

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 493**

51 Int. Cl.:

C07C 67/03 (2006.01)

C07C 69/14 (2006.01)

C07B 41/10 (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/US2014/036602**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014 WO14179706**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2014 E 14731441 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 2991964**

54 Título: **Proceso de cromatografía reactiva para reacciones limitadas por el equilibrio**

30 Prioridad:

03.05.2013 US 201361819245 P

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

12.12.2018

73 Titular/es:

**DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC (100.0%)
2040 Dow Center
Midland, MI 48674, US**

72 Inventor/es:

**FRANK, TIMOTHY C. y
DONALDSON, MEGAN E.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 693 493 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

Proceso de cromatografía reactiva para reacciones limitadas por el equilibrio

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere, en general, a un proceso para una reacción limitada por el equilibrio de un agente acilante con un compuesto orgánico que contiene hidroxilo (HCOC, *hydroxy containing compound*) para formar un éster orgánico y un coproducto de alcohol (AC, *alcohol co-product*) sin producir agua como producto de reacción.

Antecedentes

10 Una reacción de acilación introduce un grupo funcional acilo (R-C(=O)-) en un compuesto químico, por reacción con un agente acilante o donante de acilo. Las reacciones de este tipo incluyen la transesterificación de compuestos hidroxilo con ésteres, para formar un nuevo éster más un coproducto de alcohol. Por ejemplo, en la reacción de un alcohol con un agente acilante de éster de acetato, el agente acilante reemplaza el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo del alcohol por un grupo acetato. Las reacciones similares a la acilación incluyen la transamidación de aminas con amidas y la transaminación de cetonas con aminas. Los acetatos de alquilo, tales como el acetato de metilo y el acetato de etilo, se usan comúnmente como agentes acilantes utilizados para añadir un grupo funcional acetato a los compuestos orgánicos que contienen un grupo hidroxilo, como por ejemplo, glicoléteres. Esta reacción de acetato de metilo o acetato de etilo con el glicoléter también se conoce como transesterificación. La transesterificación es una reacción entre un éster de un alcohol y un segundo alcohol para formar un éster del segundo alcohol y un alcohol, a partir del éster original. La transesterificación de acetato de metilo, un éster de metanol, es de particular interés debido a su abundancia relativa como producto secundario de la producción de alcohol polivinílico.

15 Por lo general, las reacciones de acilación (y reacciones similares, como la transamidación y la transaminación) están limitadas por el equilibrio químico, de modo que el producto y/o el coproducto deben eliminarse de la mezcla de reacción para impulsar la conversión a los altos niveles que son necesarios para una aplicación comercialmente viable. Un método bien conocido para lograr esto consiste en combinar la reacción con la destilación en una operación de destilación reactiva. En la destilación reactiva, la reacción de transesterificación tiene lugar en el aparato de destilación que se utiliza para separar los productos de la mezcla de reacción. Esta técnica es especialmente útil para reacciones limitadas por el equilibrio, como las reacciones de transesterificación. La conversión puede incrementarse más allá de lo esperado por el equilibrio debido a la eliminación continua de los productos de reacción de la zona reactiva en el aparato de destilación. Sin embargo, el uso de la destilación reactiva a menudo se complica por la formación de mezclas azeotrópicas, que son difíciles de separar utilizando métodos de destilación. En tal sentido, existe la necesidad en la técnica de un proceso que pueda conducir a reacciones limitadas por el equilibrio (por ejemplo, reacciones de acilación) sin necesidad de destilar mezclas azeotrópicas.

20 Lode F et al: "Continuous reactive chromatography" (Chemical Engineering Science, Oxford, GB, vol. 56, no. 2, 1 de enero de 2001 (2001-01-01), páginas 269-291, XP027210930, ISSN: 0009-2509) se refiere a la cromatografía reactiva de "lecho móvil simulado".

25 El documento de patente US 5.405.992 se refiere a un proceso para la esterificación y separación concurrentes, utilizando un lecho móvil simulado.

30 El documento EP 0 849 254 se refiere a un proceso continuo para producir ésteres.

Sumario

40 En el primer aspecto de la invención se proporciona el proceso de la reivindicación 1.

45 La presente descripción provee un proceso para una reacción limitada por el equilibrio de un agente acilante con un compuesto orgánico que contiene hidroxilo (HCOC), para formar un éster orgánico y un coproducto de alcohol (AC), sin producir agua como producto de reacción. Como no se produce agua, no se presentan problemas derivados de la formación de un azeótropo acuoso. En otras palabras, como el agua no es un subproducto de la reacción, no se puede formar un azeótropo de los componentes orgánicos con el agua. El proceso permite una reacción limitada por el equilibrio de un HCOC con un agente acilante, a una temperatura predeterminada, para formar el éster orgánico y el AC a niveles de conversión comercialmente atractivos.

50 El proceso incluye suministrar el agente acilante y el HCOC a una unidad de cromatografía reactiva (RCU, *reactive chromatography unit*) para crear una mezcla de reacción, donde el agente acilante tiene un déficit estequiométrico en relación con el HCOC para la reacción limitada por el equilibrio. La RCU tiene medios de separación para separar la mezcla de un producto del éster orgánico y el AC. El agente acilante en el déficit estequiométrico en relación con el HCOC en la mezcla de reacción reacciona a la temperatura predeterminada en la RCU, para formar la mezcla de productos que incluye el éster orgánico y el AC, mediante la reacción limitada por el equilibrio. La mezcla de productos se separa en un refinado que incluye el éster orgánico y un extracto que contiene el AC. La reacción limitada por el equilibrio es una reacción reversible, que tiene un valor de conversión de equilibrio (X_e) para la

temperatura predeterminada. La separación de la mezcla de productos genera 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 lo tanto, la presente invención ayuda a lograr una conversión que es mayor que el valor de conversión de equilibrio al separar y eliminar los productos de reacción, lo que impulsa la conversión de los reactivos.

Para las diversas realizaciones, el HCOC actúa como un eluyente, tanto para el refinado como para el extracto de la RCU (por ejemplo, tanto el refinado como el extracto incluyen HCOC). La RCU puede ponerse en funcionamiento de manera tal que, como se analiza en el presente documento, una conversión de un solo paso del agente acilante sea del 70 por ciento (%) al 99 %. Como esta conversión del agente acilante es inferior al 100 %, habrá agente acilante residual sin reaccionar en la mezcla de productos. Tras la separación, el refinado incluye el agente acilante residual sin reaccionar, el HCOC y el éster orgánico, mientras que el extracto incluye el HCOC y el AC.

El refinado puede separarse adicionalmente en una fracción de producto de éster orgánico y una fracción de reciclaje, donde la fracción de reciclaje contiene el HCOC, el agente acilante residual sin reaccionar y un corte de éster orgánico. La fracción de reciclaje se regresa a la RCU para la reacción limitada por el equilibrio. El extracto también se puede separar en al menos una fracción de HCOC y una fracción de AC. La fracción de HCOC puede regresarse a la RCU para la reacción limitada por el equilibrio con el agente acilante. Al regresar el agente acilante residual sin reaccionar a la RCU, se puede lograr una mayor conversión global del agente acilante. Dicha conversión global para el agente acilante puede aproximarse a una conversión global del 100 % del agente acilante. Las realizaciones de la presente invención se pueden usar para reacciones de acilación, tales como una reacción de transesterificación. Por ejemplo, la presente invención incluye el proceso en el que el agente acilante es un éster de acetato y el HCOC reacciona con el éster de acetato para formar un acetato orgánico (OA, *organic acetate*) y un coproducto de alcohol (AC) durante la reacción limitada por el equilibrio. El éster de acetato se encuentra en el déficit estequiométrico en relación con el HCOC en la RCU, que contiene un catalizador para la reacción limitada por el equilibrio y los medios de separación para separar la OA y el AC. El refinado separado con los medios de separación contiene al menos el OA y el éster de acetato residual sin reaccionar, y el extracto separado con los medios de separación contiene al menos el AC. Otros ejemplos de reacciones limitadas por el equilibrio incluyen las reacciones de transaminación y las reacciones de transamidación.

Entre otras configuraciones, la RCU es una unidad de lecho móvil simulado.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 ilustra la conversión de acetato de etilo durante una reacción de transesterificación catalizada mediante una resina de intercambio catiónico de ácido fuerte (prueba de columna) (ejemplo 1).

La figura 2 ilustra la conversión de acetato de etilo durante una reacción de transesterificación catalizada mediante una resina de intercambio catiónico de ácido fuerte (prueba de lotes) (ejemplo comparativo A).

La figura 3 ilustra la conversión de acetato de etilo durante una reacción de transesterificación catalizada mediante una resina de intercambio aniónico de base fuerte (prueba de lotes) (ejemplo comparativo B)

Descripción detallada

La presente invención provee un proceso para llevar a cabo una reacción limitada por el equilibrio, que puede evitar las dificultades de separación observadas en procesos basados en destilación reactiva (por ejemplo, la formación de un azeótropo que puede afectar el producto y/o la eliminación de subproductos y, por lo tanto, limitar las mejoras potenciales a la conversión limitada por el equilibrio). Específicamente, el proceso es para la reacción limitada por el equilibrio de un agente acilante con un compuesto orgánico que contiene hidroxilo (HCOC), para formar un éster orgánico y un coproducto de alcohol (AC), sin producir agua como producto de reacción. Como no se produce agua, no se presentan los problemas que surgen por la formación de un azeótropo acuoso.

El proceso de la presente invención utiliza cromatografía reactiva, tanto para la reacción limitada por el equilibrio como para la separación de los productos, lo que produce un valor de conversión para la reacción limitada por el equilibrio que es mayor que el valor de conversión de equilibrio para una temperatura predeterminada dada. El proceso permite la reacción limitada por el equilibrio del HCOC con el agente acilante, a la temperatura predeterminada, para formar el éster orgánico y el AC a niveles de conversión comercialmente atractivos. La reacción limitada por el equilibrio es una reacción reversible, que tiene un valor de conversión de equilibrio (X_e) para la temperatura predeterminada. El proceso incluye suministrar el agente acilante y el HCOC a una unidad de cromatografía reactiva (RCU), para crear una mezcla de reacción, donde el agente acilante tiene un déficit estequiométrico en relación con el HCOC para la reacción limitada por el equilibrio. La RCU de la presente invención es un sistema de volumen constante.

La RCU tiene medios de separación para separar una mezcla de productos del éster orgánico y el AC. El agente acilante en el déficit estequiométrico en relación con el HCOC en la mezcla de reacción reacciona a la temperatura predeterminada en la RCU, para formar la mezcla de productos que incluye el éster orgánico y el AC, mediante la reacción limitada por el equilibrio. La mezcla de productos se separa en un refinado que incluye el éster orgánico y

un extracto que contiene el AC. La separación de la mezcla de productos genera 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 lo tanto, la presente invención ayuda a lograr una conversión que es mayor que el valor de conversión de equilibrio, mediante la separación y la eliminación de los productos de reacción, lo que impulsa la conversión de los reactivos.

Para las diversas realizaciones, el HCOC actúa como un eluyente, tanto para el refinado como para el extracto de la RCU (por ejemplo, tanto el refinado como el extracto pueden incluir HCOC). La RCU puede ponerse en funcionamiento de manera tal que una conversión de una sola pasada del agente acilante sea del 70 por ciento (%) al 99 %. Como esta conversión del agente acilante es inferior al 100 %, habrá agente acilante residual sin reaccionar en la mezcla de productos. Tras la separación, el refinado incluye el agente acilante residual sin reaccionar, el HCOC y el FAP, mientras que el extracto incluye el HCOC y el AC. Se evita un azeótropo del AC y el agente acilante residual sin reaccionar; sin embargo, el AC está presente en el extracto, mientras que el agente acilante residual sin reaccionar está presente en el refinado.

El proceso de la presente invención usa una unidad de cromatografía reactiva (RCU) para la reacción limitada por el equilibrio del agente acilante con el HCOC en la mezcla de reacción, para formar el éster orgánico y el AC en la mezcla de productos. Como se analiza en el presente documento, la RCU permite la reacción limitada por el equilibrio del agente acilante y del HCOC en la mezcla de reacción y la separación del éster orgánico y el AC en la mezcla de productos para impulsar la conversión de la reacción limitada por el equilibrio. Además, la separación del agente acilante residual sin reaccionar en el refinado proveniente del AC en el extracto mediante la RCU, contribuye a que el proceso evite la formación de un azeótropo en los productos de reacción que surgen de la RCU.

El proceso de la presente invención incluye suministrar a la RCU el agente acilante y el HCOC para crear la mezcla de reacción, donde el agente acilante se encuentra en un déficit estequiométrico con respecto al HCOC para la reacción limitada por el equilibrio. El agente acilante en el déficit estequiométrico en relación con el HCOC reacciona a una temperatura predeterminada en la RCU, para formar una mezcla de productos que comprende el éster orgánico y el AC mediante la reacción limitada por el equilibrio. La RCU tiene medios de separación para separar la mezcla de productos (por ejemplo, el éster orgánico y el AC) en una de dos corrientes: un refinado y un extracto.

Como el agente acilante suministrado a la RCU tiene un déficit estequiométrico en relación con el HCOC, el HCOC suministrado a la RCU tiene un exceso estequiométrico en relación con el agente acilante. Debido a este exceso estequiométrico, el HCOC, además de ser un reactivo en la reacción limitada por el equilibrio, también actúa como eluyente o desorbente (el disolvente de elución de la cromatografía o la fase móvil) para el extracto y el refinado de la RCU. Del mismo modo, debido a que el agente acilante suministrado a la RCU se encuentra en el déficit estequiométrico en relación con el HCOC, el FODR en la RCU reacciona a una temperatura predeterminada para formar el éster orgánico y el AC mediante la reacción limitada por el equilibrio.

Como se analiza en el presente documento, tras la separación, el refinado incluye el agente acilante residual sin reaccionar, el HCOC y el éster orgánico, mientras que el extracto incluye el HCOC y el AC. El refinado puede separarse adicionalmente en una fracción de producto de éster orgánico y una fracción de reciclaje, donde la fracción de reciclaje contiene el HCOC, el agente acilante residual sin reaccionar y un corte de éster orgánico. La fracción de reciclaje se restituye a la RCU para la reacción limitada por el equilibrio. El extracto también se puede separar en al menos una fracción de HCOC y una fracción de AC. La fracción de HCOC puede regresarse a la RCU para la reacción limitada por el equilibrio con el FODR. Al restituir el agente acilante residual sin reaccionar a la RCU, se puede lograr una mayor conversión global del agente acilante. Dicha conversión global para el agente acilante puede aproximarse al 100 %. El resultado es el proceso de la presente invención, que simplifica en gran medida el proceso de reacción limitada por el equilibrio, en comparación con los procesos de destilación reactiva, que pueden tener dificultades para eliminar la AC, a fin de impulsar la conversión sin tomar también parte de la sobrecarga del agente acilante, por lo que se requiere una operación adicional de la unidad para separar la mezcla azeotrópica resultante de agente acilante y del AC.

En una realización adicional, el agente acilante en el déficit estequiométrico con respecto al HCOC en la RCU puede reaccionar hacia la extinción en una sola pasada de los reactivos a través de la RCU. Por ejemplo, el agente acilante en el déficit estequiométrico con relación al HCOC en la RCU puede reaccionar esencialmente hasta la extinción (por ejemplo, esencialmente una conversión del agente acilante del 100 %) en una sola pasada de los reactivos a través de la RCU. Para esta realización, como el agente acilante reacciona hacia la extinción, el proceso de la presente invención puede evitar la necesidad de separar el agente acilante del AC, en particular, evitando las dificultades involucradas en la separación de un azeótropo que puede formarse a partir de las mezclas del agente acilante y el AC. En una realización adicional, es posible que el HCOC tenga un déficit estequiométrico en relación con el agente acilante para la reacción limitada por el equilibrio en la RCU. Dichas realizaciones pueden abordar ciertas reacciones limitadas por el equilibrio que tienen el potencial de formar un azeótropo de éster orgánico y HCOC o AC y HCOC.

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

Tal como se utiliza en el presente documento, una “conversión de equilibrio” es la conversión más alta (X_e) que se puede lograr en una reacción reversible a una temperatura dada (por ejemplo, una temperatura de reacción isotérmica) para un sistema de volumen constante.

5 El proceso de la presente invención usa la RCU como un recipiente de reacción y una unidad de cromatografía. La RCU permite la reacción simultánea de los reactivos y la separación de productos para reacciones reversibles (por ejemplo, una reacción limitada por el equilibrio) para obtener un mejor rendimiento. Los ejemplos de RCU incluyen una o más columnas cromatográficas empaquetadas con un medio de separación para los productos de reacción. La RCU también incluye un catalizador para ciertas reacciones limitadas por el equilibrio discutidas aquí. 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, que conduzcan a diferentes velocidades de migración a través de la RCU. Esto conlleva a la separación de los productos de reacción, a la supresión de las reacciones inversas y proporciona una alta conversión en la salida de la RCU.

15 Un ejemplo de la RCU adecuada para la presente invención es una unidad de lecho móvil simulado (SMB, *simulated-moving bed*). La unidad SMB proporciona una operación continua y contracorriente que combina reacción química y separación dentro de un solo aparato. La unidad de SMB emplea múltiples columnas de lecho fijo (o secciones de columnas), donde cada columna de lecho fijo contiene un catalizador para la reacción limitada por el equilibrio y medios de separación para separar el éster orgánico y los productos de reacción de AC. Diferentes reacciones limitadas por el equilibrio 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 de SMB para las reacciones limitadas por el equilibrio de la presente invención. Las entradas y salidas principales de la unidad de SMB son el material de alimentación, el extracto y el refinado, donde cada columna de lecho fijo incluye una corriente de entrada y una corriente de salida. Cada corriente entra a la columna de lecho fijo de la unidad de SMB o sale de ella en lugares individuales y a una velocidad de flujo particular que se controla de forma independiente.

25 Durante el proceso, la unidad de SMB conmuta las corrientes de entrada y las corrientes de salida de los líquidos de una columna a otra (o entre secciones de columna) para aproximarse al rendimiento teórico de un verdadero flujo de líquido-sólido a contracorriente. La conmutación de las corrientes de entrada y las corrientes de salida de una columna a otra se puede lograr usando válvulas (por ejemplo, válvulas rotativas o una red de válvulas de dos posiciones o de múltiples posiciones), que funcionan en conjunto con las líneas de entrada y salida de las múltiples columnas de lecho fijo. El dispositivo de direccionamiento de fluidos logra mover las ubicaciones de las corrientes de entrada y salida direccionando las corrientes hacia las líneas de entrada o salida apropiadas de las múltiples columnas de lecho fijo. Las velocidades de flujo del líquido de las corrientes de alimentación y los tiempos de paso para las válvulas de la unidad de SMB se controlan de manera que los productos de reacción de elución lenta y rápida se mueven en direcciones opuestas, con respecto al movimiento o a la conmutación de los puertos de entrada y salida.

40 Las columnas de lecho fijo de la unidad de SMB están configuradas para ofrecer cuatro zonas para la reacción limitada por el equilibrio y para separar los productos de reacción en dos fracciones: el extracto, que incluye la fracción de elución lenta, y el refinado, que incluye la fracción de elución rápida. Cada una de las cuatro zonas de la unidad de SMB realiza una función diferente. La zona I contiene columnas de lecho fijo entre la entrada del eluyente (por ejemplo, el HCOC) 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 agente acilante); la zona III contiene columnas de lecho fijo entre la entrada de alimentación (por ejemplo, el agente acilante) 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 HCOC). Dentro de la unidad de SMB, las zonas II y III sirven para permitir que los componentes rápidos y lentos se desplacen apartados entre sí, mientras que las zonas I y IV sirven para evitar que los componentes lentos se queden demasiado rezagados y que los componentes rápidos avancen más de la cuenta, respectivamente.

50 Como se analiza en el presente documento, las columnas de lecho fijo de la unidad de SMB tienen un catalizador para la reacción limitada por el equilibrio y los medios de separación para separar el éster orgánico y el AC. El catalizador y los medios de separación pueden proveerse en una estructura o pueden proporcionarse en estructuras separadas en las columnas de lecho fijo de la unidad de SMB. Los medios de separación utilizados en las columnas de lecho fijo de la RCU se pueden seleccionar de manera que los componentes de la reacción (por ejemplo, el agente acilante y el éster orgánico) se adsorban con menos fuerza, mientras que el coproducto de la reacción (por ejemplo, el AC) se adsorbe con más fuerza. Esto permite que se elimine menos componente de reacción polar, por ejemplo el éster orgánico, de la unidad de SMB en la corriente de refinado, mientras que se elimina más componente de reacción polar, por ejemplo, el AC, de la unidad de SMB en la corriente del extracto.

El proceso de la presente invención es para reacciones limitadas por el equilibrio que generan productos de reacción no acuosos —es decir, un alcohol— y no para reacciones que producen agua.

60 Los ejemplos de catalizadores para las reacciones limitadas por el equilibrio incluyen, aunque en forma no taxativa, aquellos para reacciones de transaminación, reacciones de transamidación y reacciones de acilación, tales como las reacciones de transesterificación y reacciones de amidación. Los ejemplos de catalizadores para las reacciones de

transesterificación incluyen, aunque en forma no taxativa, ácido, base, alcóxido metálico, amina, tamices moleculares y catalizadores enzimáticos, como se contempla en Otera, Junzo; "Transesterification", Chem. Rev., 1993, 93, 1449-1470. Dependiendo de la composición del material de alimentación, se pueden combinar varios catalizadores diferentes para lograr la función de catálisis.

5 El proceso de la presente invención puede usar muchos tipos diferentes de catalizadores y medios de separación para llevar a cabo la reacción limitada por el equilibrio y la separación. Puede usar un solo sólido, que puede actuar como ambas cosas, o sea, 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 utilizados en procesos del tipo adsorción, que incluyen, entre
10 otros, resinas poliméricas, sílice, alúmina, tamices moleculares, carbón activado u otros medios de separación conocidos, capaces de separar al menos uno de los productos de los productos de reacción limitada por el equilibrio. Los sólidos preferidos son aquellos que pueden funcionar como catalizador y como medio de separación en un solo sólido, tales como las resinas de intercambio iónico de ácido fuerte. Estas incluyen, entre otras, una resina de intercambio iónico sulfonada, como Amberlyst™ 15, Amberlyst™ 70, DOWEX™ MONOSPHERE™ M-31 u otras
15 resinas poliméricas de ácido fuerte disponibles en el mercado. Otros sólidos que pueden funcionar como catalizador y medios de separación en un solo sólido incluyen una resina de intercambio aniónico de base fuerte. Por ejemplo, la resina de intercambio aniónico de base fuerte puede ser una matriz copolimérica con grupos funcionales de amonio cuaternario. Los ejemplos de tales resinas de intercambio aniónico de base fuerte incluyen DOWEX™ MARATHON A, AMBERLITE™ IRA-900 y AMBERLITE™ IRA-904, entre otras.

20 Diferentes reacciones limitadas por el equilibrio y separaciones de productos pueden requerir diferentes combinaciones de catalizadores y medios de separación y/o diferentes proporciones en volumen de catalizadores a medios de separación. Por ejemplo, el catalizador y los medios de separación pueden estar presentes en la unidad de 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 de SMB en una variedad de configuraciones.
25 Por ejemplo, cuando están presentes como estructuras separadas, el catalizador y los medios de separación pueden estar presentes como una mezcla uniforme en todas las columnas de lecho fijo de la unidad de SMB. Alternativamente, el catalizador y los medios de separación pueden estar presentes en capas alternadas de catalizador y medios de separación a lo largo de las columnas de lecho fijo de la unidad de SMB. Los espesores y las posiciones relativas de las capas pueden depender de la reacción limitada por el equilibrio y de los productos que
30 deben separarse.

Para el proceso de la presente invención, el HCOC y el agente acilante se suministran a la RCU (por ejemplo, la unidad de SMB) para crear una mezcla de reacción, donde el agente acilante se encuentra en un déficit estequiométrico con respecto al HCOC para la reacción limitada por el equilibrio, y donde la RCU tiene medios de separación para separar el éster orgánico y el AC. El proceso funciona de manera continua, donde el HCOC y el agente acilante se introducen para formar la mezcla de reacción, la reacción limitada por el equilibrio tiene lugar para formar una mezcla de productos que incluye el éster orgánico y AC, y el éster orgánico y AC de la mezcla de productos se separan en el refinado y el extracto. Dado que el agente acilante se suministra a la RCU con un déficit estequiométrico en relación con el HCOC, el HCOC actúa como eluyente (también conocido como desorbente), tanto en el refinado como en el extracto. Los ejemplos adecuados de suministro del agente acilante en el déficit estequiométrico en relación con el HCOC para la reacción incluyen el suministro de una relación estequiométrica de agente acilante a HCOC (agente acilante:HCOC) comprendida en un intervalo de 1:1,1 a 1:10. En una realización adicional, el suministro del agente acilante en el déficit estequiométrico en relación con el HCOC para la reacción incluye el suministro de una relación estequiométrica de agente acilante a HCOC (agente acilante:HCOC) comprendida en un intervalo de 1:1,5 a 1:5. En una realización adicional, el suministro del agente acilante en el déficit estequiométrico en relación con el HCOC para la reacción incluye el suministro de una relación estequiométrica de agente acilante a HCOC (agente acilante:HCOC) comprendida en un intervalo de 1:2 a 1:3.
35
40
45

El material de alimentación introducido en la unidad de SMB contiene al menos un HCOC y al menos un agente acilante, donde la unidad de SMB funciona a una presión predeterminada y a una temperatura predeterminada, adecuadas para la reacción limitada por el equilibrio. Las condiciones operativas dependerán del catalizador (cuando esté presente) y de los medios de separación utilizados en la unidad de SMB. Las temperaturas predeterminadas típicas para las reacciones limitadas por el equilibrio en la unidad de SMB pueden variar de 0 °C a 200 °C. Las presiones predeterminadas típicas para las reacciones limitadas por el equilibrio en la unidad de SMB pueden fluctuar de 101 KPa a 2000 KPa. Según lo apreciado por un experto en la técnica, son posibles otras temperaturas y presiones operativas dependiendo de la reacción limitada por el equilibrio. Las condiciones operativas se pueden establecer de modo que las corrientes de los reactivos que forman la mezcla de reacción (por ejemplo, agente acilante y HCOC) estén en la fase líquida, y todos los componentes estén en la fase líquida.
50
55

Según se analiza en el presente documento, los medios de separación de la RCU permiten la separación de la mezcla de productos en un refinado y un extracto. En una realización, el refinado contiene al menos el éster orgánico, mientras que el extracto contiene al menos el AC. A medida que el HCOC se utiliza como eluyente, el refinado y el extracto también contienen HCOC (por ejemplo, el refinado incluye HCOC y el éster orgánico, y el extracto incluye HCOC y el AC). Además, el agente acilante residual sin reaccionar puede eluirse de la RCU en el extracto o en la corriente de refinado. Como se analiza aquí, es preferible operar la RCU de tal manera que se
60

5
separe el agente acilante residual sin reaccionar en la corriente de refinado, para evitar la separación aguas abajo de azeótropos potenciales entre el agente acilante residual sin reaccionar y AC. Por ejemplo, las velocidades de flujo en cada zona de la SMB (con relación tanto al tiempo de residencia para la reacción como a la separación), el rendimiento, la concentración y la temperatura pueden modificarse para lograr la separación adecuada de las especies correctas en las corrientes deseadas. También es posible que haya compuestos pesados indeseables en el refinado o en el extracto, ya sea porque los compuestos pesados estaban presentes en el material de alimentación o porque se produjeron como subproductos no deseados de la reacción limitada por el equilibrio (por ejemplo, una reacción de acilación).

10
15
20
En una realización preferida, la RCU se pone en funcionamiento de tal manera que permita una alta conversión global del agente acilante y HCOC en éster orgánico y AC, sin requerir una conversión alta única (por ejemplo, más del 90 % de conversión del agente acilante) a través de la RCU en sí. Al no tratar de lograr la conversión de un solo paso más alta posible, sino una conversión de un solo paso que sea más baja que el valor más alto posible, se puede reducir el consumo general de HCOC como el disolvente de elución. Esto se puede lograr mediante la estrategia descrita en el presente documento, en la cual la fracción de HCOC del extracto y la fracción de reciclaje del refinado se reciclan nuevamente a la RCU. Además, las velocidades de flujo en cada zona de la SMB (en relación con el tiempo de residencia para la reacción y la separación), el rendimiento, la concentración y la temperatura pueden modificarse para lograr una conversión deseada de un solo paso que sea más baja que el valor más alto posible. Es posible minimizar el exceso de HCOC (por ejemplo, el eluyente) y, al mismo tiempo, lograr una alta conversión global, puesto que se brindan una recuperación y un reciclaje económicos del agente acilante residual sin reaccionar y del HCOC. Por ejemplo, la conversión óptima de un solo paso puede oscilar entre el 70 y el 99 % de conversión (sobre la base del reactivo limitante del agente acilante), para permitir la reducción de los requisitos del eluyente al tiempo que se logran conversiones globales elevadas, cercanas al 100 %.

25
30
El refinado puede someterse a un proceso de separación, para separar el refinado en una fracción de producto de éster orgánico y una fracción de reciclaje, donde la fracción de reciclaje contiene la mayoría del HCOC, un corte de éster orgánico y un agente acilante residual sin reaccionar. La fracción de reciclaje se puede regresar a la RCU (por ejemplo, a la unidad de SMB), mientras que el corte de éster orgánico se recoge como un producto. En una realización, la fracción de reciclaje puede restituirse al material de alimentación de la RCU. En una realización adicional, la fracción de reciclaje puede regresarse a un lugar dentro de la RCU, donde las composiciones molares del HCOC, del agente acilante y del éster orgánico en la fracción de reciclaje tienen valores similares a las concentraciones molares del HCOC, el agente acilante y el éster orgánico en la RCU (por ejemplo, un punto de concentración similar en el ciclo de cromatografía de la unidad de SMB).

35
El proceso de separación adecuado para el refinado incluye, aunque no taxativamente, procesos de destilación, como se sabe, que pueden formar la fracción de producto de éster orgánico y una fracción de reciclaje. Los ejemplos de procesos de destilación adecuados incluyen procesos de destilación continua, incluidos aquellos que utilizan una columna de pared divisoria (DWC, *dividing wall column*). También son posibles otros procesos de separación.

40
El extracto también se somete a un proceso de separación para separar el extracto en al menos una fracción de HCOC y una fracción de AC. La fracción de HCOC puede regresarse al material de alimentación de la RCU (por ejemplo, a la unidad de SMB), mientras que la fracción de AC se elimina del proceso. Los procesos de separación adecuados para el extracto incluyen, aunque en forma no taxativa, los descritos en el presente documento para el refinado. Como se discute aquí, debido a que las reacciones limitadas por el equilibrio no producen agua y como consecuencia de que el agente acilante se separa principalmente en la corriente de refinado, hay menos oportunidad de que se forme un azeótropo con el agente acilante y/o el éster orgánico.

45
50
Como se analizó en el presente documento, el agente acilante puede reaccionar más allá del valor de conversión de equilibrio, como se discute aquí, con el HCOC para producir la mezcla de productos. Cuando el agente acilante no reacciona en su totalidad en la RCU, el agente acilante emerge de la RCU. Como se indicó con anterioridad, el agente acilante residual sin reaccionar se separa preferiblemente en la corriente de refinado para facilitar el procesamiento aguas abajo. Sin embargo, este agente acilante residual sin reaccionar también se puede recuperar como un tercer producto desde la RCU. En una realización, este tercer producto proveniente de la RCU se puede recuperar de la RCU empleando un esquema de separación SMB de múltiples componentes, donde el tercer producto se recupera en una tercera corriente de la RCU. Pueden encontrarse ejemplos de dichos esquemas para utilizar unidades SMB, como se discute aquí, para separar las mezclas de reacción terciarias (por ejemplo, refinado, extracto y agente acilante sin reaccionar) en "Comparison of various ternary simulated moving bed separation schemes by multi-objective optimization" (Agrawal et al., *Journal of Chromatography A*, 1238 (2012) 105-113).

55
Como lo apreciará un experto en la materia, la separación de la mezcla de productos en el refinado y el extracto en la RCU podría mejorarse mediante el uso de un disolvente no reactivo, además del HCOC de la fase móvil. Los ejemplos de dichos disolventes no reactivos pueden incluir, entre otros, una cetona. Esta utilización del agregado de un disolvente de fase móvil sería opcional, aunque de utilidad para mejorar la capacidad de separación de la RCU para la presente invención.

60
Según se analiza en el este documento, el proceso de la presente invención puede usarse para una reacción de transesterificación.

5 Para la reacción de transesterificación, el proceso de la presente invención utiliza la RCU para la reacción de transesterificación del HCOC con el agente acilante (AA), para formar el éster orgánico, en este caso un compuesto orgánico que contiene un grupo acilo (AGCOC, *acyl group containing organic compound*), y el AC, en este caso un coproducto donante de acilo (ADCP, *acyl donor co-product*). Como se analizó aquí, la RCU permite la reacción limitada por el equilibrio del HCOC y del AA y la separación de los productos del AGCOC y del ADCP, para impulsar la conversión de la reacción limitada por el equilibrio. Por ejemplo, el proceso de la presente invención incluye suministrar a la RCU el HCOC y el AA, para crear la mezcla de reacción, donde el AA se encuentra en un déficit estequiométrico relativo al HCOC para la reacción limitada por el equilibrio. La RCU tiene medios de separación para separar los productos AGCOC y ADCP en una de dos corrientes: un refinado y un extracto.

10 Como el AA suministrado a la RCU se encuentra en un déficit estequiométrico relativo al HCOC, el HCOC suministrado a la RCU se encuentra en un exceso estequiométrico con respecto al AA. Debido a este exceso estequiométrico, el HCOC, además de ser un reactivo en la reacción limitada por el equilibrio, también actúa como eluyente o desorbente para el extracto y el refinado de la RCU. Del mismo modo, debido a que el AA suministrado a la RCU se encuentra en el déficit estequiométrico con respecto al HCOC, el AA en la RCU reacciona más allá del valor de conversión de equilibrio, como se describe en este documento, para formar el AGCOC y el ADCP mediante la reacción limitada por el equilibrio. El resultado es que el proceso de la presente invención simplifica enormemente la reacción limitada por el equilibrio, en comparación con los procesos de destilación reactiva, en los que se puede dificultar la eliminación del ADCP para impulsar la conversión, sin tomar también parte de la sobrecarga de AA, por lo que se requiere la operación de una unidad adicional para separar la mezcla azeotrópica resultante de AA y ADCP.

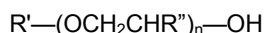
En una realización adicional, es posible que el HCOC esté en un déficit estequiométrico con relación al AA para la reacción limitada por el equilibrio en la RCU. Dichas realizaciones pueden abordar ciertas reacciones limitadas por el equilibrio que tienen el potencial de formar azeótropos de productos de reacción AGCOC y HCOC o bien, ADCP y HCOC.

25 Para el proceso de la presente invención, el HCOC y el AA se suministran a la RCU (por ejemplo, a la unidad de SMB) como la mezcla de reacción, donde el AA se encuentra en un déficit estequiométrico en relación con el HCOC para la reacción limitada por el equilibrio, a fin de formar la mezcla de productos del AGCOC y el ADCP. La RCU tiene medios de separación, como se explica en el presente documento, para separar el AGCOC y el ADCP. El proceso funciona de forma continua, en el que se introducen el HCOC y el AA, tienen lugar las reacciones limitadas por el equilibrio y se separan los productos de AGCOC y ADCP en el refinado y el extracto, respectivamente. A medida que el AA se suministra a la RCU con un déficit estequiométrico con relación al HCOC para crear la mezcla de reacción, el HCOC actúa como eluyente, tanto en el refinado como en el extracto, mientras que el AA reacciona más allá del valor de conversión de equilibrio, según se analiza en el presente documento, para formar la mezcla de productos en la UCR.

35 Los ejemplos adecuados de suministro de AA en el déficit estequiométrico con respecto al HCOC para la reacción incluyen el suministro de una relación estequiométrica de AA a HCOC (AA:HCOC) en un intervalo variable entre 1:1,1 y 1:10; en un intervalo variable entre 1:1,5 y 1:5 o en un intervalo variable entre 1:2 y 1:3.

40 El material de alimentación introducido en la unidad de SMB contiene al menos un HCOC y al menos un AA, donde la unidad de SMB funciona a una presión y a una temperatura adecuadas para la reacción limitada por el equilibrio. Las condiciones de operación dependerán del catalizador (cuando esté presente) y de los medios de separación utilizados en la unidad de SMB. Las temperaturas de operación y las presiones de operación típicas para las reacciones limitadas por el equilibrio en la unidad de SMB se proporcionan aquí. Las condiciones operativas se pueden establecer de modo que las corrientes de los reactivos (por ejemplo, HCOC y AA) estén en la fase líquida, y todos los componentes estén en la fase líquida.

45 Los HCOC incluyen aquellos compuestos que tienen un grupo hidroxilo libre adecuado para someterse a una reacción de acilación. Los ejemplos específicos de HCOC incluyen, aunque en forma no taxativa, glicoléteres o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el HCOC es un glicoléter (GE) que tiene la fórmula:



50 en 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 variable entre 1 y 4.

55 El HCOC reacciona con el AA para formar un acetato orgánico (OA) y un coproducto de alcohol (AC) durante la reacción de acilación. El AA está en el déficit estequiométrico con relación al HCOC para reaccionar más allá del valor de conversión de equilibrio, según se analiza en el presente documento, en la RCU que contiene un catalizador para la reacción de acilación, según se analiza en el presente documento, y los medios de separación para separar la OA y el AC. El refinado separado con el medio de separación contiene al menos el OA, y el extracto separado con el medio de separación contiene al menos el AC.

El AA puede ser, entre otras cosas, un acetato seleccionado del grupo que consiste en acetato de metilo, acetato de etilo (EtAc), acetato de propilo, acetato de butilo o una combinación de los mismos. El AA también puede

seleccionarse del grupo que consiste en un propionato, un benzoato, un adipato, un éster de un glicoléter o una combinación de los mismos. Por ejemplo, el AA puede incluir un éster de un glicoléter (GE) que tenga la fórmula:



5 en 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; R''' es hidrógeno o un grupo acilo de la forma $-C(O)-R'''$, en donde R''' es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y n es un número entero comprendido entre 1 y 4.

10 En una realización, el AA es EtAc, mientras que el HCOC es GE. En otras realizaciones, el proceso de la presente invención se puede usar en una reacción de transesterificación, en la que el GE reacciona con AA, como se contempla en este documento, para formar el correspondiente éster de glicoléter (GEE, *glicol ether ester*) más el correspondiente AC (por ejemplo, metanol (MeOH), etanol (EtOH), propanol (PrOH) o butanol (BuOH)).

15 Según se analiza en el presente documento, los medios de separación de la RCU permiten la separación de los productos de reacción en una corriente de refinado y una corriente de extracto. El refinado contiene al menos el AGCOC, mientras que el extracto contiene al menos el ADCP. Cuando se utiliza el HCOC como eluyente, el refinado y el extracto también contienen HCOC (por ejemplo, el refinado incluye HCOC y AGCOC, y el extracto incluye HCOC y ADCP, donde el refinado es menos polar en relación con el extracto). Además, el AA residual sin reaccionar puede eluirse desde la RCU en el extracto o bien, en la corriente de refinado. Es preferible operar la RCU de tal manera que separe el AA residual sin reaccionar en la corriente de refinado, para evitar la separación aguas abajo de los posibles azeótropos entre el AA y el ADCP. También es posible que haya compuestos pesados indeseables en el refinado, ya sea porque tales compuestos pesados estaban presentes en el material de alimentación o porque se produjeron como subproductos no deseados de la reacción limitada por el equilibrio (por ejemplo, una reacción de acilación).

20 El refinado puede someterse a un proceso de separación para separar el refinado en una fracción de producto de AGCOC y una fracción de reciclaje, donde la fracción de reciclaje contiene el HCOC, el AA residual sin reaccionar y un corte de AGCOC. La fracción de reciclaje puede regresarse a la RCU (por ejemplo, a la unidad de SMB), mientras que el corte AGCOC se recoge como un producto. En una realización, la fracción de reciclaje puede retornarse al material de alimentación de la RCU. En una realización adicional, la fracción de reciclaje se puede regresar a un lugar dentro de la RCU en el que las composiciones molares de HCOC, AA y AGCOC en la fracción de reciclaje tienen valores similares a las concentraciones molares de HCOC, AA y AGCOC en la RCU (por ejemplo, un punto de concentración similar en el ciclo de cromatografía de la unidad de SMB).

30 El proceso de separación adecuado para el refinado incluye, aunque no taxativamente, procesos de destilación, tales como se conocen, que pueden formar la fracción de producto de AGCOC y una fracción de reciclaje. Los ejemplos de procesos de destilación adecuados incluyen los procesos de destilación continua, incluidos aquellos que utilizan una DWC. También son posibles otros procesos de separación.

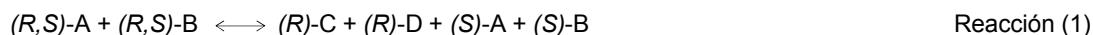
35 El extracto también se somete a un proceso de separación, para separar el extracto en al menos una fracción de HCOC y una fracción de ADCP. La fracción de HCOC puede regresarse al material de alimentación de la RCU (por ejemplo, la unidad de SMB), mientras que la fracción ADCP se elimina del proceso. Los procesos de separación adecuados para el extracto incluyen, aunque en forma no taxativa, los descritos en el presente documento para el refinado. Como se ha analizado aquí, debido a que las reacciones limitadas por el equilibrio no producen agua y debido a que el AA se separa principalmente en la corriente de refinado, hay menos oportunidad de que se forme un azeótropo con el AA y/o el AGCOC en el extracto.

40 Según se analiza en el presente documento, el AA puede reaccionar más allá del valor de conversión de equilibrio con el HCOC. Cuando el AA no reacciona en su totalidad en la RCU, el AA emerge de la RCU. Como se indicó con anterioridad, el AA sin reaccionar se separa preferiblemente en la corriente de refinado para facilitar el procesamiento aguas abajo. Sin embargo, este AA sin reaccionar se puede recuperar como un tercer producto de la RCU. En una realización, este tercer producto de la RCU se puede recuperar de la RCU empleando un esquema de separación de SMB de múltiples componentes, según se analiza en el presente documento.

45 Las realizaciones de la presente invención también se pueden usar para permitir reacciones de acilación enantioselectivas empleadas en la producción de enantiómeros con una mayor pureza quiral. Por ejemplo, se sabe que los biocatalizadores enzimáticos, como las lipasas, son selectivos para enantiómeros específicos y pueden tolerar líquidos no acuosos, por lo que es posible emplear la reacción de acilación catalizada por enzimas para generar compuestos que tengan una mayor pureza quiral. Los catalizadores enantioselectivos no enzimáticos también son conocidos y aptos para su utilización. También son conocidas las reacciones enantioselectivas de amidación y aminación. Los enantiómeros producidos por estas reacciones enantioselectivas son compuestos valiosos útiles como sintones (bloques de construcción sintéticos), para su uso en la síntesis asimétrica (quiral) de productos especializados, tales como productos farmacéuticos, agroquímicos y otros productos biológicamente activos. A menudo, estas son reacciones limitadas por el equilibrio, y las realizaciones de la presente invención pueden ayudar a impulsar la conversión, al lograr la reacción y la separación en simultáneo, como se explica en el presente documento. Las realizaciones de la presente invención pueden permitir acilaciones enantioselectivas y

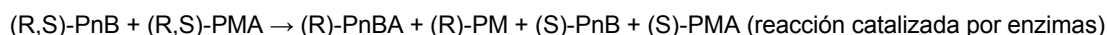
reacciones similares, la elaboración simultánea de múltiples productos enantioméricos.

Por ejemplo, es posible llevar a cabo una reacción de acilación enantioselectiva de modo que tanto un sustrato (por ejemplo, el HCOC) como un donante de acilo (por ejemplo, el agente acilante) sean compuestos quirales (suministrados como racematos), por lo que un catalizador (*R*)-enantioselectivo puede producir hasta cuatro enantiómeros con una mayor pureza quiral: los dos productos de reacción (*R*)-enantioméricos más los dos enantiómeros que no han reaccionado. La reacción global efectiva puede expresarse de la siguiente manera:



Suponiendo que fuera posible superar las limitaciones del equilibrio químico y que todos los (*R*)- y (*S*)-enantiómeros fuesen de interés comercial, la conversión teórica de los reactivos en los productos deseados puede aproximarse al 100 por ciento. Los enantiómeros en el lado derecho de la reacción (1) se pueden separar por cromatografía y/o destilación. También son posibles reacciones similares, como la transamidación enantioselectiva y la transaminación enantioselectiva.

Un ejemplo específico de tal reacción de acilación enantioselectiva para producir múltiples enantiómeros con pureza quiral puede incluir la reacción (*R*)-enantioselectiva del propilenglicol *n*-butil éter (PnB) con acetato de propilenglicol metil éter (PMA) para obtener los productos de reacción (*R*)-enantioméricos acetato de propilenglicol *n*-butil éter (PnBA) y propilenglicol metil éter (PM) más un (*S*)-enantiómero sin reaccionar de los dos reactivos racémicos.



Esta reacción, a diferencia de la otra descrita en este documento, implica el uso de ambos reactivos que se suministran en cantidades estequiométricas iguales y un disolvente de fase móvil agregado (por ejemplo, una cetona). Son posibles otras configuraciones de proceso y relaciones molares para obtener varias mezclas de reacción que puedan separarse usando cromatografía y/o los métodos de destilación detallados en este documento.

Para la reacción anterior, el (*R,S*)-PnB y el (*R,S*)-PMA se suministran a la RCU para crear la mezcla de reacción. La RCU tiene medios de separación para separar la mezcla de productos de (*R*)-PnBA, (*R*)-PM, (*S*)-PnB y (*S*)-PMA en un refinado y un extracto. Por ejemplo, el extracto puede incluir (*R*)-PM y (*S*)-PnB más la fase móvil, mientras que el refinado puede incluir el (*R*)-PnBA y (*S*)-PMA, más la fase móvil. Tal como se proveen para este ejemplo, ambos reactivos (*R*)-enantioméricos se suministran a la RCU en una relación estequiométrica y reaccionan más allá del valor de conversión de equilibrio. Es posible usar procesos de separación, como se describe en este documento (por ejemplo, destilación) para separar el refinado en una fracción (*S*)-PMA y una fracción (*R*)-PnBA, y para separar el extracto en una fracción (*R*)-PM y una fracción (*S*)-PnB + de fase móvil.

Ejemplos

El siguiente ejemplo se proporciona a título ilustrativo, aunque no limitativo, del alcance de esta invención. A menos que se indique lo contrario, todas las partes y porcentajes se encuentran expresados en peso. Salvo que se especifique de otro modo, todos los instrumentos y productos químicos utilizados están disponibles comercialmente.

Ejemplo 1 (Ej. 1):

El ejemplo 1 es la transesterificación mediante una prueba de cromatografía reactiva de una sola columna de 1-metoxi-2-propanol (DOWANOL™ PM, The Dow Chemical Company) con acetato de etilo (EMD, grado de HPLC, ≥99,8 %) a acetato de propilenglicol metil éter y etanol.

Se empaacan dos columnas de acero inoxidable (Supelco, diámetro exterior de 1,27 cm x diámetro interior de 1,0 cm x longitud de 25 cm) con Amberlyst™ 15 (Sigma Aldrich, en forma de hidrógeno, seca) en una suspensión con 1-metoxi-2-propanol (Sigma Aldrich, ≥99,5 %). Se pone el aparato en una configuración básica de HPLC. Se conectan las dos columnas en serie y se las coloca en un horno de columnas, en el que se establece una temperatura de 100 °C. Se utilizan bombas para cromatografía líquida de alta presión (HPLC, *high pressure liquid chromatography*) para bombear el 1-metoxi-2-propanol como eluyente, a través de las columnas, a una velocidad de 0,1 ml/min. Se mantiene la presión en 689,5 KPa gauge (100 libras por pulgada cuadrada (psig)), mediante el uso de un regulador de contrapresión. Se incorpora el acetato de etilo a la columna, mediante una válvula manual (inyector de muestras Valco de 6 puertos), utilizando una bomba de HPLC para agregar directamente un pulso rectangular de 0,5 ml a la columna. Se recoge el efluente de la columna, a intervalos de tiempo constantes y se analiza mediante cromatografía gaseosa-detección ionizada por llama (GC-FID, *gas chromatography-flame ionized detection*).

Ejemplo comparativo A (Ej. comp. A)

El ejemplo comparativo A repite la reacción de transesterificación del ejemplo 1, pero se lleva a cabo en una configuración por lotes. Se carga un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 250 ml, con 4,96 g de resina Amberlyst™ 15, 69,8 g de 1-metoxi-2-propanol y 33,5 g de acetato de etilo. Se coloca el matraz sobre una manta térmica, con un controlador de temperatura y una termocupla. Se equipa al matraz con un agitador superior, con un impulsor de teflón en forma de media luna, una termocupla recubierta con teflón, un condensador enfriado con agua

y una almohadilla de nitrógeno. Se aumenta la [velocidad] de agitación a 300 rpm, para mezclar los componentes y se establece un punto de ajuste de la temperatura, para mantener una temperatura interna de 75 °C dentro del matraz. Se toman muestras periódicamente y se las analiza por GC-FID.

5 La figura 1 ilustra que se ha logrado la separación de los productos de reacción para el ejemplo 1. La figura 2 también ilustra que para el ejemplo 1, la conversión de acetato de etilo superó el límite de equilibrio al lograr una conversión de aproximadamente 73 por ciento en peso (% en peso), sobre la base de los productos de reacción (estimado a partir de cálculos utilizando la regla trapezoidal). Esta es una mejora significativa respecto del experimento por lotes del ejemplo comparativo A, donde la figura 2 ilustra que solo se convirtió el 53 % en peso (basado en los productos de reacción) de acetato de etilo después de 28 horas. Se cree que este resultado se debe al logro del equilibrio de la reacción para la reacción de transesterificación.

Ejemplo 2 (Ej. 2):

El ejemplo 2 es la transesterificación mediante una prueba de cromatografía reactiva de una sola columna de 1-metoxi-2-propanol (PM, Alfa Aesar, 99 +%) con acetato de etilo (EMD, grado de HPLC, ≥99,8 %) a acetato de propilenglicol metil éter y etanol, con una resina de intercambio aniónico de base fuerte.

15 Se prepara el 1-metoxi-2-propanol secándolo con tamices moleculares 3Å. Se deshidrata la resina de intercambio aniónico DOWEX™ MARATHON A (The Dow Chemical Company) empaquetando el adsorbente mojado en una columna de acero inoxidable (Knauer, diámetro interno de 0,8 centímetros, longitud de 0,25 metros) y luego se hacen circular 12 volúmenes de lecho del 1-metoxi-2-propanol seco a través de la columna, con una bomba de cromatografía líquida de alta presión (HPLC), ajustada a una velocidad de flujo de 0,1 volumen de lecho por minuto. Se coloca la columna en un horno de columnas, configurado a una temperatura de 40 °C y se continúa bombeando el 1-metoxi-2-propanol como eluyente a través de la columna, a una velocidad de 0,1 volumen de lecho por minuto. Se añade el acetato de etilo a la columna mediante una válvula de inyección manual (inyector manual Rheodyne, RH-7725I), usando una bomba de HPLC, para agregar directamente un pulso rectangular de 1.0 ml a la columna. Se recoge el efluente de la columna, a intervalos de tiempo constantes, y se analiza por cromatografía de gases - detección ionizada por llama (GC-FID).

Ejemplo comparativo B (ej. comp. B)

El ejemplo comparativo B repite la reacción de transesterificación del ejemplo 2, pero en una configuración por lotes. Se prepara el 1-metoxi-2-propanol secándolo con tamices moleculares 3Å. Se deshidrata la resina de intercambio aniónico DOWEX™ MARATHON A (The Dow Chemical Company) empaquetando el adsorbente mojado en una columna de vidrio (diámetro interior de 1,5 cm y longitud de 22,6 cm) y luego se hacen circular 8,0 volúmenes del lecho de 1-metoxi-2-propanol seco a través de la columna, con una bomba de HPLC, ajustada a una velocidad de flujo de 0,0675 volúmenes de lecho por minuto. Se retira la resina deshidratada (8,75 g) y se la carga con 1-metoxi-2-propanol (100 ml) en un matraz de vidrio esférico de cuatro bocas, de 500 ml de capacidad, equipado con un condensador de bobina, para evitar cualquier pérdida de productos. Se controla la temperatura dentro de ± 0,1 K, mediante un controlador PID [Proporcional-Integral-Derivativo] de temperatura, en un baño de agua, y se equipa el matraz con un agitador superior. Se mezclan los componentes y se fija el punto de ajuste de la temperatura, para mantener una temperatura interna de 40 °C dentro del matraz. Una vez que la mezcla alcance la temperatura deseada, se incorpora el acetato de etilo precalentado (100 ml) al matraz. Se toman unas muestras de 0.1 ml periódicamente y se las analiza por GC-FID.

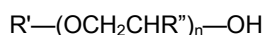
40 La tabla 1 ilustra que para el ejemplo 2, la conversión de acetato de etilo superó el límite de equilibrio al lograr una conversión de aproximadamente 78,7 por ciento en peso (% en peso), sobre la base a los productos de reacción (estimado a partir de cálculos utilizando la regla trapezoidal). Esta es una mejora significativa respecto del experimento por lotes del ejemplo comparativo B, donde la figura 3 ilustra que solo se convirtió el 30,3 % en peso (basado en los productos de reacción) de acetato de etilo después de 40 minutos. Se cree que este resultado se debe al logro del equilibrio de la reacción para la reacción de transesterificación.

Tabla 1

Volumen de EtAc inyectado (ml)	Cantidad de EtAc inyectado (mol)	Cantidad de EtAc recogido (mol)	Cantidad de EtAc que ha reaccionado (mol)	PMA formado (mol)	Relación de PMA formado a EtAc que ha reaccionado	Conversión de a EtAc (% en peso)
1,00	0,0102	0,00218	0,00080	0,00864	1,074	78,7

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para una reacción limitada por el equilibrio de un agente acilante con un compuesto orgánico que contiene hidroxilo (HCOC), para formar un éster orgánico y un coproducto de alcohol (AC), en el que la reacción limitada por el equilibrio es una reacción reversible, que tiene un valor de conversión de equilibrio (X_e) para una temperatura predeterminada, en donde el proceso comprende lo siguiente:
- 5 suministrar el agente acilante y el HCOC a una unidad de cromatografía reactiva (RCU), para crear una mezcla de reacción, donde el agente acilante tiene un déficit estequiométrico en relación con el HCOC para la reacción limitada por el equilibrio, y donde la RCU tiene un catalizador para la reacción limitada por el equilibrio y medios de separación, para separar el éster orgánico del AC;
- 10 hacer reaccionar, a la temperatura predeterminada, el agente acilante en el déficit estequiométrico en relación con el HCOC en la RCU, para formar una mezcla de productos que comprende el éster orgánico y el AC mediante la reacción limitada por el equilibrio y
- 15 separar la mezcla de productos con los medios de separación en un refinado que incluye el éster orgánico y un extracto que contiene el AC, 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 .
2. El proceso según la reivindicación 1, en el que el HCOC actúa como un eluyente, tanto en el refinado como en el extracto.
3. El proceso según la reivindicación 2, en el que el refinado incluye el HCOC, el agente acilante residual sin reaccionar y el éster orgánico, y en el que el proceso incluye, además:
- 20 separar el refinado en una fracción de producto de éster orgánico y una fracción de reciclaje, donde la fracción de reciclaje contiene el HCOC, el agente acilante residual sin reaccionar y un corte de éster orgánico y
- regresar la fracción de reciclaje a la RCU.
4. El proceso según la reivindicación 2, en el que el extracto incluye el HCOC y el AC, y en el que el proceso incluye, además:
- 25 separar el extracto en al menos una fracción de HCOC y una fracción de AC y
- regresar la fracción de HCOC a la RCU.
5. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que hacer reaccionar el agente acilante en el déficit estequiométrico en relación con el HCOC proporciona una conversión de un solo paso del agente acilante variable entre el 70 por ciento (%) y el 99 %.
- 30 6. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la RCU incluye una resina de intercambio iónico de ácido fuerte para catalizar la reacción limitada por el equilibrio y para separar el refinado y el extracto.
7. El proceso según la reivindicación 6, en el que la resina de intercambio iónico de ácido fuerte es una resina de intercambio iónico sulfonada.
- 35 8. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la RCU incluye una resina de intercambio aniónico de base fuerte para catalizar la reacción limitada por el equilibrio y para separar el refinado y el extracto.
9. El proceso según la reivindicación 8, en el que la resina de intercambio aniónico de base fuerte es una matriz copolimérica con grupos funcionales de amonio cuaternario.
- 40 10. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el agente acilante es un éster, seleccionado del grupo que consiste en un acetato o un éster seleccionado del grupo que consiste en un propionato, un benzoato, un adipato, un éster de un glicoléter o una combinación de los mismos.
11. El proceso según la reivindicación 10, en el que el acetato se selecciona del grupo que consiste en acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo o una combinación de los mismos.
- 45 12. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el HCOC es un glicoléter (GE) que tiene la fórmula:



en la que 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 comprendido entre 1 y 4.

13. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 11-12, en el que el agente acilante es acetato de etilo.

14. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la RCU es una unidad de lecho móvil simulado.

5 15. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el éster orgánico es un acetato orgánico.

16. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la reacción limitada por el equilibrio es una reacción de transesterificación.

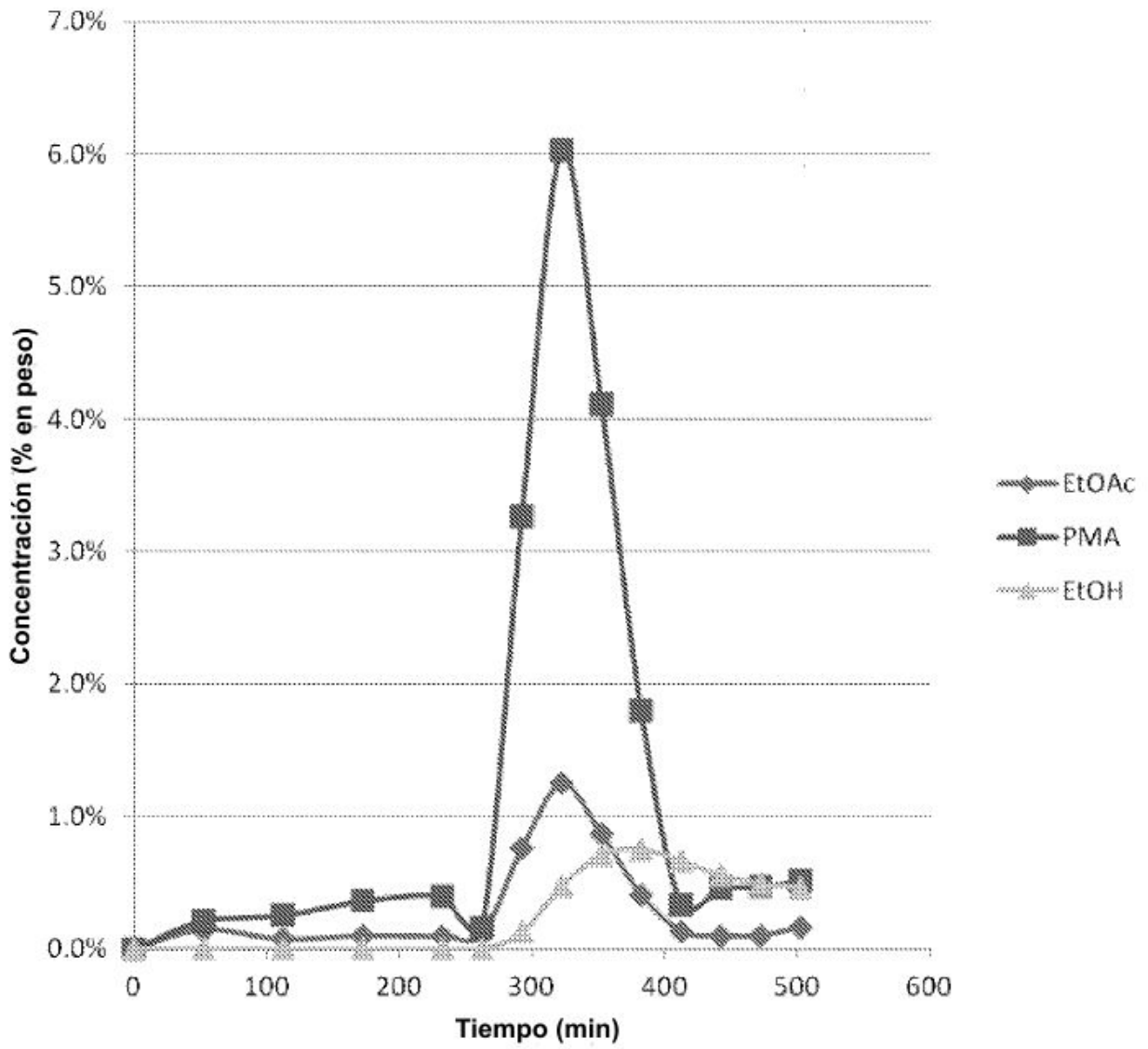


Figura 1

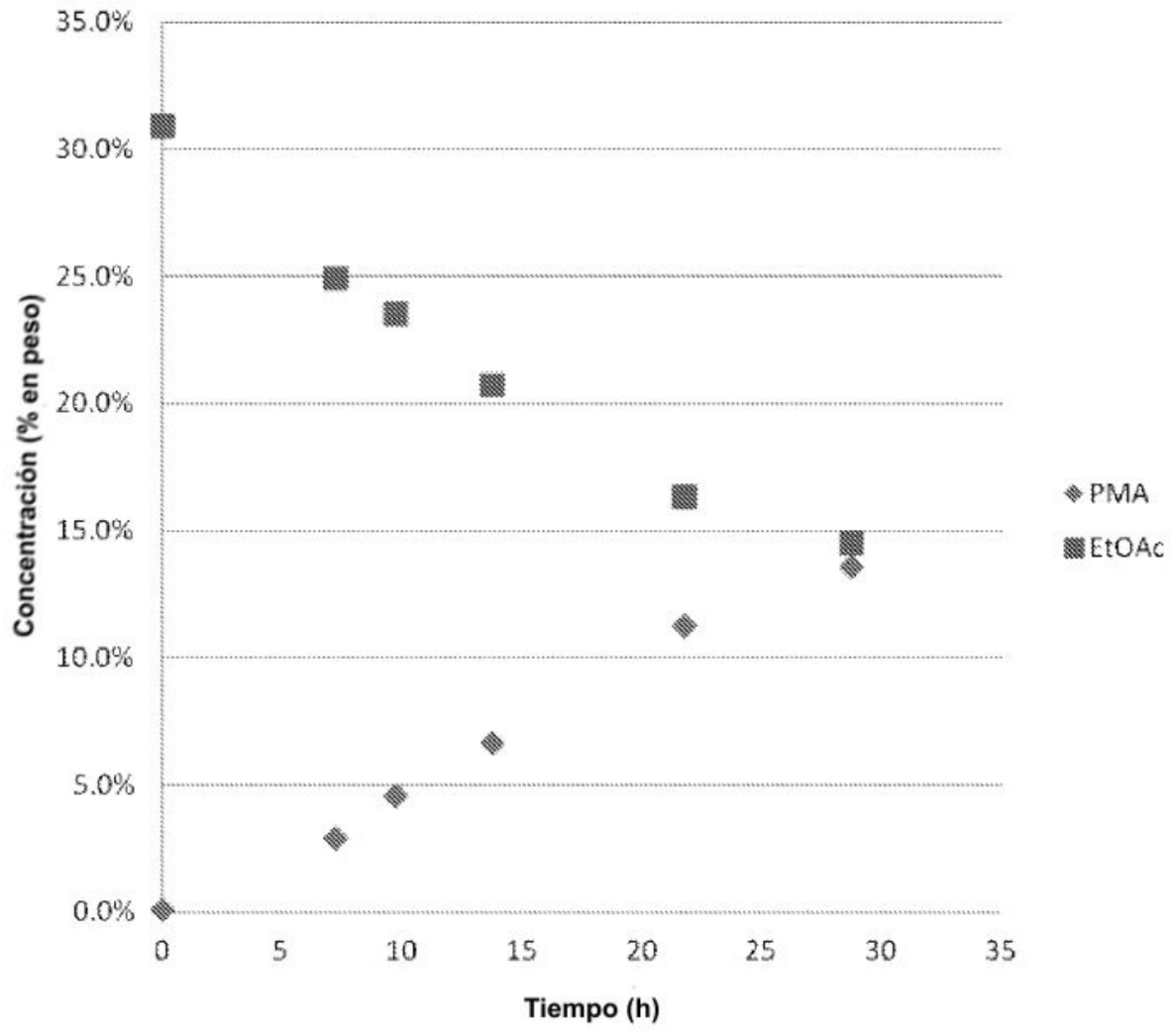


Figura 2

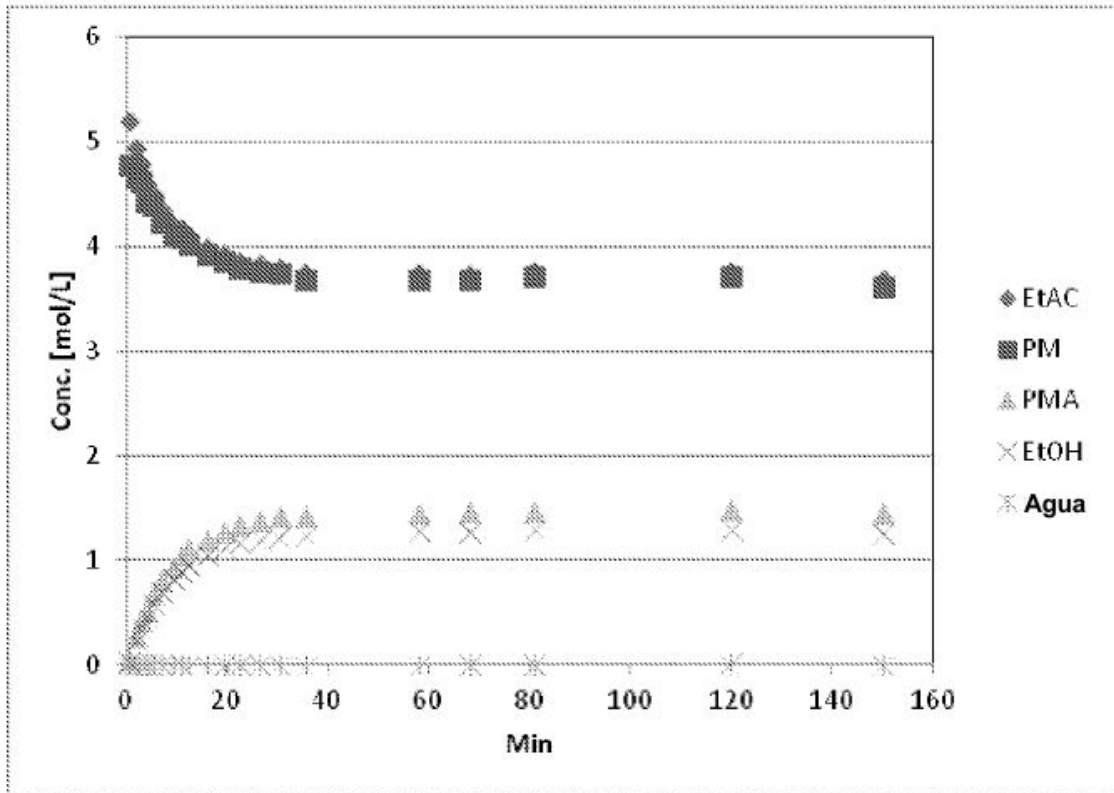


Figura 3