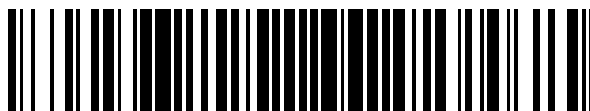


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 723 895**

51 Int. Cl.:

<b>C07C 51/02</b>	(2006.01)
<b>C07C 51/09</b>	(2006.01)
<b>C07C 51/43</b>	(2006.01)
<b>C07C 51/493</b>	(2006.01)
<b>C07C 55/10</b>	(2006.01)
<b>C07C 67/08</b>	(2006.01)
<b>C07C 69/40</b>	(2006.01)
<b>C12P 7/62</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.12.2014 PCT/EP2014/003254**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015 WO15082077**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2014 E 14814765 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 3077359**

54 Título: **Procedimiento para la preparación y el aislamiento de ésteres de ácido carboxílico**

30 Prioridad:

**06.12.2013 DE 102013225215**

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

**03.09.2019**

73 Titular/es:

**THYSSENKRUPP INDUSTRIAL SOLUTIONS AG  
(50.0%)  
ThyssenKrupp Allee 1  
45143 Essen, DE y  
THYSSENKRUPP AG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**FRITSCH, MARKUS;  
BÖRNER, ARMIN;  
SHUKLOV, IVAN y  
KNEZ, ZELJKO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 723 895 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 y el aislamiento de ésteres de ácido carboxílico

5 La invención se refiere a un procedimiento para la preparación y el aislamiento de ésteres de ácido carboxílico. Este procedimiento se basa en la reacción de un ácido carboxílico con un alcohol en medio acuoso. Para ello, el alcohol se emplea tanto para la esterificación como para la precipitación de las sales que se generan en la síntesis, preferentemente sales de amonio.

10 Por el estado de la técnica se conocen distintos procedimientos para la preparación de ácidos carboxílicos mediante procesos fermentativos, por ejemplo para ácido succínico, ácido láctico o ácido cítrico. Para las condiciones de proceso óptimas en el fermentador tiene lugar un ajuste del valor de pH del caldo de fermentación mediante adición de una base (por ejemplo hidróxido de amonio, bicarbonato de amonio, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, etc.).  
15 En función del valor de pH se produce entonces la formación de una sal de ácido carboxílico, por ejemplo succinato de diamonio con la neutralización de ácido succínico con una base de amonio, o una mezcla de ácido carboxílico y sal.

Es conocido por el estado de la técnica convertir sales de ácido carboxílico por ejemplo mediante electrodiálisis de nuevo en el ácido carboxílico libre. No obstante, los procedimientos de este tipo están relacionados con un alto  
20 consumo de energía y tienden a que se produzca una descomposición sobre la superficie de las membranas, mediante lo cual se limita considerablemente la vida útil de las membranas.

Otros procesos hacen uso de una etapa de acidificación, en la que mediante adición de un ácido fuerte se aísla el ácido carboxílico, mientras que la sal de ácido carboxílico que se forma a este respecto permanece en solución (en el caso de sulfato de amonio) o en suspensión (en el caso de sulfato de calcio, el denominado "procedimiento de yeso"). En la acidificación de succinato de diamonio con ácido sulfúrico se produce de este modo la formación de sulfato de amonio, un fertilizante valioso.  
25

Para conseguir una separación del ácido carboxílico de la sal, en el "procedimiento de yeso" tiene lugar una filtración. En este sentido es en cambio ventajoso que el yeso formado represente un producto de desecho y no pueda reutilizarse.  
30

Otra variante para la separación de ácido carboxílico y sal se basa en una separación cromatográfica, por ejemplo una cromatografía continua (SMB, "Simulated Moving Bed"). Debido a los altos costes de aparatos para la unidad cromatográfica y el alto consumo de agua como eluyente para una separación eficiente de sal y ácido, aparecen en este caso en cambio desventajas económicas del procedimiento. Igualmente es desventajoso que debido a los largos tiempos de permanencia a alta temperatura, que son necesarios para la evaporación del agua, se produzca, por regla general, una decoloración de la sal, que pueden atribuirse a reacciones de los aminoácidos restantes y los azúcares en la corriente de refinado que contiene sal durante la cromatografía.  
35

Para la recuperación del ácido carboxílico o anhídridos de ácido carboxílico en la pureza deseada son necesarias etapas adicionales. Entre ellas figuran tecnologías habituales tales como intercambio iónico, nanofiltración, osmosis inversa, extracción, evaporación, destilación, cristalización o recristalización. Cuanto más altos son en este caso los requisitos en cuanto a la pureza del ácido carboxílico, mayor son en cambio también el gasto relacionado con la limpieza y las pérdidas en cuanto al rendimiento.  
40  
45

En el caso del ácido succínico, en este caso la aplicación más importante se puede ver en la preparación de 1,4-butanodiol (BDO), tetrahidrofurano (THF) y  $\gamma$ -butirolactona (GBL). Esta última representa el material de partida para la preparación de 2-pirrolidona.  
50

BDO, THF y GBL pueden prepararse mediante un proceso de esterificación y de hidrogenación partiendo de anhídrido de ácido maleico, el proceso DAVY. Un producto intermedio en este procedimiento lo representa dimetilsuccinato (DMSAC). Dado que este se prepara mediante una esterificación de ácido succínico, DMSAC podría alimentarse a un procedimiento de hidrogenación convencional para la preparación de BDO, THF o GBL.  
55

Para ser competitivo con materiales de partida convencionales comparables, es necesario diseñar el proceso de aislamiento y purificación de los materiales de partida fermentados de la manera más eficiente posible. En el caso de ácido succínico y sus derivados, son válidas la purificación y cristalización del ácido succínico y del anhídrido de ácido succínico y las etapas posteriores de disolución en metanol, esterificación e hidrogenación son válidas debido al alto número de etapas de proceso, del consumo de energía y de las muchas transiciones de fase como debilidades en cuanto a la eficiencia.  
60

Además es conocido que la cristalización por evaporación de ácidos carboxílicos, tales como ácido succínico, representa un proceso sensible, que incluye en la pureza alcanzable de los cristales y la cantidad de impurezas por inclusiones o efectos de absorción. Por lo tanto, puede ser necesario añadir una cristalización/recristalización, para reducir las impurezas hasta una medida compatible con la esterificación siguiente.  
65

- Habitualmente, en los procesos fermentativos, además del ácido carboxílico deseado, se forman también otros ácidos carboxílicos como productos secundarios, que solo pueden retirarse con gran esfuerzo mediante los procedimientos de separación mencionados anteriormente. Para la obtención fermentativa de ácido succínico se produce por ejemplo al mismo tiempo la formación de, entre otros, ácido acético, ácido láctico, ácido fumárico y ácido maleico como productos secundarios. En función de las especificaciones para el ácido succínico para la etapa de esterificación e hidrogenación para la formación de DMSAC o incluso para la preparación posterior de biopolímeros tales como poli(succinato de butileno) (PBS), el enriquecimiento de estos ácidos carboxílicos adicionales como productos secundarios, puede llevar a la formación de alcoholes o ésteres indeseados.
- Un gran obstáculo para los procesos biotecnológicos lo representa la cantidad del agua empleada. Esto se refiere a la separación energéticamente eficiente del producto, la gran cantidad de agua residual generada y la necesidad de reacciones catalíticas en entorno acuoso.
- Para la provisión de procesos eficientes, en función del producto final, tiene que tener en cuenta el comportamiento de disolución de los componentes objetivo y adaptarse los procesos catalíticos.
- El documento US 2011/0275851 A1 divulga un procedimiento para la preparación de dietilsuccinato, en el que en primer lugar se acidifica succinato de sodio o de calcio de un caldo de fermentación, se retira el sulfato de sodio o de calcio formado y se esterifica el ácido succínico libre resultante.
- El documento US 2009/0234160 A1 divulga un procedimiento para la preparación de ácido succínico libre mediante acidificación de un succinato de metal alcalino.
- El documento US 2005/0070738 A1 divulga un procedimiento para la preparación de un ácido orgánico libre A, (por ejemplo ácido succínico), en el que se añade un ácido B (por ejemplo ácido acético) a la sal de amonio del ácido orgánico para formar la sal de amonio del ácido B y el ácido libre A.
- El documento US 2011/0245515 A1 divulga un procedimiento para convertir succinato de diamonio de un caldo de fermentación en ácido succínico libre mediante destilación, cristalización y de nuevo destilación.
- En la base de datos WPI, AN 2005-389773 & JP 2005-132836 (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology), 26 de mayo de 2005, se describe un procedimiento para la desaminación de succinato de amonio con la formación de ácido succínico mediante reacción con alcohol o agua, recuperándose el amoniaco.
- La base de datos CAplus, AN 2012:1531268 & CN 102731302 A (Beijing Xuyang Chemical Technology Institute), 17 de octubre de 2012, divulga un procedimiento para la preparación de dimetilsuccinato mediante esterificación de succinato de diamonio.
- Partiendo de estas desventajas conocidas por el estado de la técnica, era objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento para la preparación y el aislamiento de ésteres de ácido carboxílico que, por un lado, garantiza una alta pureza de producto y, por otro lado, minimiza el esfuerzo técnico para las etapas de procedimiento individuales.
- Este objetivo se consigue mediante el procedimiento con las características de la reivindicación 1. Las otras reivindicaciones dependientes muestran perfeccionamientos ventajosos.
- De acuerdo con la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación y el aislamiento de ésteres de ácido carboxílico de ácidos mono- y dicarboxílicos, ácidos hidroxicarboxílicos y ácidos grasos, que presenta las etapas siguientes.
- a) provisión de una solución acuosa de al menos una sal de ácido carboxílico,
  - b) acidificación de la solución acuosa con al menos un ácido con la formación del ácido carboxílico libre y de una sal del ácido,
  - c) precipitación de la sal mediante adición de al menos un alcohol a la solución,
  - d) separación de la sal precipitada de la solución,
  - e) esterificación del al menos un ácido carboxílico libre mediante adición de al menos un alcohol y
  - f) separación del al menos un éster de ácido carboxílico de la solución,
- añadiéndose en la esterificación en la etapa e) un catalizador, que se selecciona de
- el grupo de ácidos insolubles en agua, en particular ácido dodecilsulfónico,

- el grupo de lipasas,
- el grupo de ácidos sólidos o
- mezclas de los mismos.

5 Siempre que en adelante se hable de un ácido carboxílico, se entiende por ello siempre al menos un ácido carboxílico. Por lo tanto, puede tratarse también de una mezcla de varios ácidos carboxílicos.

10 Una característica especial del procedimiento de acuerdo con la invención es a este respecto que tiene lugar de manera sencilla una separación de las sales del ácido añadido en la acidificación del ácido carboxílico libre en solución acuosa, teniendo lugar mediante adición de un alcohol una precipitación de la sal, que puede separarse a continuación entonces con medios técnicamente sencillos de la solución acuosa del ácido carboxílico libre.

15 Con el procedimiento de acuerdo con la invención están relacionadas a este respecto las siguientes ventajas esenciales con respecto a los procedimientos conocidos por el estado de la técnica:

- preparación de ésteres de ácido carboxílico de alta pureza
- preparación de sales, por ejemplo sales de amonio, como productos secundarios en alta pureza
- reducción del riesgo del ensuciamiento biológico
- modo de proceder energéticamente eficiente mediante la reducción de las corrientes de agua en el proceso, inclusive del agua residual
- El procedimiento permite un reciclaje de los disolventes

25 Preferentemente en el caso de la sal se trata de una sal de amonio que puede generarse mediante adición de hidróxido de amonio o bicarbonato de amonio como base.

En cambio, es también posible proporcionar otras sales del ácido carboxílico, empleándose como base por ejemplo hidróxido de sodio, de potasio, de calcio o mezclas de los mismos.

30 El procedimiento de acuerdo con la invención es adecuado preferentemente para procesos en los que el ácido carboxílico se forma por fermentación. En este caso el ácido carboxílico se encuentra en un caldo de fermentación. Mediante neutralización con una base se produce la formación de la sal de ácido carboxílico empleada en la etapa a).

35 Si el ácido carboxílico se preparó por fermentación, entonces se prefiere que antes, durante o después de la etapa b) en una etapa de procedimiento adicional tenga lugar una separación de la biomasa, por ejemplo de células, constituyentes celulares y proteínas. En esta etapa de procedimiento pueden separarse por ejemplo también otros sólidos, siempre que estos estén presentes en el caldo de fermentación. En cuanto al procedimiento de separación son posibles todos los métodos de separación conocidos por el estado de la técnica. Entre estos figuran por ejemplo la separación gravimétrica, la centrifugación, la micro-, ultra- o nanofiltración así como combinaciones de los métodos de separación mencionados.

40 Igualmente es posible que el ácido carboxílico se haya proporcionado mediante otros procedimientos de biotransformación.

45 Una variante preferida adicional del procedimiento de acuerdo con la invención prevé que antes de la etapa b), es decir antes de la neutralización de la solución acuosa, tenga lugar una concentración de la solución. Esto puede realizarse preferentemente mediante osmosis inversa o mediante evaporación de la solución.

50 En cuanto a los ácidos empleados para la acidificación en la etapa b) se prefieren todos los ácidos protónicos que presentan un valor de  $pK_s$ , que es menor que el valor de  $pK_s$  del ácido carboxílico que va a aislarse. Este ácido protónico se selecciona preferentemente del grupo que consiste en ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, agua regia, ácido carbónico así como mezclas de los mismos.

55 Se prefiere además que el alcohol añadido en la etapa c) para la precipitación de la sal del ácido se seleccione del grupo

- de los alcoholes  $C_1$ - $C_8$  lineales o ramificados, en particular metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, pentanol, hexanol, heptanol, octanol y mezclas de los mismos,
- del grupo de los dioles  $C_1$ - $C_8$  lineales o ramificados, en particular etilenglicol, propanodiol, butanodiol, pentanodiol, hexanodiol, heptanodiol, octanodiol y mezclas de los mismos,
- del grupo de los polioles  $C_1$ - $C_8$  lineales o ramificados así como
- mezclas de los mismos.

65 La separación de la sal precipitada en la etapa d) puede conseguirse mediante cualquier método de separación. Se prefieren en este caso la separación gravimétrica, la centrifugación o combinaciones de las mismas.

La sal separada puede, a continuación, preferentemente lavarse y/o secarse, de modo que también estas sales pueden usarse para un tratamiento posterior.

5 En cuanto a la etapa de esterificación e) se ajusta preferentemente una relación de alcohol con respecto a agua de 1:5 a 10:1, preferentemente de 1:2 a 5:1, de manera especialmente preferente de 1:1 a 5:1.

En la esterificación se añade un catalizador que se selecciona de

- 10
- el grupo de ácidos insolubles en agua, en particular ácido dodecylbencenosulfónico
  - el grupo de lipasas tales como Novozym 435 o Amano PS
  - el grupo de ácidos sólidos tal como Amberlyst 15 o
  - mezclas de los mismos.

15 Para el caso de que se emplee un ácido soluble en agua como catalizador, se prefiere especialmente que en este sentido se trate del ácido idéntico, que se añade en la etapa b) durante la acidificación. Con ello se permite una recirculación del ácido en el proceso, lo que es especialmente económico desde el punto de vista del procedimiento. En este caso la esterificación en la etapa e) tiene lugar preferentemente a una temperatura de 5 °C a 90 °C, preferentemente de 10 °C a 60 °C y de manera especialmente preferente de 20 °C a 50 °C y/o una presión de 0,1 a 10 bares, preferentemente de 0,5 a 5 bares y de manera especialmente preferente de 1 a 2 bares.

20 Una variante preferida adicional prevé que el alcohol añadido en la etapa e) se seleccione de

- 25
- el grupo de los alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineales o ramificados, en particular metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, pentanol, hexanol, heptanol, octanol y mezclas de los mismos,
  - del grupo de los dioles C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineales o ramificados, en particular etilenglicol, propanodiol, butanodiol, pentanodiol, hexanodiol, heptanodiol, octanodiol y mezclas de los mismos,
  - del grupo de los polioles C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineales o ramificados así como
  - mezclas de los mismos.

30 También en cuanto al alcohol empleado se prefiere especialmente que el alcohol empleado en la etapa e) para la esterificación sea idéntico al alcohol añadido para la precipitación de la sal del ácido en la etapa c). También esto da como resultado una técnica especialmente económica desde el punto de vista del procedimiento, dado que el alcohol se recircula.

35 Se prefiere además que durante la esterificación en la etapa e) se extraigan los ésteres de ácido carboxílico. Esto puede tener lugar preferentemente con disolventes orgánicos, en particular tolueno, cloroformo, MTBE o fluidos supercríticos o subcríticos. Se prefiere especialmente en este caso el uso de CO<sub>2</sub> supercrítico. También en este caso puede tener lugar una recirculación económica desde el punto de vista de la técnica de procedimiento de los agentes de extracción al proceso.

40 Se prefiere especialmente una variante en la que las etapas de precipitación y separación de la sal precipitada del ácido así como de esterificación, es decir la etapa c), d) y e) tienen lugar simultáneamente.

45 La separación prevista en la etapa f) de los ésteres de ácido carboxílico de la solución puede tener lugar preferentemente por medio de destilación o mediante procedimientos cromatográficos. Entre los procedimientos cromatográficos se prefieren a este respecto en particular procedimientos cromatográficos de fluidos subcríticos o supercríticos. En esta etapa de separación puede tener lugar, cuando están presentes distintos ésteres de ácido carboxílico, también una separación de estos ésteres de ácido carboxílico uno de otro.

50 En principio, el procedimiento de acuerdo con la invención es adecuado para todos los ácidos mono- y dicarboxílicos, ácidos hidroxicarboxílicos y ácidos grasos. Entre los ácidos mono- o dicarboxílicos se mencionan por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adipico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido sebácico, ácido dodecanodioico, ácido itacónico y mezclas de los mismos. Los ácidos hidroxicarboxílicos se seleccionan

55 preferentemente del grupo que consiste en ácido málico, ácido glicólico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido tartrónico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 3-hidroxi propiónico, ácido hidroxibutírico, ácido mevalónico, ácido gálico, ácido salicílico, ácido hidroxibenzoico y mezclas de los mismos.

60 Una forma de realización de la invención prevé que la esterificación en la etapa e) tenga lugar a una temperatura de 5 °C a 150 °C, preferentemente de 30 °C a 100 °C y de manera especialmente preferente de 50 °C a 90 °C y/o una presión de 0,1 a 10 bares, preferentemente de 0,5 a 5 bares y de manera especialmente preferente de 1 a 2 bares.

65 Una forma de realización de la invención prevé que en la esterificación en la etapa e) se añada CO<sub>2</sub> como catalizador y la esterificación en la etapa e) tenga lugar a una temperatura de 5 °C a 90 °C, preferentemente de 10 °C a 60 °C y de manera especialmente preferente de 20 °C a 50 °C y/o una presión de 1 a 300 bares, preferentemente de 20 a 200 bares y de manera especialmente preferente de 80 a 120 bares.

Por medio de los siguientes ejemplos y Figuras se explicará en detalle el objeto de acuerdo con la invención, sin desear limitarla en este caso a las formas de realización específicas mostradas.

5 La Figura muestra por medio de una representación esquemática una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención.

10 En la Figura está representada una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, en la que en primer lugar tiene lugar una preparación fermentativa del ácido carboxílico. En este sentido se dispone en primer lugar un caldo de fermentación A a partir de agua, constituyentes de medio y azúcar, en el que tiene lugar la formación del ácido carboxílico. Mediante adición de hidróxido de amonio B se produce entonces la formación de la sal de amonio. En la etapa de separación siguiente se separa entonces la biomasa D, por ejemplo células, constituyentes celulares y proteínas. En esta etapa puede añadirse adicionalmente ácido sulfúrico.

15 La etapa de concentración opcional posterior puede tener lugar mediante evaporación de la solución acuosa de la sal de amonio del ácido carboxílico, mediante lo cual se provoca una separación de agua.

20 En la etapa siguiente tiene lugar entonces una acidificación de la solución acuosa mediante adición de ácido sulfúrico. En este sentido se produce la formación del ácido carboxílico libre y de la sal de amonio del ácido. En la etapa de precipitación con sal se provoca entonces mediante adición de un alcohol F la precipitación del sulfato de amonio. A continuación se separa entonces el sulfato de amonio precipitado G de la solución por ejemplo mediante centrifugación o separación gravimétrica. A continuación sigue la etapa de esterificación, en la que mediante adición de un alcohol F se esterifica el ácido carboxílico libre. Esta etapa puede combinarse con una extracción, añadiéndose un agente de extracción H.

25 Por último sigue entonces la etapa de la separación de producto, en la que tiene lugar una separación del éster de ácido carboxílico I de la solución. Además se separan entre sí el agua residual J, el alcohol F y dado el caso el agente de extracción H. El alcohol F y el agente de extracción H pueden alimentarse de nuevo al proceso en las etapas de procedimiento en cuestión, lo que es especialmente económico desde el punto de vista del procedimiento.

30 Las etapas de procedimiento de la precipitación con sal, la separación de sal y la esterificación pueden tener lugar en unidades separadas. Igualmente es en cambio posible combinar aleatoriamente entre sí estas etapas en subunidades o también llevarlas a cabo en una única unidad.

### 35 Ejemplo 1

#### Esterificación de soluciones acuosas de ácido succínico

40 Tuvo lugar una reacción de ácido succínico con metanol en medio acuoso. La reacción tuvo lugar en un medio bifásico y se catalizó con ácido dodecilsulfónico (DBSA) o lipasas (Novozym 435, Armano PS). En presencia de DBSA se formó con ácido succínico una solución homogénea.

45 La esterificación en metanol técnico transcurrió ya a 60 °C rápidamente y de manera casi cuantitativa (Tabla 1, pase 1) la reacción en una mezcla 1:1 de metanol/H<sub>2</sub>O como disolvente transcurrió más lentamente. El equilibrio se alcanzó después de 24 horas. Se encontraba aproximadamente un 50 % de dimetilsuccinato en la mezcla. La catálisis con Novozym 435 en acuosa alcohólica o acuosa fue menos eficiente (pases 5 a 10). El rendimiento máximo del 45 % se alcanzó en metanol puro después de 48 horas.

Tabla 1

Pase	Catalizador	Disolvente	Tiempo [h]	Rendimiento <sup>d</sup> [%]
1	DBSA <sup>b</sup>	MeOH	6	99
2	DBSA <sup>b</sup>	MeOH:H <sub>2</sub> O 1:1	6	40
3	DBSA <sup>b</sup>	MeOH:H <sub>2</sub> O 1:1	24	50
4	DBSA <sup>b</sup>	MeOH:H <sub>2</sub> O 1:1	48	50
5	Novozym 435 <sup>c</sup>	MeOH	6	5
6	Novozym 435 <sup>c</sup>	MeOH	24	23
7	Novozym 435 <sup>c</sup>	MeOH	48	45
8	Novozym 435 <sup>c</sup>	MeOH:H <sub>2</sub> O 1:1	6	i2
9	Novozym 435 <sup>c</sup>	MeOH:H <sub>2</sub> O 1:1	24	10

(continuación)

Pase	Catalizador	Disolvente	Tiempo [h]	Rendimiento <sup>d</sup> [%]
10	Novozym 435 <sup>c</sup>	MeOH:H <sub>2</sub> O 1:1	48	20

<sup>a</sup> 3 g de ácido succínico, 30 ml de disolvente, 60 °C; <sup>b</sup> 1 g de DBSA; <sup>c</sup> 120 mg de Novozym 435; <sup>d</sup> Rendimiento según CG<sup>1</sup>.

**Ejemplo 2****Esterificación de ácido succínico en presencia de un disolvente orgánico**

- 5 La reacción de ácido succínico con metanol se examinó en presencia de DBSA en un sistema de 3 componentes bifásico (metanol, H<sub>2</sub>O/disolvente orgánico). Como disolventes orgánicos se emplearon en este caso cloroformo (CHCl<sub>3</sub>), metil-*tert*-butil éter (MTBE) y tolueno, que son inertes en las condiciones de reacción.
- 10 La mezcla de reacción con MTBE no forma una mezcla bifásica en las condiciones de reacción. El análisis de CG mostró que la esterificación en este sistema transcurre muy lentamente (Tabla 2, pase 5).

**Tabla 2**

Pase	Catalizador	Disolvente	Tiempo [h]	Rendimiento <sup>d</sup> [%]	
				Fase orgánica	Fase acuosa
1	DBSA <sup>b</sup>	CHCl <sub>3</sub>	7	55	5
2	DBSA <sup>b</sup>	Tolueno	7	50	15
3	DBSA <sup>b</sup>	CHCl <sub>3</sub>	20	78	4
4	DBSA <sup>b</sup>	Tolueno	20	56	22
5	DBSA <sup>b</sup>	MTBE	7	1	-
6	Amberlyst 15	CHCl <sub>3</sub>	7	3	n.d.
7	Amberlyst 15	Tolueno	7	25	n.d.
8	Amberlyst 15	CHCl <sub>3</sub>	14	32	1
9	Amberlyst 15	Tolueno	14	47	15
10	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Tolueno	7	59	n.d.
11	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Tolueno	20	64	16

<sup>a</sup> 2 g de ácido succínico, 20 ml de disolvente, 10 ml de MeOH, 10 ml de H<sub>2</sub>O. 65 °C; <sup>b</sup> 0,7 g de DBSA; <sup>c</sup> 120 mg de Novozym 435; <sup>d</sup> Rendimiento según CG de DMSAC.

- 15 Los otros dos disolventes CHCl<sub>3</sub> y tolueno forman una fase acuosa (metanol/H<sub>2</sub>O) y una fase orgánica (metanol/disolvente orgánico). Ya después de siete horas se establecieron en ambas muestras más del 50 % de rendimiento (Tabla 2, pases 1 a 2). El producto de esterificación se distribuyó entre las dos fases.

- 20 Los rendimientos de CG de producto, que se calcularon a partir de las concentraciones de dimetilsuccinato (DMSAC) en fases orgánicas y acuosas, están recogidos en la Tabla 2. La distribución del producto entre medio orgánico y acuoso era mejor en cloroformo que en tolueno. También el ácido libre y monometilsuccinato (MMSAC) se extrajeron de manera efectiva a la fase orgánica.

- 25 Tolueno fue claramente más selectivo y prácticamente no disuelve nada ácido succínico y MMSAC. El mejor rendimiento del 78 % se alcanzó con el empleo de CHCl<sub>3</sub> y DBSA como catalizador después de 20 horas a 65 °C (pase 3).

- 30 El uso de otros ácidos de Brønsted, en concreto Amberlyst 15 y ácido sulfúrico, se examinó igualmente. Ambos ácidos pudieron catalizar la esterificación. En el caso de la resina catiónica fuertemente ácida 15 se forma un sistema de 3 fases que se compone de resina/fase orgánica/fase acuosa, por lo tanto, los rendimientos dependen muy considerablemente de la eficiencia de agitación (pases 6-9).

- 35 El uso de ácido sulfúrico es igualmente posible (pases 10-11). En este caso el ácido prácticamente permaneció exclusivamente en la fase acuosa.

**Ejemplo 3**

**Precipitación y aislamiento de sulfato de amonio (etapas de acuerdo con la invención c y d)**

5 Se acidificaron 5 ml de una solución de succinato de diamonio concentrada 10 g/l ácido sulfúrico hasta pH 2,2.

La solución acuosa generada en este sentido de sulfato de amonio y ácido succínico se mezcló en una relación volumétrica de una parte de esta solución acuosa con respecto a 4 partes de metanol a temperatura ambiente. El residuo precipitado en este sentido se aisló con un rendimiento en masa del 70 % (con respecto a la cantidad generada teóricamente de sulfato de amonio) y se examinó por medio de espectroscopía de RMN de <sup>1</sup>H, RMN de <sup>13</sup>C y análisis elemental.

10 El análisis del residuo dio como resultado sulfato de amonio prácticamente puro con aproximadamente un 0,5 % de impurezas de ácido succínico.

15 El resultado de dos análisis elementales fue en este sentido:

C=0,3816 %, H=6,046 %, N=21,35 %, S=23,30 %  
C=0,2327 %, H=6,271 %, N=21,48 %, S=24,21 %

20 El análisis de las aguas madre evaporadas dio como resultado una mezcla de ácido succínico y pequeños restos de sulfato de amonio (aproximadamente 15 %).

25 El resultado de dos análisis elementales fue en este sentido:

C=31,07 %, H=4,931 %, N=3,471 %, S=2,521 %  
C=31,73 %, H=5,038 %, N=3,171 %, S=3,684 %



## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación y el aislamiento de ésteres de ácido carboxílico de ácidos mono- y dicarboxílicos, ácidos hidroxicarboxílicos y ácidos grasos con las siguientes etapas:

- a) provisión de una solución acuosa de al menos una sal de al menos un ácido carboxílico,
- b) acidificación de la solución acuosa con al menos un ácido con la formación del ácido carboxílico libre y de una sal del ácido,
- c) precipitación de la sal mediante adición de al menos un alcohol a la solución,
- d) separación de la sal precipitada de la solución,
- e) esterificación del al menos un ácido carboxílico libre mediante adición de al menos un alcohol y
- f) separación del al menos un éster de ácido carboxílico de la solución,

añadiéndose en la esterificación de la etapa e) un catalizador, que se selecciona de

- el grupo de los ácidos insolubles en agua, en particular ácido dodecibencenosulfónico,
- el grupo de las lipasas,
- el grupo de los ácidos sólidos o
- mezclas de los mismos.

2. Procedimiento según la reivindicación 1,

**caracterizado por que** la sal se selecciona del grupo que consiste en sal de amonio, sal de calcio, sal de potasio, sal de sodio o mezclas de los mismos.

3. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores,

**caracterizado por que** en una etapa antepuesta el ácido carboxílico se prepara por medio de fermentación u otros procesos de biotransformación y la solución acuosa de la etapa a) es un caldo de fermentación, que dado el caso contiene biomasa y por lo tanto se encuentra como suspensión, preparándose, mediante neutralización con una base, la sal de ácido carboxílico para la etapa a).

4. Procedimiento según la reivindicación anterior,

**caracterizado por que** en una etapa adicional antes, durante o después de la etapa b) tiene lugar una separación desde la suspensión de la biomasa, en particular células, y dado el caso sólidos contenidos en la suspensión, en particular mediante un procedimiento de separación seleccionado del grupo de separación gravimétrica, centrifugación, microfiltración, ultrafiltración, nanofiltración y combinaciones de las mismas.

5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores,

**caracterizado por que** antes de la etapa b) tiene lugar una concentración de la solución, en particular mediante osmosis inversa o evaporación de la solución.

6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores,

**caracterizado por que** el ácido añadido en la etapa b) presenta un valor de pKs, que es menor que el valor de pKs del ácido carboxílico que va a aislarse, y en particular se selecciona del grupo que consiste en ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, agua salada, agua regia, ácido carbónico así como mezclas de los mismos.

7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores,

**caracterizado por que** el alcohol añadido en la etapa c) se selecciona de

- el grupo de los alcoholes C1-C8 lineales o ramificados, en particular metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, pentanol, hexanol, heptanol, octanol y mezclas de los mismos,
- el grupo de los dioles C1-C8 lineales o ramificados, en particular etilenglicol, propanodiol, butanodiol, pentanodiol, hexanodiol, heptanodiol, octanodiol y mezclas de los mismos,
- el grupo de los polioles C1-C8 lineales o ramificados así como
- mezclas de los mismos.

8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores,

**caracterizado por que** la separación en la etapa d) tiene lugar mediante un procedimiento de separación seleccionado del grupo de separación gravimétrica, centrifugación y combinaciones de las mismas.

9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores,

**caracterizado por que** la sal separada en la etapa d) del ácido se lava y/o se seca en una etapa adicional.

10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores,

**caracterizado por que** en la esterificación en la etapa e) se ajusta una relación de alcohol con respecto a agua de 1:5 a 10:1, preferentemente de 1:2 a 5:1 y de manera especialmente preferente de 1:1 a 5:1.

11. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que** la esterificación en la etapa e) tiene lugar a una temperatura de 5 °C a 150 °C, preferentemente de 30 °C a 100 °C y de manera especialmente preferente de 50 °C a 90 °C y/o a una presión de 0,1 a 10 bares, preferentemente de 0,5 a 5 bares y de manera especialmente preferente de 1 a 2 bares.
- 5 12. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** en la esterificación de la etapa e) se añade CO<sub>2</sub> como catalizador.
- 10 13. Procedimiento según la reivindicación anterior, **caracterizado por que** la esterificación en la etapa e) tiene lugar a una temperatura de 5 °C a 90 °C, preferentemente de 10 °C a 60 °C y de manera especialmente preferente de 20 °C a 50 °C y/o una presión de 1 a 300 bares, preferentemente de 20 a 200 bares y de manera especialmente preferente de 80 a 120 bares.
- 15 14. Procedimiento según la reivindicación anterior, **caracterizado por que** el ácido soluble en agua es idéntico al ácido añadido en la etapa b), de modo que es posible una recirculación del ácido en el procedimiento.
- 20 15. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el alcohol añadido en la etapa e) se selecciona de
- el grupo de los alcoholes C1-C8 lineales o ramificados, en particular metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, pentanol, hexanol, heptanol, octanol y mezclas de los mismos,
  - el grupo de los dioles C1-C8 lineales o ramificados, en particular etilenglicol, propanodiol, butanodiol, pentanodiol, hexanodiol, heptanodiol, octanodiol y mezclas de los mismos,
  - el grupo de los polioles C1-C8 lineales o ramificados así como
  - mezclas de los mismos.
- 25
- 30 16. Procedimiento según la reivindicación anterior, **caracterizado por que** el alcohol añadido en la etapa e) es idéntico al alcohol añadido en la etapa c), de modo que es posible una recirculación del alcohol en el procedimiento, en particular una recirculación a la etapa c) y/o a la etapa e).
- 35 17. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** en la esterificación de la etapa e) se extraen los ésteres de ácido carboxílico, en particular con al menos un disolvente orgánico, en particular tolueno, cloroformo, MTBE o fluidos supercríticos o subcríticos, en particular CO<sub>2</sub> supercrítico, que preferentemente puede recircularse al procedimiento.
- 40 18. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** las etapas c), d) y e) tienen lugar simultáneamente.
- 45 19. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la separación de los ésteres de ácido carboxílico entre sí y de la solución en la etapa f) tiene lugar por medio de destilación o por cromatografía, en particular por medio de cromatografía de líquidos subcríticos o supercríticos.
- 50 20. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** después de la etapa f) el éster de ácido carboxílico se convierte de nuevo en el ácido carboxílico libre.
- 55 21. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** los ácidos mono- o dicarboxílicos se seleccionan del grupo que consiste en ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adipico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido sebácico, ácido dodecanodioico, ácido itacónico y mezclas de los mismos y/o los ácidos hidroxicarboxílicos se seleccionan del grupo que consiste en ácido málico, ácido glicólico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido tartrónico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 3-hidroxipropiónico, ácido hidroxibutírico, ácido mevalónico, ácido gálico, ácido salicílico, ácido hidroxibenzoico y mezclas de los mismos.

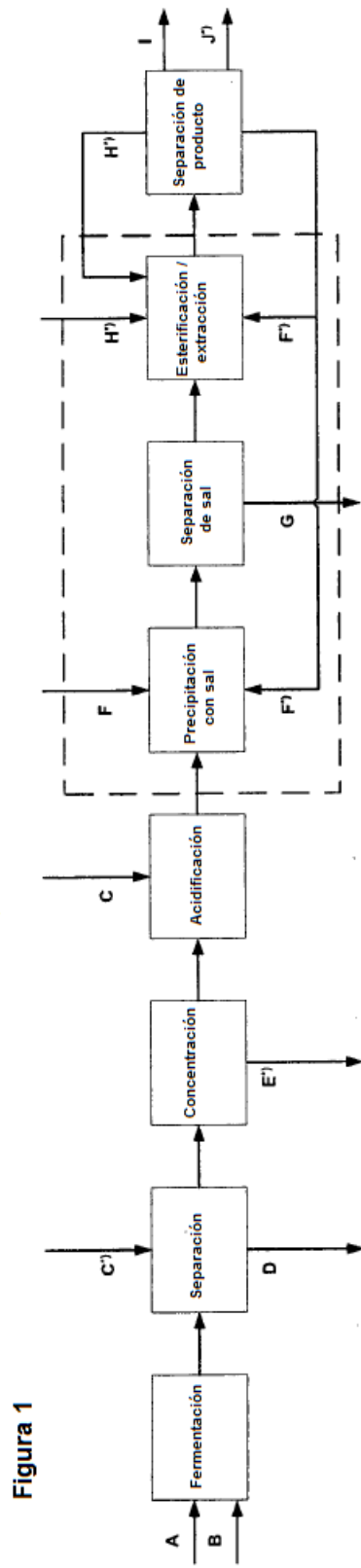


Figura 1

\* opcional