succínico en el matraz

Para la reacción de esterificación se usa un matraz de tres cuellos (500 ml) con un separador de agua, en el que se disponen n-butanol, 52 g de sal de diamonio de ácido succínico y 0,45 g de ácido para-toluensulfónico. La mezcla se lleva a ebullición con agitación. Durante la reacción se acumula en el matraz el éster dibutílico de ácido succínico formado (junto con butanol). A través de la cabeza se separa por destilación el azeótropo agua / n-butanol y NH_3 y se condensa en el separador de agua. El condensado se separa en una fase de butanol y una fase de agua. La fase de butanol se reconduce al matraz. La reacción se ejecutó en total durante 240 horas.

Resultado de ensayo:

10 DAS usado: 52 g (342 mmol)
 ácido p-toluensulfónico: 0,45 g (0,79 mmol)
 n-butanol: aprox. 200 g
 tiempo de ejecución: 240 horas

15 rendimiento (según análisis de CG):
 éster dibutílico de ácido succínico 95,9 %,
 éster monobutílico de ácido succínico 1,5 %,
 anhídrido succínico 0,04 %,
 éster amido-butílico 1,0 %
 succinimida 0,6 %

20 Se observó que, debido a la otra conducción de procedimiento, se forman claramente más productos secundarios indeseados que contienen nitrógeno (en total 1,6 %), mientras que de acuerdo con la invención (ejemplo 1) se producen menos del 0,2 % de los compuestos de este tipo.

Lista de números de referencia

- | | | |
|----|------|---|
| | 1 | recipiente de muestra (solución de sal de amonio) |
| | 2 | recipiente agitador (muestra de alcohol, evaporador, fondo) |
| 25 | 3 | columna de platos de burbujas |
| | 4 | plato de burbujas |
| | 5 | extremo inferior de la columna |
| | 6 | cabeza de la columna |
| | 7 | alimentación de muestra |
| 30 | 8 | unión de columna-recipiente agitador |
| | 9 | agitador |
| | 10 | descarga de azeótropo (conducción de vapores desprendidos) |
| | 11 | condensador |
| | 12 | descarga |
| 35 | 13 | recipiente de separación de fases |
| | 14 | conducción de gas de escape |
| | 15 | descarga de fase acuosa |
| | 16 | reconducción de fase orgánica |
| 40 | 101 | recipiente de muestra (solución de sal de amonio) |
| | 102 | recipiente de muestra de alcohol |
| | 103 | alimentación de solución de sal de amonio (como precursor) |
| | 104 | alimentación de alcohol |
| | 105 | alimentación de solución de sal de amonio |
| 45 | 106 | alimentación de alcohol |
| | 107 | columna |
| | 108 | evaporador |
| | 109 | salida de residuos (opcional) |
| | 110a | salida de fondo: mezcla de éster-(alcohol) |
| 50 | 110b | reconducción de fondo |
| | 110c | alimentación de columna |
| | 111a | reconducción de fase orgánica |
| | 111b | reconducción de fase acuosa (opcional) |
| | 112 | recipiente de separación de fases |
| 55 | 113 | condensador |
| | 114 | conducción de gas de escape |
| | 114a | descarga |
| | 115 | descarga de fase acuosa |
| | 116 | descarga de azeótropo (conducción de vapores desprendidos) |
| 60 | 117 | cabeza de la columna |

- 118 fondo
- 119 módulos (tales como platos de burbujas)

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación al menos de un éster alquílico de un ácido policarboxílico, en el que se realiza una destilación reactiva, poniendo en contacto en contracorriente una muestra, que comprende una solución acuosa libre de alcohol de una sal de amonio de al menos un ácido policarboxílico, en una columna de destilación con al menos un alcohol y separándose el amoníaco y el agua que se producen durante la esterificación de manera destilativa de la reacción, en donde se alimentan la solución acuosa que contiene sal de ácido carboxílico y el alcohol en al menos dos flujos de productos de partida separados uno de otro a la columna de destilación, de modo que la alimentación del alcohol se realiza al menos en una etapa de separación teórica o al menos en un plato por debajo de la alimentación de la solución acuosa que contiene sal de ácido carboxílico.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se acumula el éster de ácido carboxílico formado en el fondo de la columna.
3. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que se alimenta la solución acuosa que contiene sal de ácido carboxílico en la mitad superior de la columna de destilación.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que se separan por destilación el amoníaco y el agua liberados eventualmente junto con alcohol a través de la cabeza de la columna.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que se realiza la reacción en presencia de un catalizador de esterificación.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la sal de amonio de ácido carboxílico usada es succinato de diamonio.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la sal de amonio de ácido carboxílico usada se ha preparado químicamente; o en el que la muestra comprende un caldo de fermentación eventualmente purificado previamente y/o concentrado.
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el alcohol usado es n-butanol.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que se obtiene succinato de di-n-butilo.
10. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que se realiza la destilación reactiva esencialmente sin alimentación de gas inerte en la columna de destilación.
11. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la alimentación del alcohol se realiza en de 5 a 20 etapas de separación teóricas o platos por debajo de la alimentación de la solución acuosa que contiene sal de ácido carboxílico.
12. Procedimiento para la hidrogenación de ésteres alquílicos de ácido policarboxílico, en el que se realiza en primer lugar una reacción de esterificación según una de las reivindicaciones anteriores, a partir de la mezcla de reacción que contiene éster que así se produce se purifica eventualmente el éster alquílico de ácido carboxílico, se hidrogena catalíticamente el éster y se aísla el producto de valor deseado.
13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que se usa un catalizador de CuO soportado para la hidrogenación.
14. Procedimiento según las reivindicaciones 12 o 13, en el que se hidrogena succinato de di-n-butilo para dar tetrahidrofurano, 1,4-butanodiol, gamma-butirolactona o para dar una mezcla de THF y/o 1,4-butanodiol y/o gamma-butirolactona.

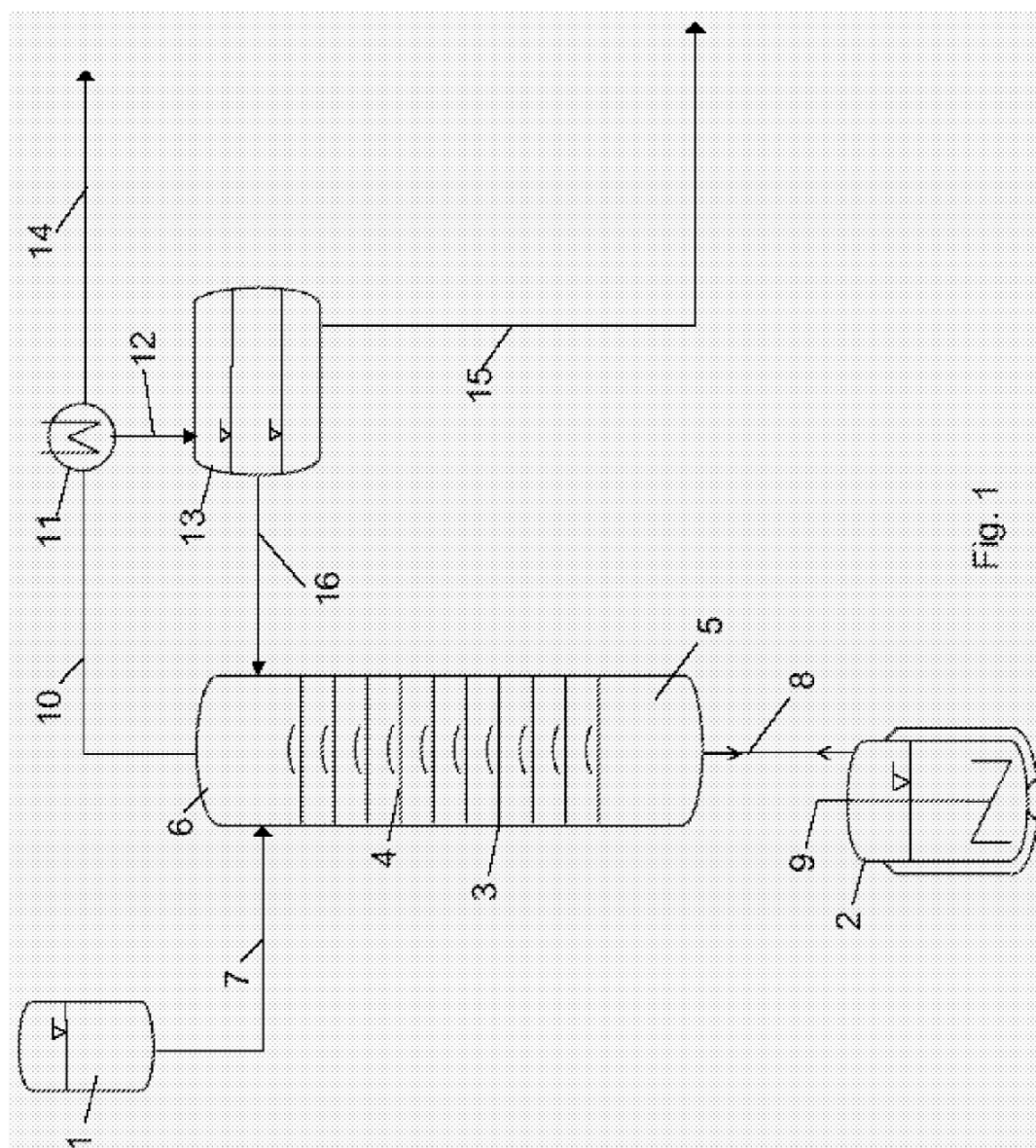


Fig. 1

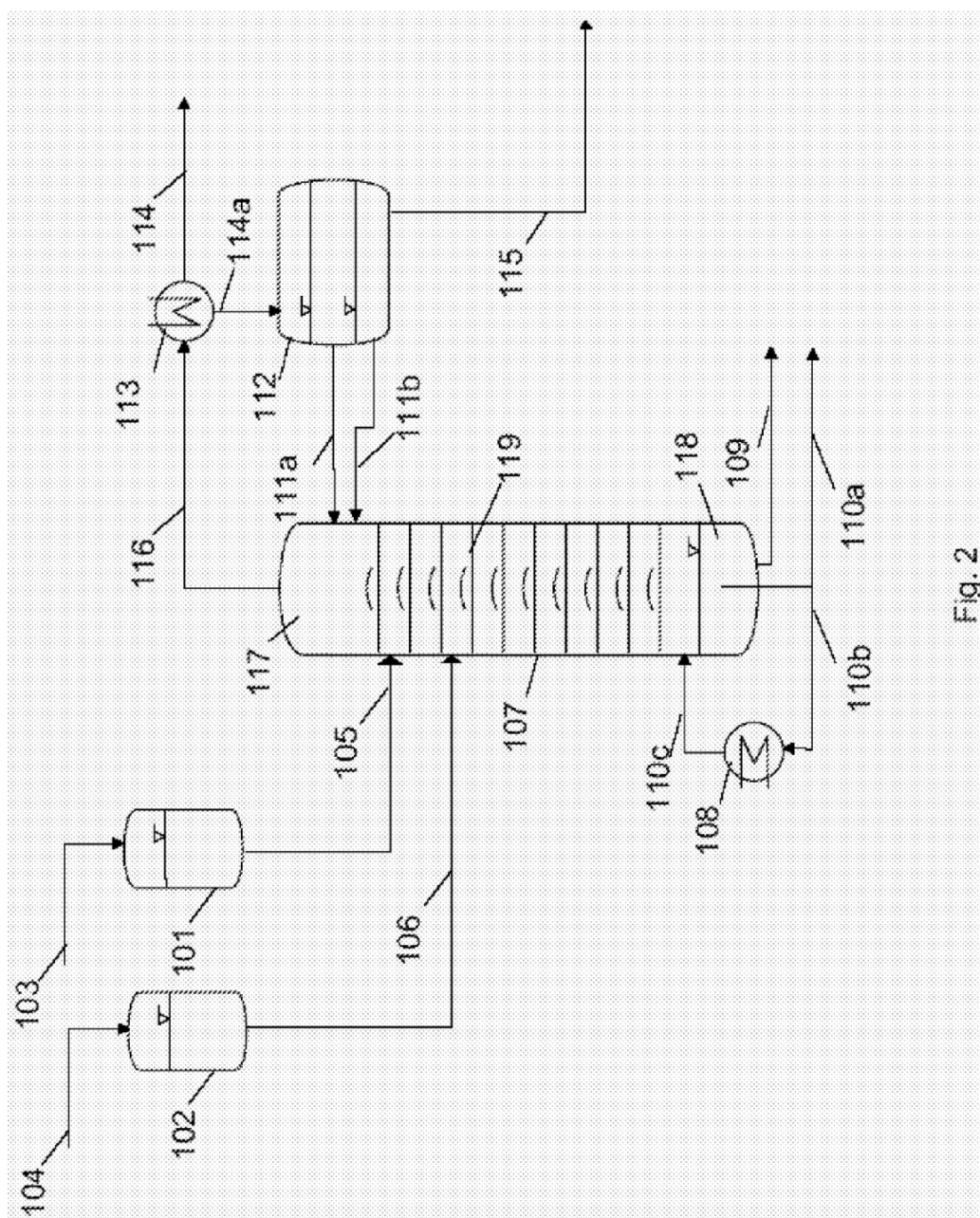


Fig. 2

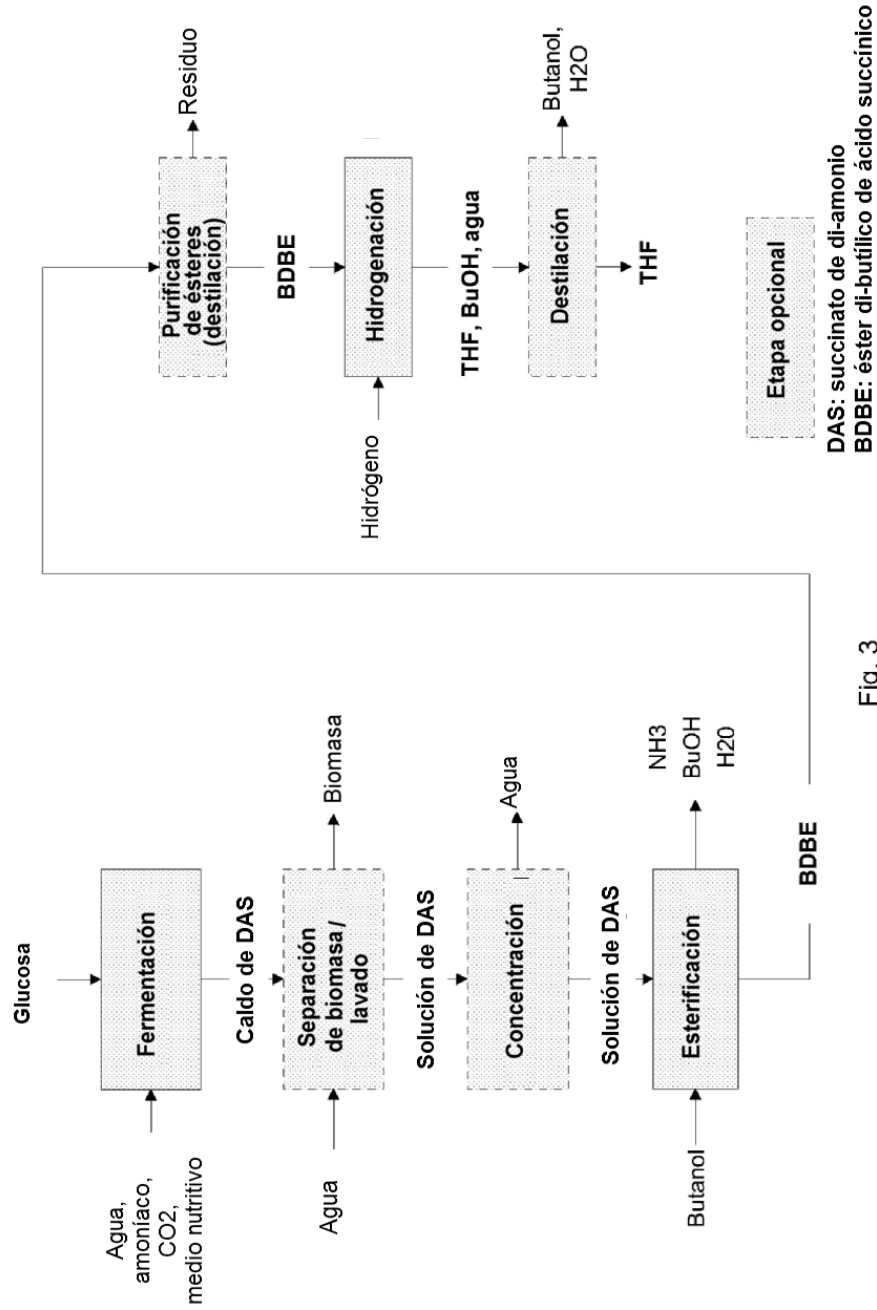


Fig. 3