



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 324 184**

51 Int. Cl.:
B01J 19/18 (2006.01)
B01D 11/04 (2006.01)
C12P 7/18 (2006.01)
C12P 7/62 (2006.01)
C12P 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06792093 .4**
96 Fecha de presentación : **15.09.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1931463**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.06.2008**

54 Título: **Procedimientos químicos continuos en separadores de contacto centrífugos.**

30 Prioridad: **15.09.2005 EP 05077102**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.07.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.07.2009

73 Titular/es: **DSM IP Assets B.V.**
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL

72 Inventor/es:
Vries, de Johannes, Gerardus, (Hans);
Kwant, Gerard, Jan y
Heeres, Hero, Jan

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 324 184 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

Procedimientos químicos continuos en separadores de contacto centrífugos.

5 La invención se refiere al uso de un separador de contacto centrífugo para llevar a cabo una reacción. La invención también se refiere a un procedimiento para llevar a cabo una reacción en un separador de contacto centrífugo, y a un procedimiento para llevar a cabo una reacción catalítica en un separador de contacto centrífugo.

10 Los separadores de contacto centrífugos son dispositivos conocidos. En la Fig. 1/5 se muestra una sección transversal de tal separador de contacto centrífugo. Típicamente comprenden un cilindro interior dispuesto de forma giratoria en una carcasa cilíndrica exterior. Típicamente, se conectan dos entradas a la carcasa exterior; una para cada una de las dos fases inmiscibles, A y B respectivamente, que se bombean al interior del dispositivo. En el separador de contacto centrífugo, las dos fases líquidas se mezclan íntimamente (véase la Fig. 1/5 para una representación esquemática) mediante la fuerza giratoria del cilindro interior. El mezclamiento se produce en el exterior del cilindro interior y, en 15 cierto grado, probablemente también en el cilindro interior, en el que la mezcla entra al cilindro interior. Subsiguientemente, la separación de las dos fases tiene lugar en el cilindro interior a través de la fuerza centrífuga ejercida por el cilindro interior que gira rápidamente. Tras la separación, las dos fases A' y B', respectivamente, abandonan cada una el dispositivo a través de dos salidas separadas (Fig. 1/5).

20 El uso conocido de dispositivos separadores de contacto centrífugos que tienen un cilindro interno dispuesto de forma giratoria en una carcasa cilíndrica exterior es la separación de mezclas de líquidos, basada en las diferencias de densidades de estos líquidos. Por ejemplo, el documento US 3.931.928 describe un líquido mixto que se introduce en el cilindro interior, y este último tiene una abertura concéntrica en un extremo longitudinal del mismo, a través del cual pasan los componentes separados de menor densidad específica. El uso de separadores de contacto es conocido en 25 el campo del procesamiento de materiales radioactivos. Taylor *et al.* (1998) [Journal of Alloys and Compounds **271-273**, 534 - 537] describe la separación de Pu(IV) y Np(IV) de U(VI), lo que es pertinente en el procesamiento del combustible nuclear, con lo que se sugiere el uso de separadores de contacto centrífugos en el estudio de la separación de complejos de Np y U. Un uso adicional conocido es la reacción de gases con líquidos, o con sustancias líquidas o sólidas en forma finamente dividida en líquidos en centrifugadoras de reacción, dado a conocer en el documento GB 30 1.223.610.

El documento US 2.995.612 describe el uso de un separador de contacto centrífugo que contiene un número de cilindros concéntricos evolutivos, en reacciones de alquilación catalíticas de alcanos, compuestos aromáticos o naftenos, en presencia de catalizadores líquidos, en el que se logra un contacto de tipo película entre las fases de 35 catalizador y de hidrocarburo, limitando así claramente el contacto de los productos alquilados con el catalizador a fin de evitar reacciones laterales.

Se han descrito otros muchos dispositivos separadores de contacto centrífugos, tales como, por ejemplo, los separadores de CINC disponibles de Costner Industries Nevada Corporation (CINC). Los separadores de este tipo se conocen generalmente y se describen en, por ejemplo, las siguientes patentes: las patentes U.S. n.ºs. 3.931.928, 3.955.757, 4.175.040, 4.525.155, 4.634.416, 4.816.152, 4.959.158, 5.024.647, 5.762.800, 6.346.069, 6.607.473, 6.719.681. En el sitio web de Costner Industries, en www.cit-ind.com, por ejemplo, se puede encontrar información adicional. En las páginas web de Auxill Nederland BV, un distribuidor de los separadores de CINC (también denominados como centrifugadoras líquido-líquido CIT) (véase www.auxill.nl/uk/cit.separators.php), se puede encontrar información adicional 45 relacionada.

Además de los separadores de contacto centrífugos de CINC, también están disponibles los separadores o extractores centrífugos de Roussel et Robatel de Annonay, Francia, tales como, por ejemplo, el separador centrífugo modelo 8XP o modelo BXP 360P. Otras fuentes de extractores centrífugos serán bien conocidos por la persona que practique 50 la invención.

Estos separadores científicos se pueden usar en cualquiera de los tamaños disponibles, y en cualquiera de las formas ofrecidas por sus vendedores. Por ejemplo, los modelos de los separadores de contacto centrífugos de CINC tienen tamaños que oscilan de 1,9 litros/min (Modelo V-02) a 2271 l/m (Modelo V-36), con intervalos intermedios de 55 22,7 lmp (Modelo V-05), 113,5 lpm (Modelo V-10), 340,6 lpm (Modelo V16) y 757 lpm (Modelo V-20).

Un problema en los procedimientos conocidos para llevar a cabo reacciones químicas, y en particular para reacciones rápidas y/o exotérmicas, es que, debido a problemas de transferencia de masas y/o de calor, se producen gradientes locales de concentración y/o de temperatura en el equipo hasta ahora usado para llevar a cabo reacciones, dando como resultado un posible descontrol de la reacción que se lleva a cabo. También es posible que, simplemente poniendo en contacto los agentes reaccionantes, se forme una mezcla explosiva. Además, la selectividad de la reacción puede sufrir gradientes locales elevados de agentes reaccionantes, o puntos calientes locales. En la producción de compuestos químicos finos, casi siempre se usan para las reacciones químicas reactores discontinuos de múltiples fines. Es obvio que los reactores discontinuos no son muy adecuados para abordar problemas relacionados con transferencia de masas y de 65 calor. Se conocen excelentes reactores continuos, pero su diseño los hace habitualmente adecuados para solamente un único proceso, tal como en procesos químicos sin orden. De este modo, estas soluciones no son adecuadas para la producción de compuestos químicos finos. Las medidas conocidas para evitar la aparición de problemas incontrolables de transferencia de masas y/o de calor en la producción de compuestos químicos finos son, por ejemplo, microrreactores,

en los que los agentes reaccionantes se bombean a través de canales con un diámetro de sólo unos pocos micrómetros, que permiten un mezclamiento muy rápido y la disipación de calor. Sin embargo, estos microrreactores son relativamente caros, y se hacen a mayor escala usando montajes en paralelo de muchos microrreactores. De esta manera, no se obtiene ninguna ventaja de escala. Además, los pequeños canales tienen tendencia a bloquearse mediante ensuciamiento, ya sea a través de pequeñas partículas o mediante sólidos que se forman como subproducto en la reacción. De este modo, existe la necesidad de un dispositivo que permita que tengan lugar reacciones rápidas, que mezcle íntimamente de forma casi instantánea los agentes reaccionantes, y que se pueda construir a mayor escala de la manera habitual aumentando su tamaño. Además, el dispositivo debería de ser suficientemente flexible para ser usado como equipo para múltiples productos.

Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que es posible llevar a cabo reacciones de una manera más segura, realizándolas en un sistema de dos fases de manera continua o semicontinua en un separador de contacto centrífugo. De este modo, la invención se refiere al uso de un separador de contacto centrífugo para llevar a cabo una reacción en una emulsión líquido-líquido formada a partir de dos líquidos inmiscibles, en el que la reacción se lleva a cabo entre al menos dos agentes reaccionantes. La invención también se refiere al uso de un separador de contacto centrífugo como se describe anteriormente, en el que la reacción es una reacción catalítica, y en el que el catalizador puede ser un catalizador homogéneo, que puede ser un catalizador enzimático o un catalizador de metal de transición. La invención también se refiere al uso de un separador de contacto centrífugo para llevar a cabo una resolución cinética.

La reacción es una reacción no radioactiva, la cual, en el contexto de esta invención, se define como cualquier reacción que no implique ningún compuesto que comprenda al menos uno de los átomos U, Np o P.

Una emulsión es una mezcla de dos líquidos inmiscibles. Uno de los dos líquidos está disperso en forma de pequeñas gotitas en el otro líquido. La fase formada por las gotitas se denomina a menudo la fase dispersa, y la otra fase se denomina la fase continua.

Para los fines de esta invención, una reacción se define como un proceso en el que se forma el producto final deseado en un separador de contacto centrífugo; es decir, el producto deseado no se introduce al comienzo del proceso, como puede ser el caso por ejemplo en las reacciones de separación puras.

En un separador de contacto centrífugo que se usa para una reacción continua, el volumen de la zona de reacción es relativamente pequeño en comparación con el volumen total de agentes reaccionantes a reaccionar y/o productos. En el caso de que se lleve a cabo una reacción usando agentes reaccionantes que pueden reaccionar de manera violenta, o son propensas a descontrolarse, o que pueden formar una mezcla explosiva o productos secundarios explosivos, los efectos de una explosión, si ocurriese, serían mucho más pequeños que los que se producirían usando el mismo volumen de agentes reaccionantes en un reactor discontinuo. Además, el mezclamiento en un separador de contacto es muy rápido, y tanto el pequeño volumen como el mezclamiento rápido contribuyen a la prevención de problemas incontrolables de transferencia de masas o de calor, y de este modo es menos probable que se produzcan reacciones descontroladas. Además, el tiempo de residencia se puede ajustar para evitar un contacto excesivo entre los agentes reaccionantes, que posiblemente podría conducir a la formación de productos secundarios explosivos.

Aunque el volumen de reacción de los separadores de contacto centrífugos es relativamente pequeño con respecto al volumen total de agentes reaccionantes a reaccionar, el uso de un separador de contacto centrífugo permite todavía buenos rendimientos debido a que son posibles caudales relativamente elevados.

De este modo, la invención se refiere a un procedimiento continuo para llevar a cabo una reacción, que comprende las etapas de:

- i) introducir continuamente una fase líquida (A) y una fase líquida (B)
 - en al menos un primer separador de contacto centrífugo, en el que las fases líquidas (A) y (B) son inmiscibles, y en el que la fase (A) y/o la fase (B) comprende al menos un agente reaccionante,
- ii) mezclar continuamente la fase (A) y la fase (B), permitiendo de ese modo que se forme una emulsión,
- iii) aplicar una fuerza centrífuga que permita la separación de fases de la emulsión, de forma que se obtienen las fases (A') y (B'),
- iv) opcionalmente, recuperar un producto.

Preferiblemente, más del 70%, más preferiblemente al menos 90%, y lo más preferido más de 90% de la cantidad total de producto que se ha producido mediante la reacción en el separador de contacto centrífugo está presente en la fase líquida (A') o en la fase líquida (B'), y, si se recupera el producto, ese porcentaje se recupera preferiblemente en la etapa iv. El producto se recupera de la fase en la que preferiblemente está presente más de 70%, al menos 90% y lo más preferido más de 90% de la cantidad total del producto.

En este procedimiento, son posibles muchas variaciones. El procedimiento continuo se puede usar para llevar a cabo diferentes tipos de reacciones, por ejemplo reacciones de descomposición, con lo que sólo la fase A comprende

ES 2 324 184 T3

un agente reaccionante, y con lo que, después de que ha tenido lugar la reacción, al menos uno de los productos de descomposición está presente predominantemente en la fase A' o B', y el otro producto de descomposición preferiblemente está presente predominantemente en la otra fase, permitiendo así la recuperación fácil de cada uno de los productos. Con la expresión predominantemente presente se quiere decir que más de 50% de la cantidad total de un compuesto está presente en una de las fases. Este procedimiento puede ser muy beneficioso en reacciones en las que el equilibrio de la reacción está en el lado del agente reaccionante. La eliminación continua del producto permitirá que la reacción transcurra más allá de la cantidad de equilibrio.

De este modo, en una realización, la invención se refiere a un procedimiento continuo para llevar cabo una reacción, que comprende:

- I. introducir continuamente.
 - i. una fase líquida (A) que comprende un agente reaccionante, y
 - ii. una fase líquida (B),fases (A) y (B) las cuales son inmiscibles, en al menos un primer separador de contacto centrífugo;
- II. poner en contacto de forma continua la fase líquida (A) y la fase líquida (B) en el al menos un primer separador de contacto centrífugo, con lo que, al entrar en contacto las dos fases, se forma una mezcla y tiene lugar una reacción, dando como resultado un primer y un segundo productos, y con lo que, debido a las diferencias en la densidad, la mezcla en el separador de contacto se separa en la fase (A') y la fase (B'), y en el que, tras la separación de las dos fases (A') y (B'), al menos 90% de la cantidad total del primer producto que se ha producido en el separador de contacto está presente en la fase líquida (A') o en la fase líquida (B'), y con lo cual al menos 90% de la cantidad total del segundo producto que se ha producido está presente en la otra fase.
- III. tras la etapa II, recuperar opcionalmente el primer producto y/o el segundo producto de la fase en la que al menos 90% de la cantidad total de ese producto está presente.

En el marco de esta invención, un procedimiento continuo se define como cualquier procedimiento que no es un procedimiento por lotes puro. Un procedimiento por lotes puro se define como un procedimiento en el que, después de que se ha introducido una primera cantidad de cada agente reaccionante necesario, y la reacción ha comenzado, no se añade a la mezcla de reacción ningún agente reaccionante adicional.

Las fases A y B se definen como inmiscibles cuando, tras la introducción de la fase A y la fase B en el separador de contacto centrífugo sin ningún agente reaccionante ni catalizador ni nada más añadido a ellas, sino sometidas de otro modo a la misma condición del procedimiento que durante la reacción, la fase resultante A' obtenida a la salida del separador de contacto centrífugo contiene no más de 5% en volumen de B, preferiblemente no más de 2% en volumen, más preferiblemente no más de 1, y lo más preferible no más de 0,2% en volumen de fase B. El término densidad se usa para la masa de fase A, fase B, fase A' o fase B', respectivamente, por volumen unidad.

Se entenderá que A se usa para describir la fase A a la entrada al reactor. A la salida, la composición de la fase A será típicamente en cierto modo diferente, como resultado de pasar a través del separador de contacto centrífugo con la fase B. De este modo, la composición a la salida que tiene una composición similar pero no la misma que la fase A, se indica como la fase A'. Lo mismo se aplica a la fase B, la cual a la salida se denomina como fase B'.

Típicamente, el primer agente reaccionante usado en el procedimiento según la invención es un compuesto orgánico. El segundo agente reaccionante que puede estar presente típicamente puede ser un compuesto orgánico o inorgánico.

El procedimiento según la invención, en el que se usa un separador de contacto centrífugo para llevar a cabo una reacción, es preferiblemente un procedimiento en el que se usa un catalizador homogéneo. Seleccionando cuidadosamente los disolventes usados en la fase A y en la fase B, el uso del separador de contacto centrífugo hace posible terminar con una fase A' que contiene el catalizador homogéneo, y una fase B' que contiene el producto deseado, o viceversa, y, además, el uso de un separador de contacto centrífugo hace posible llevar a cabo una reacción catalítica homogénea como un procedimiento continuo.

En la industria química existe la necesidad de instalaciones de producción a escala de kg hasta escala de toneladas, que permitan la producción eficaz de diversos productos en la misma instalación. Este es por ejemplo el caso en la denominada industria de fabricación personalizada, que suministra intermedios a las industrias farmacéutica y agrícola. En la fabricación personalizada, la cantidad de cierto producto que se requiere es tan grande que ya no se puede producir eficazmente a escala de laboratorio, pero no es tan grande de forma que se pueda construir una planta exclusiva para el mismo. Hasta ahora, este problema se resuelve típicamente mediante la producción por lotes del producto deseado en un equipo de múltiples fines. Muy a menudo, un número de las reacciones necesarias para sintetizar tal producto son reacciones catalíticas. En particular, en la síntesis del producto deseado, a menudo se requieren reacciones catalíticas llevadas a cabo con un catalizador homogéneo, tal como un catalizador homogéneo de metal

ES 2 324 184 T3

de transición, un biocatalizador, que puede ser por ejemplo una enzima o células completas que contienen enzimas catalíticamente activas, un organocatalizador, o un catalizador ácido o básico.

Se sabe cómo llevar a cabo reacciones por lotes usando un catalizador homogéneo en un sistema líquido de dos fases, en el que una fase contiene el catalizador homogéneo, y la otra fase contiene el agente reaccionante que se convertirá catalíticamente en el producto, y que permanece en la misma fase. Tal procedimiento comprende las siguientes etapas:

- llenar el tanque con la fase del agente reaccionante
- añadir la fase catalítica para comenzar la reacción mientras se mezcla, para obtener una emulsión de las dos fases
- hacer reaccionar hasta la conversión final
- opcionalmente enfriar o calentar las fases en el reactor durante la reacción
- dejar sedimentar las dos fases
- eliminar una fase del reactor
- eliminar la segunda fase del reactor
- limpiar el reactor
- devolver la fase catalítica al reactor, de forma que pueda comenzar el siguiente lote.

En una planta discontinua de múltiples productos, el tiempo de reacción y el tiempo de reposo pueden variar considerablemente, dependiendo del sistema de reacción. Para alcanzar un reposo suficiente, puede ser necesario un tiempo muy prolongado, lo cual puede provocar que el producto reaccione adicionalmente hasta subproductos indeseados. Otros problemas asociados con llevar a cabo reacciones catalíticas de dos fases en un reactor discontinuo son:

1. Cuando las reacciones son rápidas, el producto puede seguir reaccionando debido a que el tiempo de residencia es inevitablemente demasiado prolongado.

2. Cuando las reacciones son rápidas, puede ser problemático eliminar el calor de la reacción, y se pueden formar productos secundarios debido a las temperaturas elevadas.

3. Cuando las reacciones son rápidas, el catalizador se puede desactivar puesto que está en un estado activado y, debido a la falta de sustrato con el que reaccionar, se verá implicado en reacciones indeseadas que eventualmente conducen a su destrucción. La misma suerte le puede acontecer al catalizador durante la separación de las capas, y después.

4. Incluso si el catalizador es estable, se puede desactivar debido a que entran en el reactor trazas de oxígeno durante el drenaje del catalizador y/o de la fase de producto.

Está claro de lo anterior que es muy deseable mantener el catalizador dentro del reactor, y asegurarse de que siempre está presente al menos algo de los agentes reaccionantes para evitar su desactivación. De ese modo, sería muy deseable llevar a cabo estas reacciones catalíticas en un modo continuo.

Los procedimientos continuos para llevar a cabo reacciones de dos fases usando un catalizador homogéneo son conocidos, pero sólo para productos voluminosos, en los que el tamaño del producto, típicamente del orden de 100.000 toneladas/año, justifica la inversión en una planta continua exclusiva. En estos procedimientos, el equipo usado y la conexión entre diferentes piezas del equipo se diseñan para el uso en una reacción particular con materiales de partida particulares, y para recuperar un producto particular. En tal situación, el uso de un procedimiento continuo, en el que se usa un catalizador homogéneo, es económicamente factible. Sin embargo, en la industria de productos químicos finos, o en la denominada industria de fabricación personalizada, existe la necesidad de sustituir procedimientos discontinuos, que se usan típicamente cuando sólo se requiere por un usuario una cantidad relativamente pequeña de producto, por procedimientos continuos, sin abandonar la flexibilidad que proporciona el equipo del procedimiento discontinuo. Para procedimientos discontinuos, es simple usar el mismo reactor cada vez para una reacción diferente, puesto que la recuperación del producto y (opcionalmente) el catalizador tiene lugar "fuera de línea". Cuando no se puede obtener suficiente producto en un lote, el uso de procedimientos discontinuos es claramente menos atractivo, debido a que cada lote puede dar como resultado una calidad diferente del producto, y se pierde tiempo vaciando el reactor discontinuo y comenzando con un nuevo lote.

Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que el uso de un separador de contacto centrífugo proporciona una solución a los problemas mencionados anteriormente relacionados con la industria de fabricación personalizada. Los

ES 2 324 184 T3

separadores de contacto centrífugos son piezas de equipo relativamente baratas, y requieren relativamente poco espacio. El uso de un separador de contacto centrífugo permite la producción continua de productos deseados, también cuando la reacción a llevar a cabo es una reacción que se lleva a cabo en presencia de un catalizador homogéneo.

5 Por lo tanto, en una realización, la invención se refiere a un procedimiento continuo para llevar a cabo una reacción con un catalizador homogéneo, que comprende:

I. introducir de forma continua

10 una fase líquida (A) que comprende el catalizador homogéneo y opcionalmente que comprende un agente reaccionante, y una fase líquida (B) que comprende opcionalmente un agente reaccionante, en al menos un primer separador de contacto centrífugo; y en el que las fases (A) y (B) son inmiscibles

15 II. poner en contacto de forma continua la fase líquida (A) y la fase líquida (B) en el al menos un primer separador de contacto centrífugo, con lo que, al poner en contacto las dos fases, se forma una mezcla, en la que el catalizador entra en contacto con uno o más agentes reaccionantes y tiene lugar una reacción catalítica, dando como resultado al menos un primer producto, y con lo que, debido a las diferencias en la densidad, la mezcla en el separador de contacto se separa en la fase (A') y fase (B'), y con lo que, después de la separación de las dos fases (A') y (B'), el catalizador está mayoritariamente presente en la fase líquida (A'), y el producto está mayoritariamente presente en la fase (B');

20 III. tras la etapa II, opcionalmente, recircular de forma continua la fase (A') y/u opcionalmente regenerar el catalizador y/u opcionalmente eliminar un subproducto (de la fase (A'))

25 IV. tras la etapa II, recuperar opcionalmente el producto de la fase (B').

En el marco de esta invención, un catalizador homogéneo se define como cualquier catalizador que está presente en el mismo estado físico que los agentes reaccionantes. Típicamente, los agentes reaccionantes están disueltos, y de este modo típicamente el catalizador también está disuelto. En el marco de esta invención, la expresión catalizador homogéneo cubre diferentes tipos de catalizadores, incluyendo aquellos descritos anteriormente que se disolverán típicamente en la fase acuosa (A o A'). Las enzimas y las células completas o destruidas no siempre están completamente disueltas, pero no obstante se pueden usar en el procedimiento según la invención de la misma forma que los catalizadores disueltos. De este modo, el procedimiento según la invención cubre explícitamente el uso de enzimas o células completas como catalizadores homogéneos. También, los catalizadores que están en un estado similar a gel o en un estado coloidal se consideran disueltos, para los fines de esta invención. Aunque en teoría todos los materiales se disuelven en cierto grado, en el procedimiento según la invención un catalizador se considera disuelto si está presente en disolución en una cantidad suficientemente elevada para catalizar la reacción deseada, y con la condición de que la cantidad de catalizador no disuelto no sea tan elevada que provoque problemas al llevar a cabo el procedimiento continuo. Preferiblemente, más de 50% en peso de la cantidad total de un catalizador está presente en el separador de contacto centrífugo en forma disuelta, más preferiblemente 70%, lo más preferible el catalizador está completamente en disolución. Estas últimas realizaciones preferidas no se aplican a coloides, geles, enzimas y células completas, que, como se ha descrito anteriormente, se consideran catalizadores homogéneos para los fines de esta invención.

45 Con la expresión "mayoritariamente presente", en relación con el catalizador, se quiere decir que más de 70% del catalizador, preferiblemente más de 90%, más preferiblemente más de 95, y lo más preferible más de 99% del catalizador, tras la separación de las dos fases, está presente en la fase A'. Se debería observar que, cuando no todo el catalizador presente en el separador de contacto centrífugo está disuelto, los porcentajes se aplican sólo a la cantidad del catalizador que está disuelta.

50 Los catalizadores o co-catalizadores de transferencia de fases, si están presentes, pueden no estar incluidos cuando se determina la cantidad de catalizador presente en la fase A'.

55 La expresión "mayoritariamente presente", en relación con el producto, significa que más de 70% del producto, preferiblemente más de 90%, más preferiblemente más de 95, y lo más preferible más de 99% del producto, tras la separación de las dos fases, está presente en fase B'.

60 Los procedimientos según la invención se llevan a cabo en dos fases A y B inmiscibles. El líquido o disolvente o disolventes que forman la fase A pueden ser, por ejemplo, agua o una disolución acuosa, y el líquido o disolvente o disolventes que forman la fase B puede ser, en ese caso, por ejemplo, un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos. Cuando la fase A consiste en una disolución acuosa, se pueden usar para formar la fase B todos los disolventes orgánicos que son sustancialmente inmiscibles con agua, por ejemplo: disolventes no polares tales como hexanos, heptanos, éter de petróleo, disolventes aromáticos tales como tolueno y xileno, disolventes halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano o clorobenceno, disolventes polares tales como MTBE, valerolactona, acetato de etilo, acetato de butilo, alcoholes superiores tales como octanol y similares. También es posible que el agente o agentes reaccionantes y/o el producto de la reacción formen una fase orgánica, que entonces se puede considerar como la fase B o formando parte de la fase B.

ES 2 324 184 T3

Típicamente, la fase B comprenderá un disolvente orgánico y un agente o agentes reaccionantes. En el caso en el que la fase B sea una fase orgánica, la concentración de agente o agentes reaccionantes está limitada solamente por su solubilidad en la fase B; la concentración del producto está limitada a su solubilidad en la fase B'. Está claro que para un procedimiento económico, la concentración debería ser tan elevada como fuese posible; sin embargo, en algunos casos, puede ser más beneficioso trabajar a concentraciones más bajas, por ejemplo concentraciones entre 1-10% en moles. Esto puede ser por razones de selectividad o de seguridad.

Las fases A y B pueden contener uno o más agentes reaccionantes adicionales. Habitualmente, el agente o agentes reaccionantes estarán presentes en disolución en sustancialmente la misma concentración molar, aunque en algunos casos puede ser beneficioso usar una concentración molar diferente de los diversos agentes reaccionantes.

La fase A o B, o ambas, también pueden contener aditivos que tienen un efecto positivo sobre la reacción, tal como compuestos tensioactivos, por ejemplo dodecilsulfonato de sodio, y catalizadores de transferencia de fases, por ejemplo sales de tetra-alkilamonio. Los ejemplos son bromuro de tetra-butilamonio e hidrogenosulfato de metiltrioilamonio.

Cuando la fase A es una disolución acuosa, la fase acuosa A contiene un agente reaccionante, o un catalizador, o ambos. También es posible que la fase acuosa contenga múltiples agentes reaccionantes o catalizadores. La concentración de los catalizadores y agentes reaccionantes puede variar, pero está limitada por su solubilidad en la fase acuosa. La concentración del catalizador también está determinada por su reactividad. Preferiblemente, la concentración del catalizador se escoge de forma que, con una sola pasada a través del separador de contacto centrífugo, se logre una conversión de al menos 20%, pero preferiblemente al menos 50%. La concentración del agente reaccionante en la fase acuosa se mantiene a un nivel suficientemente elevado para permitir la conversión deseada del agente reaccionante en la fase orgánica como se describe anteriormente. La fase acuosa se puede tamponar de manera habitual para mantenerla a un valor de pH deseado, si es necesario.

Preferiblemente, los procedimientos según la invención se llevan a cabo con todos los componentes presentes en la fase A y B, y, tras la reacción, en la fase A' y B', ya sea en forma líquida o totalmente disueltos.

En algunos casos, se puede usar un agente reaccionante orgánico que sea soluble en agua. En ese caso, puede ser beneficioso invertir el sistema anterior. En este caso, en la fase orgánica puede estar presente un segundo agente reaccionante y/o el catalizador.

Además de los sistemas orgánico/acuoso descritos anteriormente, también es posible usar combinaciones de un disolvente orgánico, o una mezcla de los mismos, con un líquido iónico. Los líquidos iónicos se describen en P. Wasserscheid y T. Welton, *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2002. El líquido iónico puede contener cantidades variables de agua. La fase del líquido iónico contiene un agente reaccionante, un catalizador, o ambos. También es posible que la fase del líquido iónico contenga múltiples agentes reaccionantes o catalizadores.

Otra combinación posible de disolventes para las fases A y B es el uso de dos disolventes orgánicos inmiscibles que difieren enormemente en polaridad. Los ejemplos de tales combinaciones son etilenglicol/hexano o butanodiol/hexano. Son posibles otras combinaciones. La fase polar contiene el catalizador y/o los agentes reaccionantes, mientras que la fase no polar contiene el agente reaccionante orgánico, el producto y posiblemente uno o más agentes reaccionantes.

Aún otra posible combinación de disolventes para las fases A y B, respectivamente, es una combinación de un disolvente fluorado, tal como perfluorohexano, perfluorooctano o perfluorometilciclohexano, en combinación con un disolvente orgánico que es inmiscible a temperatura ambiente con el disolvente fluorado, tal como hexano, tolueno, clorobenceno, THF, o isopropanol, o sus mezclas. En este caso, el catalizador se puede solubilizar en la fase fluorada uniéndole grupos fluorocarbonados.

Por supuesto, se puede aplicar cualquier combinación posible de fases A y B, en tanto que las fases sean inmiscibles. También es posible usar uno de los agentes reaccionantes como el disolvente.

En los separadores de contacto centrífugos se pueden realizar muchos tipos de reacciones. El montaje es particularmente útil para reacciones que son muy exotérmicas, o que contienen sustancias peligrosas. Una posibilidad es la producción de una azida mediante reacción de una sal de azida, tal como azida sódica en fase acuosa con un haluro orgánico o un epóxido, que está disuelto en la fase orgánica.

La invención también es particularmente útil para reacciones en las que uno o más agentes reaccionantes reacciona con un ácido o base mineral que se disuelve en la fase acuosa. Los ejemplos de ácidos minerales son ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. Los ejemplos de bases minerales son NaOH, KOH, NaHCO₃, Na₂CO₃, CsCO₃. Un ejemplo de un proceso catalizado por bases es la hidrólisis de un éster o una amida. Un ejemplo de un proceso catalizado por ácidos es la hidrólisis de un éster o una amida, o la formación de un éster a partir de un alcohol y un ácido carboxílico.

Preferiblemente, los catalizadores usados en la invención son catalizadores que son solubles sólo en la fase que no contiene el sustrato. Sin embargo, las excepciones son el uso de catalizadores de transferencias de fases, que pueden

ES 2 324 184 T3

ser quirales, y el uso de organocatalizadores. En este caso, puede ser ventajoso eliminar estos catalizadores de la disolución, que contiene el producto después de que haya tenido lugar la reacción, mediante un proceso de extracción, para lo cual se puede usar otro separador de contacto.

5 El término sustrato se usa aquí para indicar el agente reaccionante, que finalmente forma la mayor parte del producto que se produce en el separador de contacto. Muchas reacciones se llevan a cabo entre dos agentes reaccionantes, uno de los cuales es una molécula relativamente grande, y uno de las cuales es una molécula relativamente pequeña. En esta patente, la mayor de las moléculas diferentes se denomina como sustrato.

10 Los catalizadores homogéneos usados en la invención pueden ser catalizadores de metales de transición, basados en complejos o agrupaciones de metales de transición del grupo 5-12, complejos los cuales tendrán la fórmula general $M_aLig^*_bLig_cI_d$ en la que M es un metal de transición del grupo 5-12, Lig* es un ligando quiral, que puede ser monodentado, bidentado, tridentado o tetradentado. Lig es un ligando no quiral, I es un contraión, a es un número entero de 1-18, y b, c, d son números enteros de 0-36. Estos catalizadores pueden necesitar características especiales para asegurarse de que sean solubles en la fase A y no en la fase B (o viceversa). En el caso en el que el catalizador esté en la fase acuosa, puede ser útil unir grupos solubles en agua (tales como CO_2Na , SO_3Na o PO_3K , o unidades oligoetilenglicólicas); en el caso de los complejos mencionados anteriormente, a Lig*, Lig o I. Estas mismas características también ayudarán probablemente a la disolución si la fase polar es un líquido iónico. En el caso en el que la fase catalítica sea un disolvente fluorado, será necesario unir grupos fluorocarbonados a Lig, Lig* o I.

20 Los ejemplos de metales son Rh, Ru, Pd, Ir, Pt, Cu, Au, Os, Co, Ni, Hf, Ta, Re, Mo, Mn; los ejemplos de ligandos quirales Lig* son bipyridinas enantiopuras, diiminas, oxazolinas, bisoxazolinas, fosfinooxazolinas, bisfosfinas, tales como BINAP, DIOP, Josiphos, DUPHOS; bisfosfitos, bisfosfonitos, ligandos de fósforo monodentados tales como fosfinas, fosforamiditos, fosfitos o fosfonitos. En el caso en el que b sea >1, los b grupos Lig* pueden no ser necesariamente iguales.

Los ejemplos de ligandos Lig son fosfinas, bisfosfinas, aminofosfinas, alquilaminas, iminas, piridinas, diaminas, diiminas, bipyridinas, oxazolinas, bisoxazolinas, éteres, tales como THF, disolventes tales como acetonitrilo, olefinas tales como anhídrido maleico, dienos tales como ciclooctadieno o norbornadieno.

30 Los ejemplos de contraiones I son cloruro, bromuro, fluoruro, acetato, trifluoroacetato, $BF_4 \cdot PF_6$, tetrafenilborato, o formas fluoradas del mismo, tales como BARF.

Los catalizadores usados en la invención también pueden ser coloides a base de metales de transición. Estos coloides pueden tener ligandos quirales (Lig*) y no quirales (Lig), o sus mezclas. También pueden estar estabilizados mediante sales, tales NaBr o sales de tetraalquilamonio, o mediante polímeros tales como poli-N-vinil-pirrolidona. Los catalizadores de la invención también pueden ser organocatalizadores, que pueden ser o no quirales. Los ejemplos son derivados de alcaloides de cinchona, polipéptidos, dicetopiperazinas, tales como ciclo-Phe-His, derivados de azúcares tales como cetona a base de fructosa de Yian Shi, prolina y sus derivados, derivados de dimetilaminopiridina quirales. Estos catalizadores también pueden tener grupos que los hagan solubles en la fase A, como se describe anteriormente para el catalizador de metal de transición.

45 Los catalizadores usados en la invención pueden ser un enzima, tal como una oxidoreductasa, por ejemplo alcohol deshidrogenasa, una transferasa, tal como nicotinamida N-metiltransferasa, una hidrolasa, tal como carboxilesterasa, una liasa, tal como piruvato descarboxilasa, una isomerasa/racemasa, tal como alanina racemasa, o una ligasa, tal como tirosina-ARNt ligasa; enzimas hidrolíticas tales como una peptidasa, una esterasa, o una lipasa. En principio, en la presente invención se puede usar cualquier enzima que presente actividad catalítica útil.

50 Los catalizadores usados en la invención también pueden ser células completas, que pueden estar o no destruidas. Estas células contendrán catalizadores activos tales como enzimas, que se pueden alterar genéticamente y sobreexpresar si se considera necesario.

Las reacciones que se llevan a cabo convenientemente según la invención son, por ejemplo, reacciones en las que el sustrato es el agente reaccionante en la fase orgánica, que reacciona con el agente reaccionante en la fase acuosa. Un ejemplo podría ser la reacción de un haluro orgánico o un epóxido como agente reaccionante orgánico en fase B con azida sódica como agente reaccionante inorgánico en fase acuosa A. Al llevar a cabo la reacción de esta manera, se puede evitar la acumulación de HN_3 peligrosa. Otra posible reacción sería una reacción de eliminación, en la que se elimina agua o un haluro de hidrógeno del sustrato (residiendo el agente reaccionante orgánico en la fase B). Puesto que los productos secundarios (agua o haluro de hidrógeno) se eliminan de forma continua en la fase A, el equilibrio de estas reacciones se desplazará hacia el lado deseado.

60 Según la invención, también se ejecutan convenientemente reacciones de oxidación. El sustrato estará presente típicamente en la fase orgánica (agente reaccionante orgánico en fase B), y reaccionará en el separador de contacto centrífugo con el oxidante, que está disuelto en la fase A. El oxidante podría ser, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o hipoclorito sódico. Está claro que si grandes cantidades de un sustrato orgánico estuviese en contacto directo prolongado con un oxidante potente como estos en un reactor discontinuo, el peligro de una explosión o de una reacción descontrolada sería muy alto. Llevando a cabo la reacción en el separador de contacto centrífugo, estos riesgos se reducen enormemente.

También se llevan a cabo convenientemente según la invención reacciones catalíticas catalizadas mediante complejos de metales de transición. Un ejemplo sería la reducción de un aldehído, una cetona o una imina, que es el agente reaccionante orgánico en la fase B, usando un catalizador de rutenio soluble en agua, que se suministra en la fase A, que es acuosa, un líquido iónico o fluorado. El agente reductor podría ser isopropanol, que podría estar presente en la fase B; también podría ser una sal de formiato, que podría estar presente como agente reaccionante en la fase A. Los productos serían alcoholes primarios, alcoholes secundarios, o una amina, respectivamente. Los catalizadores de rutenio solubles en agua son bien conocidos, por ejemplo desde el trabajo de J.M.J Williams (Tetrahedron Letters (2001), 42(24), 4037-4039).

En "Aqueous-Phase Organometallic Catalysis", Eds. B. Cronils y W.A. Herrmann, Wiley-VCH, Weinheim, 1998, y la segunda edición de 2004, se describen muchos otros ejemplos de catálisis acuosa de dos fases. En general, todos estos tipos de reacción se pueden realizar ventajosamente en un separador de contacto centrífugo.

Muchos procesos enzimáticos se pueden llevar a cabo convenientemente en los separadores de contacto centrífugos. Los ejemplos son la hidrólisis de ésteres y amidas. Estos se pueden llevar a cabo convenientemente en sistemas acuosos/orgánicos. También es posible llevar a cabo reacciones de transesterificación. Estas reacciones se pueden realizar con la enzima en la fase líquida iónica, y el agente reaccionante orgánico en el disolvente orgánico.

También es enormemente ventajoso llevar a cabo una resolución cinética catalítica en el separador de contacto. En estos procedimientos, un catalizador reaccionará selectivamente con solamente un enantiómero en una mezcla racémica, dejando el otro enantiómero casi sin tocar. Los procedimientos de resolución cinética enzimática son bien conocidos. Un ejemplo es el uso de una lipasa para la resolución de un éster de un alcohol secundario racémico, o el éster de un ácido carboxílico racémico. Llevando a cabo una reacción de hidrólisis catalizada mediante lipasa hasta una conversión entre 50-60%, se hidrolizará completamente uno de los dos enantiómeros hasta el alcohol y el carboxilato, mientras que el otro enantiómero del éster es retenido en su forma enantiopura. El procedimiento según la presente invención es muy adecuado para llevar a cabo estas reacciones de resolución catalítica. Si estas reacciones se llevan a cabo por lotes, siempre es difícil determinar el punto exacto en el que la reacción se debería de detener, excepto que se realice alguna monitorización en tiempo real *in situ*. En el equipo de la presente invención, los parámetros (caudales, velocidad de rotación, concentración del catalizador, temperatura) de la reacción se pueden manipular de tal manera que la conversión se mantenga exactamente al porcentaje deseado.

Aunque no se describe con detalle aquí, se entenderá que es posible usar más separadores de contacto centrífugos en serie para lograr un procedimiento óptimo. Esto permitirá que se realizase consecutivamente una serie de reacciones.

La invención cubre muchas realizaciones diferentes de procedimientos continuos en separadores de contacto centrífugo; por ejemplo, la fase A comprende un agente reaccionante y la fase B ninguno, o tanto A como B comprenden un agente reaccionante, un catalizador puede estar presente en la fase A o B, y un agente reaccionante puede en sí mismo formar el líquido de la fase A o de la fase B. De este modo, está claro que la concentración de todos los componentes de la fase A y B pueden variar en intervalos amplios. La fase A puede comprender:

0-100% en peso de líquido

0-100% en peso de agente reaccionante

0-100% en peso de catalizador

Y la fase B puede comprender:

0-100% en peso de líquido

0-100% en peso de agente reaccionante

0-100% en peso de catalizador

siendo todos los porcentajes en peso el porcentaje del peso total de la fase A o de la fase B, respectivamente. Pero dentro de todas las variaciones posibles, la fase A o B debe comprender un agente reaccionante, y tanto la fase A como B deben de estar presentes. Si el agente reaccionante es también el líquido, la cantidad de agente reaccionante se indica como % en peso de agente reaccionante, y se dice que el % en peso de líquido es 0.

Si en el procedimiento según la invención se usa un catalizador, el catalizador, preferiblemente tras la separación de fases, está presente en la fase en la que los productos no están presentes predominantemente. Esto permite la recirculación fácil de la fase que contiene el catalizador. Si en el procedimiento según la invención se forman más de un producto, al menos uno de los productos está presente preferiblemente de forma predominante en una fase, mientras que el otro producto o productos están presentes en la otra fase. Esto permite una recuperación fácil del producto deseado.

Descripción de las figuras

Fig. 1/5 Sección transversal de un dispositivo separador de contacto centrífugo.

- 5 I. Zona de mezclamiento
 II. Zona de separación
 III. Separador de contacto centrífugo.

10 Fig. 2/5 El montaje experimental usado en el Ejemplo 1

- 15 A. Heptano
 B. Disolución de alimentación orgánica
 C. Agua de ósmosis inversa
 D. Disolución de alimentación acuosa
 20 E. Deshecho acuoso
 F. Separador de contacto centrífugo V-02 de CINC
 G. Producto orgánico
 25 H. Vasija intermedia de recirculación
 1, 2 y 3 son válvulas de tres vías
 4 y 5 son válvulas.

30 Fig. 3/5 El montaje experimental usado en el Ejemplo 2

- 35 A. Heptano
 B. Disolución de alimentación orgánica
 C. Agua de ósmosis inversa
 D. Disolución de alimentación acuosa
 40 E. Deshecho acuoso
 F. Separador de contacto centrífugo V-02 de CINC
 G. Producto orgánico
 45 H. Vasija intermedia de recirculación
 K. Vasija intermedia de recirculación orgánica
 50 1, 2, 3, 8 y 9 son válvulas de dos vías
 4, 5, 6 y 7 son válvulas
 P1 y P2 son bombas.

55 Fig. 4/5 Análisis cromatográfico de gases de la fase orgánica durante la apertura del anillo de 1,2-epoxibutano en el separador de contacto centrífugo V-20 de CINC. La concentración inicial del epóxido se indica mediante una línea horizontal (a aprox. 22 mmoles/l). Después de 240 minutos, la disolución de sustrato se hizo recircular (línea vertical discontinua). En esta figura se usaron los siguientes símbolos:

- 60 ■: epoxibutano;
 ▲: nitrobutanol;
 65 ●: butanodiol.

Fig. 5/5 Estabilidad de la enzima haloalcohol deshalogenasa durante el experimento con el separador de contacto centrífugo.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 *Catálisis enzimática de dos fases en un separador de contacto centrífugo*

Para éste y los siguientes experimentos, se hizo uso del V-02 de CIT (antiguamente conocido como el V-02 de CINC; para una descripción completa, véase por ejemplo <http://www.auxill.nl/uk/cit.separators.php>). Otro equipo comparable que se puede usar es el separador centrífugo BXP de Rousselet-Robatel (<http://www.rousselet-robatel.com/products/bxps.php>).

En este ejemplo se usó el montaje representado en la Figura 2/5.

15 La disolución de alimentación acuosa contenía un disolución tamponada acuosa de la lipasa de *Rhizomucor miehei*, que se preparó disolviendo 155 ml de disolución de lipasa (Sigma, ≥ 20.000 U/g) en 95 ml de tampón de fosfato pH 5,6, preparado disolviendo 26,24 g (192,81 mmoles) de KH_2PO_4 y 2,58 g (7,20 mmoles) $\text{Na}_2\text{HOP}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ en 2 l de agua de ósmosis inversa.

20 La disolución de alimentación orgánica contenía 598,15 g (2,12 moles) de ácido oleico, 202,15 g (2,73 mmoles) de 1-butanol, y 2076 ml de heptano.

Los experimentos se realizaron en un separador V-02 de CIT. En todos los casos, se aplicó la placa inferior de bajo mezclamiento. En la Figura 1 se muestra la disposición del sistema. Para alimentar al reactor de CINC, respectivamente, se usaron bombas de tubo peristálticas de control VL1000 equipadas con una doble cabeza de bomba (1,6 * 1,6 * 25 8R). Las reacciones se realizaron a temperatura ambiente. Debido a la entrada de energía en el sistema, la temperatura del reactor aumentó hasta alrededor de 30°C durante un período de 1 h.

El reactor de CINC se alimentó con heptano puro y agua pura, ambos a un caudal de 6 ml/min. Subsiguientemente, la centrifugadora se puso en marcha (40 Hz, que corresponde a 2.380 rpm), y se dejó que el montaje se equilibrase durante un período de 1 h. En este punto, la corriente de alimentación de heptano se substituyó por la corriente de alimentación orgánica (ácido oleico/1-butanol en heptano), usando la válvula de tres vías 1. Tras equilibrar durante 10 minutos, la reacción en el CINC se inició substituyendo la corriente de agua por la corriente de alimentación acuosa (tampón acuoso con lipasa), usando la válvula de tres vías 2. Durante 15 minutos, el reactor de CINC se hizo funcionar en modo de una sola pasada con respecto a ambas corrientes de alimentación. En esta etapa, tanto las corrientes de producto orgánica como acuosa se desecharon. Después de esta etapa, la válvula de tres vías 3 se abrió para recoger la corriente de producto acuosa en la vasija intermedia de recirculación. Cuando se recogió una cantidad de 20 ml en esta vasija intermedia, el modo de funcionamiento de la corriente acuosa se cambió desde modo de una sola pasada al modo de recirculación, abriendo la válvula 5 y cerrando la válvula 4. Se dejó que la reacción transcurriese durante 6 h. La conversión de ácido oleico se determinó midiendo la concentración de oleato de butilo en la corriente orgánica usando cromatografía de gases. La frecuencia de muestreo fue 5 minutos en la primera hora, 15 minutos durante la segunda y tercera hora, y 30 minutos durante las 3 horas restantes.

Se observó una conversión máxima de 95% de ácido oleico tras 50 minutos, que se estabilizó hasta un valor constante de 45% durante el tiempo de reacción restante.

Ejemplo 2

En este ejemplo, la fase orgánica se hizo recircular para obtener una conversión máxima. Se usó el montaje representado en la Figura 3/5.

La corriente de alimentación orgánica consistió en 99,99 g (0,35 moles) de ácido oleico, 34,71 g (0,47 mmoles) de 1-butanol, y 350 ml de heptano.

55 La alimentación acuosa consistió en 124 ml de disolución de lipasa en 82 ml de disolución de tampón de fosfato (pH = 5,6).

El reactor de CINC se alimentó con heptano puro y agua pura, ambos a un caudal de 6 ml/min. Subsiguientemente, la centrifugadora se puso en marcha (40 Hz, que corresponde a 2.380 rpm), y se dejó que el montaje se equilibrase durante un período de 1 h. En este punto, la corriente de alimentación de heptano se substituyó por la corriente de alimentación orgánica (ácido oleico, 1-butanol en heptano), usando la válvula de tres vías 1. Tras equilibrar durante 10 minutos, la reacción en el CINC se inició substituyendo la corriente de agua por la corriente de alimentación acuosa (tampón acuoso con lipasa), usando la válvula de tres vías 2. Durante 15 minutos, el reactor de CINC se hizo funcionar mediante modo de una sola pasada con respecto a ambas corrientes de alimentación. En esta etapa, tanto las corrientes de producto orgánica como acuosa se desecharon. Después de esta etapa, la válvula de tres vías 3 se abrió para recoger la corriente de producto acuosa en la vasija intermedia de recirculación acuosa. Cuando se recogió una cantidad de 20 ml en esta vasija intermedia, el modo de funcionamiento de la corriente acuosa se cambió de una sola pasada al modo de recirculación, abriendo la válvula 5 y cerrando la válvula 4.

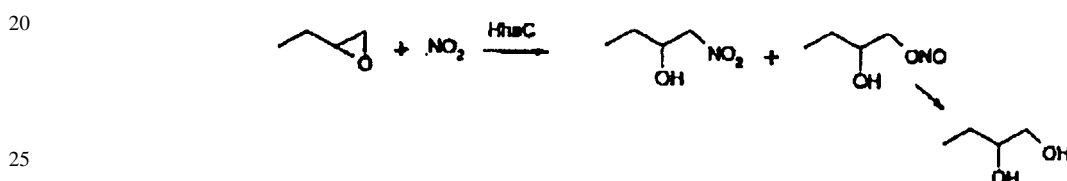
ES 2 324 184 T3

Al mismo tiempo, se abrió la válvula de tres vías 8 para recoger la corriente de producto orgánica en la vasija intermedia de recirculación orgánica. Cuando se recogió una cantidad de 20 ml en esta vasija intermedia, el modo de funcionamiento se cambió al modo de recirculación, abriendo la válvula 6 y cerrando la válvula 7. La alimentación para la bomba P 3 se ajustó a la disolución de alimentación orgánica usando la válvula de tres vías 9. Al encender las bombas P 3 y P 4 (ajustadas a un caudal de 0,6 ml/min), el modo de funcionamiento de la corriente orgánica se cambió de recirculación al modo de recirculación parcial, usando una recirculación de 90%. La reacción se dejó transcurrir durante 4 h. Se tomaron muestras de la corriente orgánica que sale del reactor de CINC. La conversión de ácido oleico se determinó midiendo la concentración de oleato de butilo en la corriente orgánica, usando cromatografía de gases. La frecuencia de muestreo fue de 5 minutos en la primera hora, 15 minutos durante la segunda y tercera hora, y 30 minutos durante la hora restante.

Tras alcanzar el estado estacionario, que se logró después de alrededor de 2 horas de funcionamiento, se obtuvo una conversión media de 88% de ácido oleico.

Ejemplo 3

Se llevó a cabo la siguiente reacción:



La fase acuosa consistía en tampón de fosfato 0,2 M, pH 6,5, que contienen 1 mM de DTT, 307 mM de NaNO_2 , y 0,5 mg/ml de haloalcohol deshalogenasa (HheC) purificada. Volumen final: 200 ml.

La fase orgánica fue una disolución 24 mM de 1,2-epoxibutano destilado en heptano (volumen 2,5 l).

Ambas fases se bombearon en el V-2 de CINC con un caudal de 10 ml/min. La disolución de enzimas se alimentó durante 15 minutos, y después se hizo recircular, mientras que la fase orgánica se alimentaba como una corriente continua durante las primeras 4 horas del experimento, y después se volvió a usar. Para seguir el curso de la reacción, se tomaron muestras tanto de la fase acuosa como orgánica, y se analizaron mediante cromatografía de gases. En la Figura 4/5 se representan los resultados.

La Figura 5/5 muestra la estabilidad de la enzima haloalcohol deshalogenasa durante el experimento con CINC.

Está claro a partir de estos resultados que una enzima usada en un separador de contacto centrífugo puede mantener una elevada actividad a lo largo del tiempo.

Ejemplo 4

Procedimiento continuo para la hidrólisis de formiato de butilo

Antes de los experimentos, se burbujeó una disolución de NaOH (23% en peso) con N_2 durante 10 h, y el formiato de n-butilo (nBF) durante 4 h. Una hora antes del comienzo del experimento, el flujo del agua que refrigera el V-02 de CINC (se usó una máquina casera que tenía un sistema de refrigeración) se ajustó a 1,1 l/min., y la temperatura se monitorizó. Antes de comenzar la alimentación de los agentes reaccionantes al reactor, toda la atmósfera del sistema se hizo inerte mediante extracción a vacío alternando con una inundación con nitrógeno, durante tres veces. El sistema se hizo funcionar en atmósfera de nitrógeno.

El experimento se inició encendiendo la máquina (50 Hz) y la bomba que alimenta la disolución acuosa de NaOH al reactor (30 ml/min). La bomba de la fase orgánica, que alimenta nBF puro (30 ml/min), se puso en marcha después de que la salida de la fase acuosa del reactor comenzase a fluir. Se tomaron muestras cada dos minutos de ambas fases tan pronto como la salida respectiva comenzó a fluir. Veinte minutos después de que comenzase a fluir la salida de la fase orgánica, el experimento se detuvo apagando las bombas y el motor, y limpiando el reactor.

Las muestras de la fase acuosa se analizaron mediante valoración con ácido clorhídrico 0,1 M (usando una Con-tiburette $\mu 10$ de CAT Ingenieurbüro M. Zipperer GmbH, Staufen, Alemania, y un ph-metro C14 de Biochrom Ltd, Cambridge, UK, dirigido por el programa de ordenador Coach Lab II y un interfaz de ordenador de CMA, Amsterdam, Países Bajos). Las muestras de fase orgánica se analizaron mediante GC-FID (HP 5890 serie II plus, equipado con una columna HP5, la temperatura de inyección fue de 250°C, y la temperatura de la columna 60°C).

La conversión del estado estacionario se determinó a 8,4%.

ES 2 324 184 T3

Está claro que variando la velocidad de las alimentaciones y la temperatura, la conversión se puede incrementar si se desea hasta 100%.

5 Ejemplo 5

Posible reacción quimio-catalítica en un separador de contacto centrífugo

Una reacción quimio-catalítica se puede llevar a cabo de la siguiente manera: se obtiene una disolución de catalizador a partir de 40 g de $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 6,6 g de $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ en 400 ml de agua. Esta disolución se puede bombear a través de un separador de contacto centrífugo en un bucle cerrado. El oxidante, por ejemplo H_2O_2 al 30%, se carga en el caudal acuoso justo antes de entrar en el separador de contacto centrífugo. El flujo orgánico puede consistir en un alqueno, tal como 1-octeno, que contiene 1% en moles de hidrogenosulfato de metiltri-n-octilamonio. Dependiendo de la reactividad de la olefina, la disolución orgánica se puede precalentar de 30-90 grados C. Los caudales y la velocidad de rotación se pueden ajustar para lograr una conversión completa. Sin embargo, puede ser ventajoso llevar a cabo reacciones de oxidación a una menor conversión, para lograr mayores selectividades. La corriente orgánica que sale del separador de contacto centrífugo se puede lavar en un segundo separador de contacto centrífugo con una disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturada, para eliminar las trazas de peróxido. Después, el epóxido se puede purificar mediante destilación, y el resto de la olefina se puede alimentar nuevamente al separador de contacto centrífugo.

Ejemplo 6

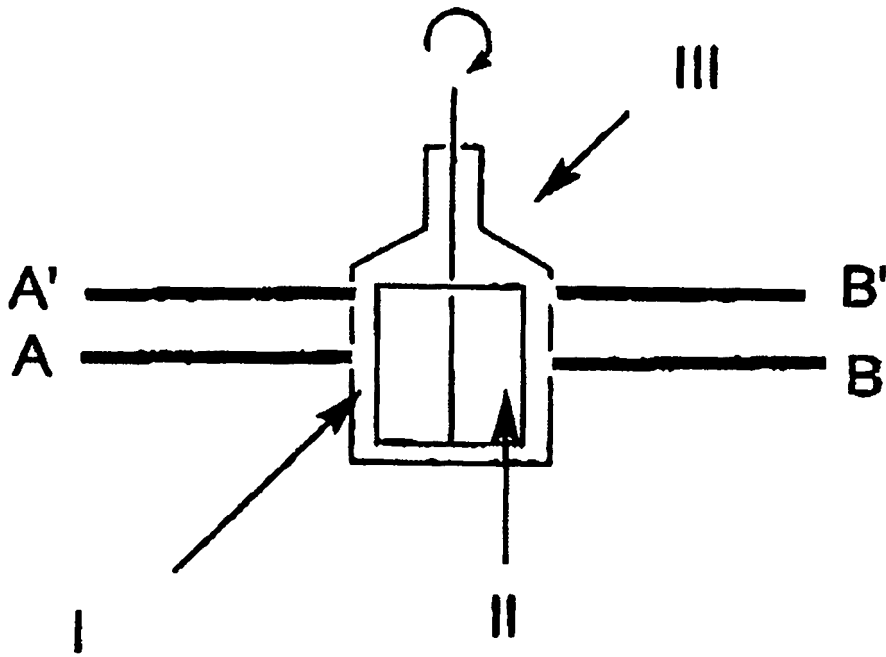
Posible resolución cinética enzimática del éster de un ácido carboxílico racémico

Lo siguiente da una descripción de una posible manera en la que se puede usar un separador de contacto centrífugo para la resolución cinética enzimática de un éster de un ácido carboxílico racémico. Una disolución catalítica se prepara mediante adición de 45 g de una lipasa (por ejemplo lipasa de *Candida cylindracea* (CCL), lipasa pancreática porcina (PPL), lipasa de *Pseudomonas* SP (PSL), lipasa A de *Candida Antarctica* (CAL-A), lipasa B de *Candida Antarctica* (CAL-B)) a 500 ml de tampón de fosfato de potasio 50-100 mM pH 7,0 (50 mg de peso seco por ml de tampón). Esta suspensión tamponada se bombeó a través del separador de contacto centrífugo en un bucle cerrado. La fase orgánica contiene un éster, tal como 2-hidroxi-4-fenilbutirato de etilo, que se disuelve en heptano (1:1 v/v). La disolución orgánica también se bombea en el separador de contacto centrífugo, y la fase orgánica se recoge en la salida superior. Regulando la temperatura, los caudales y la concentración de la enzima, es posible llevar a cabo la reacción a exactamente la conversión deseada, habitualmente entre 50-60%, dependiendo del factor E de la enzima. La fase orgánica que sale contiene el éster sin convertir, en este caso (*R*)-2-hidroxi-4-fenilbutirato de etilo, que es el producto deseado. La fase acuosa se enriquece en el carboxilato del otro enantiómero (*S*)-hidroxibutirato. Éste también se puede aislar en modo continuo usando una separación por membrana, si se desea. En este último caso, el retenido que contiene la enzima se devuelve al separador de contacto centrífugo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un separador de contacto centrífugo para llevar a cabo una reacción no radioactiva en una emulsión líquido-líquido formada a partir de dos líquidos inmiscibles.
2. Uso de un separador de contacto centrífugo según la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo entre al menos dos agentes reaccionantes.
- 10 3. Uso de un separador de contacto centrífugo según la reivindicación 1 ó 2, en el que la reacción es una reacción catalítica.
4. Uso de un separador de contacto centrífugo según la reivindicación 3, en el que se usa un catalizador homogéneo.
- 15 5. Uso de un separador de contacto centrífugo según la reivindicación 3, en el que el catalizador homogéneo es una enzima.
6. Uso de un separador de contacto centrífugo según la reivindicación 3, en el que el catalizador homogéneo es un catalizador de metal de transición.
- 20 7. Uso de un separador de contacto centrífugo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para llevar a cabo una resolución cinética.
8. Un procedimiento continuo para llevar a cabo una reacción, que comprende las etapas de:
- 25 i) introducir continuamente una fase A líquida y una fase B líquida en al menos un primer separador de contacto centrífugo, en el que las fases A y B líquidas son inmiscibles, y en el que la fase A y/o la fase B comprende al menos un agente reaccionante,
- 30 ii) mezclar la fase A y la fase B, permitiendo de ese modo que se forme una emulsión,
- iii) aplicar una fuerza centrífuga que permita la separación de fases de la emulsión, de forma que se obtengan las fases A' y B';
- 35 iv) opcionalmente, recuperar un producto de reacción a partir de al menos una de las fases A' y B'.
9. Un procedimiento según la reivindicación 8, en el que la fase A comprende un agente reaccionante, y la fase B comprende un agente reaccionante diferente.
- 40 10. Un procedimiento según la reivindicación 8 ó 9, en el que está presente un catalizador.
11. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en el que el catalizador, después de la separación de fases de la emulsión, está presente predominantemente en la fase A' o B'.
- 45 12. Un procedimiento según la reivindicación 11, en el que al menos 90% de la cantidad total del catalizador presente en las fases A' y B', después de la separación de fases de la emulsión, está presente en la fase A' o B'.
13. Un procedimiento según la reivindicación 11 ó 12, en el que la fase que comprende predominantemente el catalizador se recircula al separador de contacto a través de la entrada para la fase A.
- 50
- 55
- 60
- 65

Figura 1



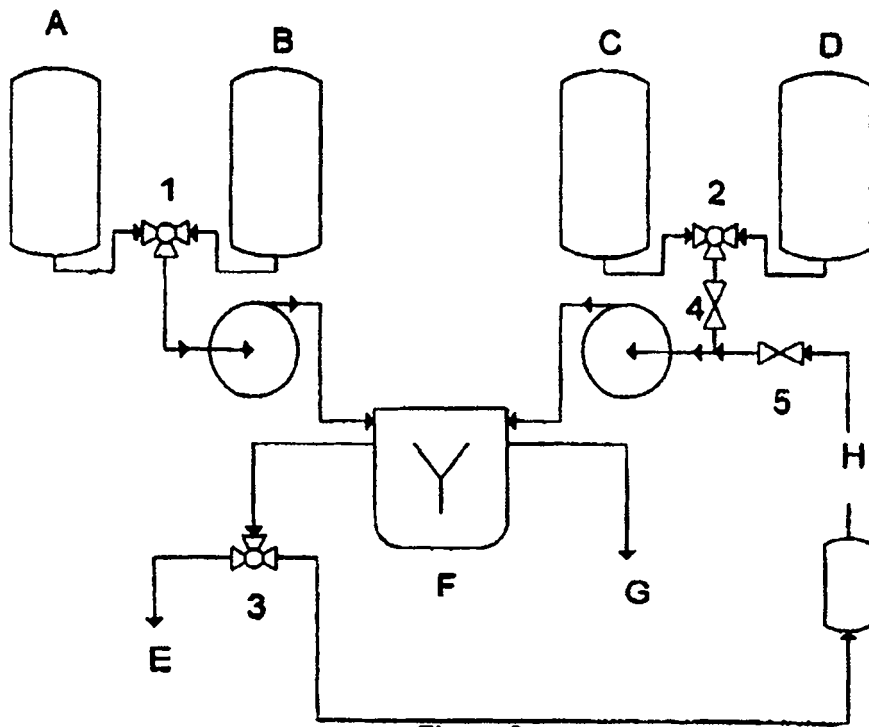
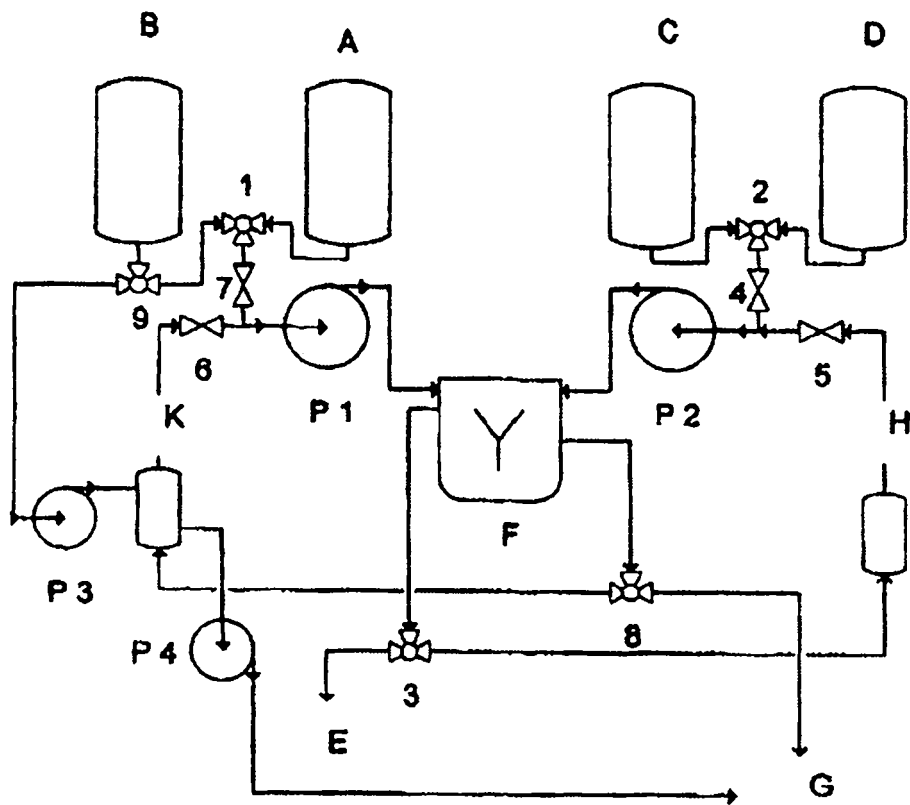


Figura 2

Figura 3



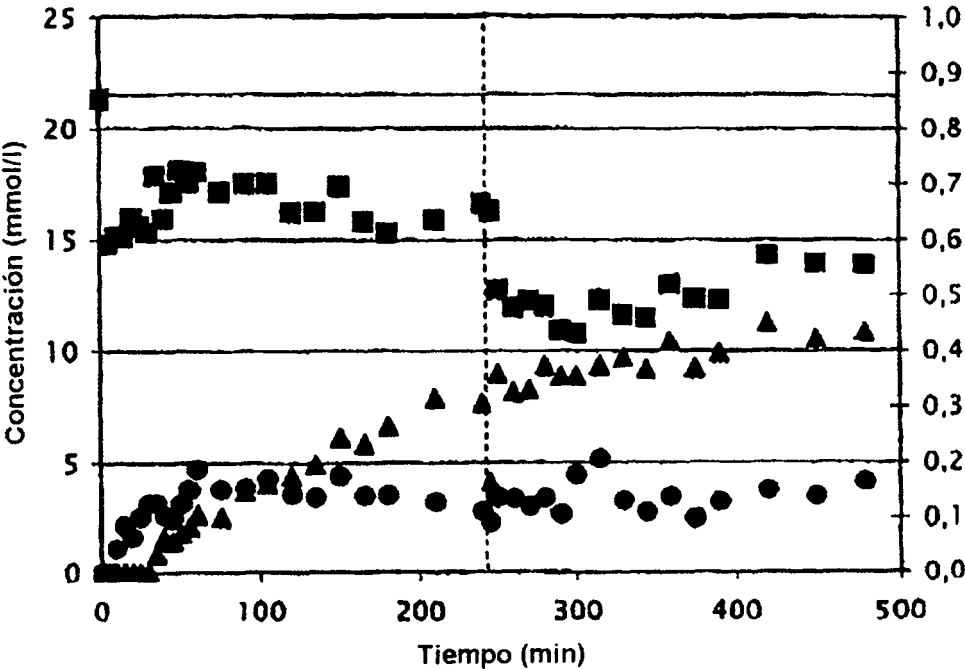


Figura 4

Figura 5

