

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 933 963**

51 Int. Cl.:

B01J 3/04 (2006.01)
B01J 10/00 (2006.01)
B01J 19/00 (2006.01)
B01J 19/24 (2006.01)
B01J 19/26 (2006.01)
C07B 53/00 (2006.01)
C07B 57/00 (2006.01)
C07C 45/50 (2006.01)
B01J 31/24 (2006.01)
B01J 31/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2019 PCT/EP2019/073472**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.03.2020 WO20048986**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2019 E 19762155 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2022 EP 3846927**

54 Título: **Reactor para llevar a cabo una reacción entre dos fluidos inmiscibles de diferentes densidades**

30 Prioridad:

05.09.2018 EP 18192755

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.02.2023

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BEY, OLIVER;
ZEHNER, PETER;
SCHELWIES, MATHIAS;
PACIELLO, ROCCO;
HAUBNER, MARTIN;
WEGNER, GUENTER;
TEBBEN, GERD;
HEYDRICH, GUNNAR;
SEEBER, GEORG y
ACKER, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 933 963 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

Reactor para llevar a cabo una reacción entre dos fluidos inmiscibles de diferentes densidades

La presente invención se refiere a un reactor para llevar a cabo una reacción entre dos fluidos inmiscibles de diferentes densidades y a un procedimiento para llevar a cabo una reacción continua en dicho reactor.

- 5 Numerosas reacciones se llevan a cabo poniendo en contacto fluidos inmiscibles de diferentes densidades. Por ejemplo, la hidrogenación de compuestos orgánicos utiliza la reacción de un compuesto hidrogenable disuelto con hidrógeno gaseoso. Se sabe que la hidrogenación se realiza en una primera zona de retromezcla y en una segunda zona de retromezcla limitada. La retromezcla en la primera zona permite una rápida eliminación del calor de reacción, mientras que la segunda zona sirve para completar la conversión de la reacción.
- 10 El documento WO 2009/153123 describe un procedimiento continuo para la hidrogenación de compuestos orgánicos en un sistema multifásico en presencia de un catalizador homogéneo o heterogéneo, en el que el procedimiento se lleva a cabo en dos etapas, la primera en un reactor de bucle con intercambiador de calor externo y la segunda en un reactor de columna de burbujas con retromezcla limitada.
- 15 El documento EP 1 338 333 A1 describe una cascada de reactores compuesta por un reactor principal cerrado y un reactor secundario cerrado, en el que el reactor secundario está situado dentro del recipiente del reactor principal.
- El documento EP 1 231 198 A1 describe un procedimiento continuo para la hidroformilación de olefinas, en el que se utiliza un reactor que comprende dos cámaras de reacción sucesivas de flujo continuo, en las que la segunda cámara de reacción puede tener placas perforadas.
- 20 El documento DE 10 2004 003468 A1 describe un dispositivo para la degradación microbiológica de contaminantes en fluidos con al menos dos cámaras receptoras del fluido. El documento US 4.000.212 A describe un procedimiento de alquilación de un hidrocarburo en un reactor dividido en varias zonas. El documento WO 2016/097242 A1 describe un procedimiento para influir en la formación de espuma en las reacciones gas-líquido en los reactores de introducción de gas.
- 25 Es cierto que es necesaria una dispersión suficiente del hidrógeno gaseoso asociado a la reacción en la mezcla líquida de reacción para que ésta se produzca. Por otro lado, la hidrogenación propiamente dicha tiene lugar en la fase líquida. La presencia de gas hidrógeno en exceso de la cantidad necesaria para la conversión de hidrogenación reduce, por tanto, el volumen de reacción disponible para la hidrogenación. Es ventajoso aprovechar al máximo el espacio de reacción disponible.
- 30 Este problema existe en principio en la reacción de fluidos inmiscibles de diferentes densidades. La invención se basa en la tarea de proporcionar un reactor para llevar a cabo una reacción entre dos fluidos inmiscibles de diferentes densidades, que permita una distribución óptima del tiempo de residencia de acuerdo con los requisitos de la respectiva reacción.
- El objeto se logra mediante un reactor para llevar a cabo una reacción entre dos fluidos inmiscibles de diferentes densidades, con
- 35 un espacio interior formado por una carcasa alargada cilíndrica orientada verticalmente, una base y una tapa,
- en el que el espacio interior está dividido por partes internas en una zona de retromezcla, una zona de retromezcla limitada dispuesta debajo de la zona de retromezcla y una zona por la que puede fluir el fluido en forma de tapón, a través de la cual puede fluir sucesivamente al menos uno de los fluidos,
- 40 la zona de retromezcla que tiene al menos una entrada y la zona de flujo tapón que tiene una salida, y la zona de retromezcla que tiene al menos un aparato mezclador seleccionado entre un agitador, una boquilla de chorro y medios para inyectar el fluido de menor densidad,
- 45 un primer elemento interno cilíndrico que se extiende en el interior en la dirección longitudinal del reactor, que delimita la zona de retromezcla limitada de la zona de flujo tapón y que tiene un primer paso hacia la zona de retromezcla y un segundo paso hacia la zona de flujo tapón, en el que el primer inserto es concéntrico con la carcasa, de manera que la zona de flujo tapón tiene una sección transversal horizontal anular, y en el que el borde inferior del primer elemento interno está dispuesto a una distancia del fondo del reactor,
- 50 un segundo elemento interno que delimita la zona de retromezcla de la zona de flujo tapón, de manera que no hay comunicación directa de fluidos entre la zona de retromezcla y la zona de flujo tapón, extendiéndose el segundo elemento interno desde el borde superior del primer elemento interno hasta la carcasa, y siendo el segundo elemento interno una lámina anular orientada horizontalmente, y

terceros elementos internos que previenen la retromezcla en forma de empaques aleatorios, empaques estructurados o bandejas permeables al líquido, que están dispuestos en la zona de retromezcla limitada.

Según la invención, el borde inferior del primer elemento interno está dispuesto a una distancia del fondo del reactor y forma así el paso de la zona de retromezcla limitada a la zona por la que pasa el flujo tapón.

5 Según la invención, el segundo elemento de interno se extiende desde el borde superior del primer elemento de interno hasta la vaina. El segundo elemento interno es una placa anular alineada horizontalmente. El segundo elemento empotrado divide el espacio interior verticalmente en una mitad superior y una mitad inferior, por ejemplo en una proporción de mitad superior a mitad inferior de 4:1 a 1:1, preferentemente en una proporción de 3:1 a 1:1, en particular en una proporción de 2:1 a 1:1, por ejemplo 6:4.

10 La relación longitud/diámetro del reactor es típicamente de 2:1 a 100:1, preferentemente de 5:1 a 50:1, más preferentemente de 7:1 a 25:1.

Los fluidos se introducen en cualquier punto de la zona de retromezcla. La zona de retromezcla comprende al menos un aparato mezclador seleccionado entre un agitador, una boquilla de chorro y medios para inyectar el fluido de menor densidad. Esto hace que los dos fluidos inmiscibles de diferentes densidades entren en contacto intensivo entre sí.

15

El fluido de baja densidad se acumula por encima del nivel de separación de los fluidos en la zona de retromezcla. En una realización preferente, el fluido que no ha reaccionado con la densidad más baja puede ser retirado de la zona de retromezcla a través de una salida de fluido.

En una realización, el aparato mezclador es un agitador, por ejemplo, un agitador de hélice.

20 Alternativamente, la alimentación de los fluidos puede llevarse a cabo de manera que se efectúe al mismo tiempo una mezcla de la zona de retromezcla. Preferentemente, el fluido de alta densidad (es decir, el líquido en las reacciones gas/líquido) se suministra a través de una boquilla de chorro. La alimentación a través de una boquilla de chorro puede tener lugar por encima o por debajo del nivel de separación de los fluidos, en particular a través de una boquilla de chorro dispuesta por encima del nivel de separación (nivel de líquido) y dirigida hacia abajo.

25 El chorro de la boquilla proporciona la dispersión de los fluidos de baja densidad en la mezcla de reacción. Si, por ejemplo, el primer fluido es un líquido y el segundo fluido es un gas, el chorro de la boquilla cae a través del espacio de luz y, al entrar en la fase líquida, choca con el gas, que se rompe así en burbujas y se dispersa en la fase líquida.

La boquilla de chorro puede ser diseñada como una boquilla de una o dos sustancias. Con la boquilla monosustancia, sólo se inyecta un fluido. La ventaja de este diseño es la sencillez de construcción de una boquilla de una sola sustancia. En la boquilla de dos sustancias, los fluidos inmiscibles con densidades posiblemente diferentes se alimentan juntos y se dispersan.

30

Para introducir el fluido de baja densidad (gas) junto con el fluido de alta densidad (líquido), la boquilla de chorro puede diseñarse como una boquilla de mezcla, por ejemplo, una boquilla de mezcla de chorro-succión (eyector de chorro de líquido). El término boquilla mezcladora suele referirse a un tubo que se estrecha en la dirección del flujo. El chorro rápido saliente crea una presión negativa en una cámara de aspiración que rodea la boquilla. Esto permite que el fluido de baja densidad sea arrastrado y dispersado en el fluido de alta densidad como resultado del intercambio de momento y descargado junto con él en la zona de retromezcla.

35

En otra realización, el aparato mezclador comprende medios para inyectar el fluido de menor densidad en el fluido de mayor densidad. Los medios adecuados para inyectar el fluido de baja densidad son, por ejemplo, un compresor para aspirar y comprimir el fluido de baja densidad (especialmente el gas) por encima del nivel de separación o el fluido fresco y boquillas para inyectar el fluido comprimido por debajo del nivel de separación.

40

La potencia de entrada específica del volumen en la zona de retromezcla es preferentemente de 0,5 a 5 kW/m³. La potencia específica del volumen se puede determinar como el producto de la presión diferencial a través de la boquilla del chorro y el flujo de volumen a través de la boquilla.

45 Preferentemente, la zona de retromezcla está diseñada como un reactor de bucle. Ejemplos de reactores de bucle son los reactores tubulares con bucles internos y externos. Estos reactores se describen con más detalle, por ejemplo, en la Enciclopedia de Ullmann (Enciclopedia de química industrial de Ullmann, Verlag Chemie, edición electrónica 2008, 7ª edición, capítulo "Stirred Tank and Loop Reactors" y capítulo "Bubble Columns").

El reactor de bucle se diseña generalmente como un reactor tubular con un circuito externo (bucles externos). En un reactor de bucle con un circuito externo, suele haber una salida en cualquier punto de la zona de retromezcla, preferentemente en la zona inferior de la zona de retromezcla, a través de la cual la mezcla de reacción se devuelve a la boquilla de chorro en un circuito externo mediante un transportador. El elemento de suministro es preferentemente una bomba, por lo que el circuito externo suele denominarse circuito de bomba de transferencia.

50

Ejemplos de bombas son las bombas centrífugas o las bombas de pistones rotativos, como las bombas de pistones rotativos, las bombas de paletas rotativas, las bombas de pistones rotativos o las bombas de engranajes. Se prefieren las bombas centrífugas como dispositivo de suministro.

5 Preferentemente, la zona de retromezcla está diseñada como un reactor de bucle con un circuito externo, en el que un intercambiador de calor está situado en el circuito externo. En el contexto de la presente invención, dicho reactor se denomina reactor de bucle con un intercambiador de calor externo.

10 El intercambiador de calor es, por ejemplo, un intercambiador de calor de carcasa y tubos, un intercambiador de calor de doble tubo, un intercambiador de calor de placas o un intercambiador de calor en espiral. A presiones de diseño del reactor inferiores a 100 bar, se utiliza preferentemente un intercambiador de calor de carcasa y tubos; a presiones superiores, se prefieren uno o varios intercambiadores de calor de doble tubo conectados en serie.

15 El reactor de bucle con intercambiador de calor externo suele funcionar de manera que una parte de la mezcla de reacción de la zona de retromezcla se bombea a través del circuito de circulación externo en el que se encuentra el intercambiador de calor externo, por lo que la mezcla de reacción bombeada a través del intercambiador de calor se enfría. Debido a la recirculación externa, la mezcla de reacción en la primera etapa de reacción suele estar fuertemente mezclada y recirculada, por lo que el tiempo de residencia en la primera etapa suele corresponder al de un tanque de retromezcla agitado completamente (CSTR).

20 La mezcla de reacción se devuelve finalmente a la zona de retromezcla por medio de la boquilla de chorro. Por lo general, el fluido que va a reaccionar y, si es necesario, una solución catalizadora se dosifican en el circuito de bombeo y se introducen en la zona de retromezcla del reactor como mezcla de reacción junto con el flujo que ya se encuentra en el circuito de bombeo.

25 En una realización preferente, el reactor de bucle está diseñado de tal manera que, además del circuito externo, se forma un llamado flujo de bucle interno. En un reactor de bucle con flujo de bucle interno, un tubo guía concéntrico, preferentemente cilíndrico, suele estar dispuesto en el interior de la zona de retromezcla y se extiende esencialmente a lo largo de toda la zona de retromezcla, a excepción de la zona del bonete y la zona del segundo elemento interno.

El tubo guía suele estar diseñado como un tubo simple. La relación entre la longitud y el diámetro del tubo guía es generalmente de 5:1 a 100:1, preferentemente de 5:1 a 50:1.

30 El diámetro del tubo guía es menor que el diámetro de la zona de retromezcla. La relación entre el diámetro del tubo guía y el diámetro de la zona de mezcla posterior suele ser de 0,3:1 a 0,9:1, preferentemente de 0,5:1 a 0,7:1. El espacio entre el tubo guía y la carcasa se denomina generalmente espacio anular.

35 La boquilla de chorro suele estar dispuesta de manera que el chorro de fluido generado por la boquilla de chorro se dirige hacia el tubo guía. La boquilla del chorro se encuentra preferentemente por encima del extremo superior del tubo guía. La punta de la boquilla del chorro para el fluido de mayor densidad está por encima del nivel del líquido y no se sumerge en la fase líquida. El chorro de fluido generado por la boquilla de chorro provoca un flujo descendente en el tubo guía (columna de flujo descendente), que se desvía después de salir del tubo guía de modo que el líquido en el espacio anular entre el tubo guía y la carcasa fluye de nuevo hacia arriba en dirección a la boquilla de chorro (columna de flujo ascendente). Esto suele crear un flujo de bucle interno. La relación entre los caudales volumétricos del flujo del bucle interno y de la mezcla de reacción bombeada externamente es preferentemente de 2 a 30:1, más preferentemente de 5 a 20:1.

40 Desde la zona de retromezcla, al menos una parte de la mezcla de reacción se introduce en la zona de retromezcla limitado. En la zona de retromezcla limitada, la distribución del tiempo de residencia se aproxima a la distribución del tiempo de residencia de un reactor tubular. Este tiempo de residencia del líquido definido puede aumentar la conversión del reactivo.

45 El ajuste de la relación de volumen de la zona de retromezcla a la zona de retromezcla limitado permite ajustar la distribución del tiempo de residencia en función de los requisitos de la reacción a realizar. La relación de volumen entre la zona de retromezcla y la zona de retromezcla limitado está preferentemente en el intervalo de 9:1 a 6:4, en particular en el intervalo de 8:2 a 6:4 y muy preferentemente en el intervalo de 7:3 a 6:4, por ejemplo 7:3.

50 La retromezcla en el reactor se limita mediante terceros elementos internos que impiden la retromezcla, dispuestos en la zona de retromezcla limitada. La instalación de estos elementos suele restringir la circulación y, por tanto, la mezcla de fluidos de diferentes densidades, por ejemplo, de gas y líquido.

55 La limitación de la retromezcla en el reactor se realiza mediante la instalación de empaques aleatorios, empaques estructurados o bandejas permeables al líquido. En una realización preferente, la limitación de la retromezcla se consigue incorporando una pluralidad de bandejas fijas permeables al líquido en el primer elemento interno cilíndrico. Así, se crean segmentos individuales ("compartimentos") con volúmenes de reacción definidos entre los distintos suelos. Cada uno de los segmentos individuales suele actuar como un único reactor de tanque agitado con

mezcla posterior. Con un número creciente de segmentos individuales en sucesión, la distribución del tiempo de residencia de dicha cascada suele aproximarse al tiempo de residencia de un reactor tubular.

El número de segmentos individuales así formados es preferentemente de 2 a 20, particularmente preferente de 2 a 10, especialmente preferente de 3 a 6. De manera especialmente preferente, los estantes están diseñados como láminas perforadas.

En otra realización, la retromezcla está limitada por la incorporación de un empaque. Los rellenos pueden tener diferentes formas y suelen tener un tamaño de entre 2 y 15 mm. Ejemplos conocidos son los cuerpos sólidos esféricos y cilíndricos, los anillos Raschig (cilindros huecos), los anillos Pall, los anillos Hiflow, las monturas Intalox y otros similares. Preferentemente, las cargas son sólidas. Los empaques pueden introducirse en la zona de retromezcla limitada de forma ordenada, pero también de forma aleatoria (a granel). Se pueden utilizar como materiales el vidrio, la cerámica, el metal y los plásticos.

En otra realización, la retromezcla está limitada por la incorporación de empaques estructurados. Los empaques estructurados son una evolución de los empaques ordenados. Tienen una estructura de forma regular. Existen diferentes tipos de envases, como los de tela o los de lata. Se pueden utilizar como materiales el metal, el plástico, el vidrio y la cerámica.

En el caso de una reacción bifásica gas/líquido, la reacción en una sección de la zona de retromezcla limitada situada hacia la salida de la zona de retromezcla limitada tiene lugar ventajosamente en fase líquida única, es decir, no hay fase gaseosa dispersa en la sección situada hacia la salida de la zona de retromezcla limitada y la reacción tiene lugar exclusivamente con el gas disuelto en la fase líquida. Por ejemplo, la hidrogenación con gas hidrógeno puede llevarse a cabo en el reactor.

Dado que las conversiones de hidrogenación hacia la salida de la zona de retromezcla limitada suelen ser bajas, la concentración de hidrógeno disuelto es suficiente. La ausencia de una fase gaseosa discreta hacia la salida de la zona de retromezcla limitada puede aumentar la retención de líquido de la zona de retromezcla limitada y aumentar el tiempo de residencia de la fase líquida en la zona de retromezcla limitada. Como la hidrogenación tiene lugar en la fase líquida, el espacio de reacción se aprovecha de forma óptima.

La sección operada por un líquido monofásico de la zona de retromezcla limitada representa preferentemente del 30 al 50% del volumen total de la zona de retromezcla limitada.

Desde la zona de retromezcla limitada, la mezcla de reacción entra finalmente en la zona de flujo tapón. En la zona de flujo tapón, la retromezcla es limitada, por lo que la distribución del tiempo de residencia en esta zona se aproxima más a la de un reactor tubular. Gracias a este tiempo de residencia del líquido definido, la conversión del reactivo puede ser casi completa.

Al menos a la salida de la zona de retromezcla limitada, es decir, a la entrada en la zona por la que el flujo es en forma de tapón, en el caso de una reacción bifásica gas/líquido no hay preferentemente fase gaseosa dispersa y la reacción tiene lugar exclusivamente con el gas disuelto en la fase líquida. Dado que las rotaciones en la zona de flujo tapón suelen ser bajas, la concentración de gas disuelto es suficiente. La ausencia de una fase gaseosa discreta en la zona de flujo tapón puede aumentar la retención de líquido y aumentar el tiempo de residencia de la fase líquida en la zona de flujo tapón. De este modo, el espacio de reacción se utiliza de forma óptima.

La relación de volumen entre la zona de retromezcla limitada y la zona a través de la cual el flujo pasa en forma de tapón está preferentemente en el intervalo de 7:1 a 3:1, particularmente preferentemente en el intervalo de 5:1 a 3:1 y muy particularmente preferentemente en el intervalo de 4:1 a 3:1, por ejemplo 3:1.

Preferentemente, la zona de flujo tapón está diseñada de tal manera que el flujo turbulento pasa a través de ella. Por flujo turbulento se entiende aquí un valor del número de Reynolds Re superior a 3000. Entonces se aplica lo siguiente:

$$Re = \frac{\rho v d}{\eta} > 2000$$

donde ρ es la densidad de la mezcla de reacción, v es la velocidad de flujo de la mezcla de reacción, d es la longitud característica de la zona de flujo tapón y η es la viscosidad dinámica de la mezcla de reacción. La longitud característica de la zona de flujo tapón es el diámetro hidráulico, es decir, 2 x la anchura del hueco.

De lo anterior se deduce que cuanto menor sea el grosor del anillo, mayor será la turbulencia. El grosor del anillo es preferentemente de al menos 2 cm por razones de diseño.

La diferencia de presión entre la zona de retromezcla, la zona de retromezcla limitado y la zona de flujo tapón corresponde únicamente a la pérdida de presión que se produce al fluir a través de los terceros elementos

incorporados que impiden el retromezcla de la zona de retromezcla limitado. Ventajosamente, los elementos internos primero, segundo y tercero pueden ser diseñados independientemente de la presión prevista para el procedimiento a realizar.

La invención también se refiere a un procedimiento para llevar a cabo una reacción continua, en la que

- 5 - en la zona de retromezcla de un reactor según cualquiera de las reivindicaciones anteriores se introduce un primer fluido de mayor densidad y un segundo fluido de menor densidad de manera que al menos el primer fluido atraviesa consecutivamente la zona de retromezcla, la zona de retromezcla limitada y la zona de flujo tapón, y
- 10 - el primer fluido que comprende un producto de reacción se extrae en la salida del producto de reacción de la zona de flujo tapón.

Preferentemente, el procedimiento se lleva a cabo descargando, al menos parcialmente, el segundo fluido sin reaccionar a través de una salida de la zona de retromezcla. De manera particularmente preferente, el primer fluido es un líquido y el segundo fluido es un gas.

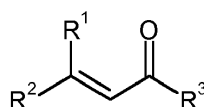
- 15 Preferentemente, el gas en la zona de retromezcla se dispersa en el líquido, fluyendo éste sucesivamente a través de la zona de retromezcla limitada y la zona de flujo tapón, disminuyendo la relación de volumen entre el gas disperso y el líquido en la dirección de flujo desde la zona de retromezcla limitada hasta la zona de flujo tapón, de modo que la zona de flujo tapón es atravesada por el líquido sustancialmente monofásico.

- 20 En una realización, el procedimiento es un procedimiento para llevar a cabo una reacción a alta presión. Se entiende que una reacción a alta presión es una reacción que se lleva a cabo a una presión aumentada en comparación con la presión ambiente, por ejemplo, al menos 5 bares absolutos, al menos 20 bares absolutos o al menos 50 bares absolutos.

Preferentemente, la relación de volumen entre el gas disperso en la mezcla de reacción y el líquido disminuye en la dirección del flujo a través de la zona de retromezcla limitada, de modo que un líquido esencialmente monofásico emerge de la zona de retromezcla limitada.

- 25 En una realización preferente, el gas es hidrógeno. Se prefiere particularmente un procedimiento para la preparación de un compuesto carbonílico ópticamente activo por hidrogenación asimétrica de un compuesto carbonílico proquiral, α,β -insaturado con hidrógeno en presencia de un catalizador de rodio homogéneo que comprende al menos un ligando quirar.

- 30 Un compuesto carbonílico proquiral α,β -insaturado puede formar un centro de quiralidad por reacción de adición al doble enlace olefínico. Para ello, el doble enlace lleva cuatro sustituyentes diferentes. El compuesto carbonílico proquiral α,β -insaturado se selecciona preferentemente entre los compuestos de la fórmula general (I)



(I)

- 35 en la que

R^1 , R^2 son diferentes entre sí y cada uno de ellos es un radical hidrocarburo no ramificado, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 25 átomos de carbono, que está saturado o tiene uno o más dobles enlaces etilénicos no conjugados, y que no está sustituido o lleva uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre OR^4 , $\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$, halógeno, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y heteroarilo que tiene de 5 a 10 átomos de anillo,

- 40 R^3 es hidrógeno o un radical hidrocarbonado no ramificado, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 25 átomos de carbono, que está saturado o tiene uno o más dobles enlaces etilénicos no conjugados y que no está sustituido o lleva uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre OR^4 , $\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$, halógeno, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y heteroarilo que tiene de 5 a 10 átomos de anillo,

o

- 45 R^3 junto con uno de los radicales R^1 o R^2 también puede indicar un grupo alquileo de 3 a 25 miembros en el que 1, 2, 3 o 4 grupos CH_2 no adyacentes pueden ser sustituidos por O o N- R^{5c} , donde el grupo alquileo está saturado o tiene uno o más dobles enlaces etilénicos no conjugados, y donde el grupo alquileo no está sustituido o lleva uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre OR^4 , $\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y heteroarilo con 5 a 10 átomos de anillo, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y heteroarilo que tengan de 5

a 10 átomos de anillo, en los que dos sustituyentes también pueden representar juntos un grupo alquileo de 2 a 10 miembros, en el que el grupo alquileo de 2 a 10 miembros está saturado o tiene uno o más dobles enlaces etilénicos no conjugados, y en el que el grupo alquileo de 2 a 10 miembros no está sustituido o lleva uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de entre OR^4 , $NR^{5a}R^{5b}$, halógeno, arilo C_6-C_{10} y heteroarilo con 5 a 10 átomos de anillo;

donde

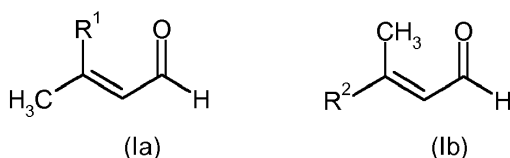
R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} , arilo C_6-C_{14} -alquilo C_1-C_{10} , o alquilo C_1-C_{10} -arilo C_6-C_{14} ;

R^{5a} , R^{5b} son cada uno, independientemente de los otros, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} , arilo C_6-C_{14} -alquilo C_1-C_{10} o alquilo C_1-C_{10} -arilo C_6-C_{14} , o

R^{5a} y R^{5b} juntos también pueden indicar una cadena de alquileo con 2 a 5 átomos de carbono, que puede estar interrumpida por N u O; y

R^{5c} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} , arilo C_6-C_{14} -alquilo C_1-C_{10} o alquilo C_1-C_{10} -arilo C_6-C_{14} .

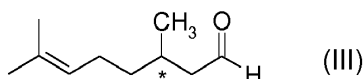
En realizaciones preferentes, el compuesto carbonílico proquiral α,β -insaturado se selecciona entre los compuestos de las fórmulas generales (Ia) y (Ib)



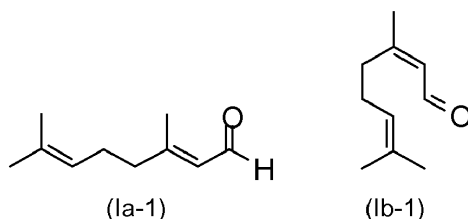
en la que

R^1 , R^2 en cada caso representa un radical hidrocarbonado no ramificado o ramificado que tiene de 2 a 25 átomos de carbono, que está saturado o tiene 1, 2, 3, 4 o 5 dobles enlaces etilénicos no conjugados.

Una realización particularmente preferente se refiere a un procedimiento para la preparación de citronelal ópticamente activo de fórmula (III)



donde * indica el centro de asimetría; por hidrogenación asimétrica de geranial de fórmula (Ia-1) o de neral de fórmula (Ib-1)



o una mezcla que contiene neral y geranial. Una mezcla que contiene Neral y Geranial se conoce como Citral.

El citronelal ópticamente activo de fórmula (III) así obtenido puede someterse a una ciclización para obtener isopulegol ópticamente activo y el isopulegol ópticamente activo puede hidrogenarse para obtener mentol ópticamente activo.

Este procedimiento para la preparación de un compuesto de carbonilo ópticamente activo permite proporcionar compuestos de carbonilo ópticamente activos, en particular aldehídos ópticamente activos, en altos rendimientos y excesos enantioméricos. Por lo general, los compuestos asimétricamente hidrogenados deseados se obtienen en un exceso enantiomérico de al menos el 80 % de ee, a menudo con un exceso enantiomérico de aproximadamente el 85 a aproximadamente el 99 % de ee. Hay que tener en cuenta que el máximo exceso enantiomérico alcanzable puede depender de la pureza del sustrato utilizado, especialmente en lo que respecta a la pureza isomérica del doble enlace a hidrogenar. Consiguientemente, particularmente las sustancias de partida adecuadas son aquellas que tienen una proporción de isómero de al menos aproximadamente 90:10, preferentemente al menos aproximadamente 95:5 con respecto a los isómeros de doble enlace E/Z.

Este procedimiento preferente para preparar un compuesto de carbonilo ópticamente activo se lleva a cabo en presencia de un catalizador de rodio ópticamente activo soluble en la mezcla de reacción que comprende al menos un ligando ópticamente activo. Tales catalizadores pueden obtenerse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de rodio adecuado soluble en la mezcla de reacción con un ligando ópticamente activo que contenga al menos un átomo de fósforo y/o arsénico.

Ejemplos de compuestos de rodio que pueden utilizarse según la invención son: RhCl_3 , $\text{Rh}(\text{OAc})_3$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$, $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$, $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$, donde "acac" es un ligando acetilacetato y "cod" es un ligando ciclooctadieno.

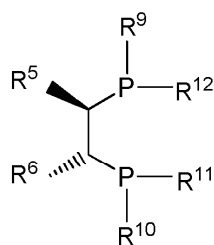
La concentración de catalizador en la mezcla de reacción es preferentemente de 0,001 a 1 % en moles, en particular de 0,002 a 0,5 % en moles, más preferentemente de 0,005 a 0,2 % en moles, en base a la cantidad de compuesto carbonílico proquiral α,β -insaturado en la mezcla de reacción, calculada como átomos de rodio contenidos en el catalizador.

Dichos compuestos de rodio se ponen en contacto con otro compuesto que es ópticamente activo, preferentemente sustancialmente enantioméricamente puro (es decir, tiene un exceso enantiomérico de al menos alrededor del 99%) y tiene al menos un átomo de fósforo y/o arsénico, preferentemente al menos un átomo de fósforo. Este compuesto, que se denominará ligando quiral, forma el catalizador de rodio que se utilizará según la invención en la mezcla de reacción o en la mezcla de preformación con el compuesto de rodio utilizado.

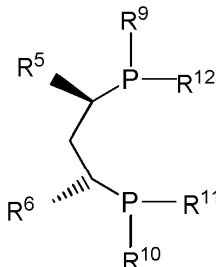
Son particularmente preferentes los ligandos quirales que tienen dos átomos de fósforo y forman complejos de quelato con el rodio.

Los ligandos quirales adecuados en el contexto de la presente invención son compuestos como los que se encuentran en: I. Ojima (Ed.), *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCh, 2ª edición, 2000 o en E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (eds.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, 2000, Springer o en W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* 2003, 103, 3029-3069 se describen.

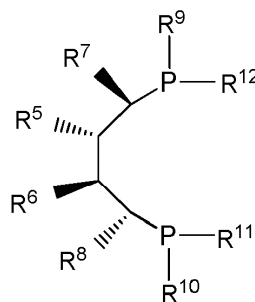
Los ligandos preferentes son ligandos bifosfínicos bidentados quirales, en particular los de las fórmulas generales (IV) a (VI)



(IV)



(V)



(VI)

en la que

R^5 , R^6 son cada uno, independientemente, un radical hidrocarbonado no ramificado, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, que está saturado o puede tener uno o más, normalmente de 1 a 4, dobles enlaces etilénicos no conjugados y que no está sustituido o lleva uno o más, normalmente de 1 a 4, sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de entre OR^{13} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, halógeno, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y heteroarilo $\text{C}_3\text{-C}_9$, o

R^5 y R^6 pueden representar conjuntamente un grupo alquileo de 2 a 10 miembros o un grupo cicloalquileo de 3 a 10 miembros, en los que 1, 2, 3 o 4 grupos CH no adyacentes pueden ser sustituidos por O o N-R^{13} , siendo dicho grupo alquileo y dicho grupo cicloalquileo saturados o con uno o dos dobles enlaces etilénicos no conjugados, y siendo dicho grupo alquileo y dicho grupo cicloalquileo no sustituidos o con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

R^7 , R^8 son, cada uno independientemente del otro, hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal o ramificado, y

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} son iguales o diferentes y son arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ no sustituidos o con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ y amino;

R^{13} , R^{14} , R^{15} son cada uno independientemente del otro hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, aralquilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, alquilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ o alquilarilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$, siendo también posible que R^{14} y R^{15} juntos sean una cadena de alquileo que tenga de 2 a 5 átomos de carbono, que puede estar interrumpida por N u O.

Con respecto a las fórmulas (IV), (V) y (VI), las variables tienen en particular el siguiente significado:

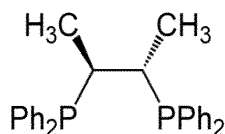
R^5 , R^6 representan cada uno, de forma independiente, alquilo C_1 - C_4 o

R^5 y R^6 representan conjuntamente un radical alquenodiilo C_3 - C_5 , un radical alquenodiilo C_3 - C_7 , un radical cicloalquenodiilo C_5 - C_7 o un radical cicloalquenodiilo C_5 - C_7 , siendo los cuatro radicales mencionados no sustituidos o con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre alquilo C_1 - C_4 ;

R^7 , R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 ;

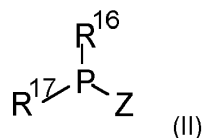
R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} representan respectivamente fenilo.

Los ligandos de bifosfina bidentados quirales particularmente preferentes, debido a su fácil disponibilidad, son los compuestos de la fórmula obtenible bajo el nombre de "Quirafós"



Los ligandos quirales se utilizan ventajosamente en una cantidad de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 10 moles, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 moles por mol de compuesto de rodio utilizado. Convenientemente, el catalizador de rodio ópticamente activo soluble en la mezcla de reacción se genera in situ haciendo reaccionar un compuesto de rodio aciral y con un ligando bifosfino bidentado quiral antes o durante la hidrogenación. En este contexto, el término "in situ" significa que el catalizador se genera directamente antes o al comienzo de la hidrogenación. Preferentemente, el catalizador se genera antes de la hidrogenación.

Se encontró que la presencia de ligandos monodentados puede aumentar la actividad del catalizador. En una realización preferente del procedimiento según la invención, se utilizan compuestos de la fórmula (II)



en la que Z en la fórmula (II) es un grupo $CHR^{18}R^{19}$ y en los que las variables R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} independientemente unas de otras y en particular juntas tienen los siguientes significados:

R^{16} , R^{17} : son idénticos o diferentes y representan fenilo que no está sustituido o lleva 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre metilo y metoxi, donde R^{16} y R^{17} en particular representan cada uno fenilo no sustituido;

R^{18} significa alquilo C_1 a C_4 , especialmente metilo;

R^{19} representa un alquilo C_1 a C_4 que lleva un grupo $P(=O)R^{19a}R^{19b}$, donde y en particular indica un grupo $CH_2-P(=O)R^{19a}R^{19b}$ o $CH(CH_3)-P(=O)R^{19a}R^{19b}$;

donde

R^{19a} , R^{19b} : son idénticos o diferentes y son fenilos no sustituidos o con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre metilo y metoxi, siendo particularmente preferente que R^{19a} y R^{19b} sean cada uno fenilo no sustituido.

En esta realización preferente del procedimiento según la invención, se utiliza de forma particularmente preferente un compuesto de fórmula (II), en el que

R^{16} , R^{17} : significa fenilo no sustituido;

R^{18} significa metilo;

R^{19} es un grupo $CH(CH_3)-P(=O)R^{19a}R^{19b}$ en el que R^{19a} y R^{19b} son cada uno fenilo no sustituido.

Se trata del compuesto (2-(difenilfosforil)-1-metilpropil)-difenilfosfano (quirafosmonoóxido), que incluye el (R,R)-enantiómero (= (R,R)-cirafosmonoóxido) y el (S,S)-enantiómero (= (S,S)-cirafosmonoóxido), así como las mezclas de (R,R)-cirafosmonoóxido y (S,S)-cirafosmonoóxido.

Si R^{18} y R^{19} en la fórmula general (II) tienen significados diferentes, el átomo de carbono que lleva R^{18} y R^{19} puede tener una configuración (R) o (S). Estos compuestos de la fórmula general (II) pueden estar presentes como (R)- o

(S)-estereoisómeros puros o como mezclas de los mismos. Por regla general, se utilizarán los estereoisómeros puros (R) y (S) en estos casos, aunque cualquier mezcla de estereoisómeros también es adecuada para su uso en el presente procedimiento.

- 5 Por estereoisómero puro se entienden aquí y en lo que sigue las sustancias quirales que, con respecto al estereoisómero deseado, tienen un exceso enantiomérico (ee) de al menos el 80%EE, en particular de al menos el 90%EE y especialmente del 95%EE.

- 10 En particular, el quirafós se utiliza como ligando quiral y el (2-(difenilfosforil)-1-metilpropil)-difenilfosfano (quirafós monoóxido) se utiliza como compuesto de unión monodentada. Por ejemplo, se utiliza el R-quirafós como ligando quiral y el (R,R)-quirafósmonoóxido y/o el (S,S)-quirafósmonoóxido como compuesto de unión monodentada. Como alternativa, se utiliza el S-quirafós como ligando quiral y el (R,R)-quirafósmonoóxido y/o el (S,S)-quirafósmonoóxido como compuesto de unión monodentada.

Según la invención, el compuesto de fórmula (II) se utiliza generalmente en una cantidad de 0,01 a 1 mol, preferentemente de 0,02 a 0,8 moles, particularmente preferentemente de 0,03 a 0,7 moles y especialmente en una cantidad de 0,04 a 0,6 moles por mol de rodio.

- 15 Otras realizaciones del catalizador de hidrogenación y del ligando monodentado se divulgan en los documentos US 2018/0057437 A1, WO 2006/040096 A1 y WO 2008/132057 A1.

En una realización, se introducen dos líquidos inmiscibles de diferentes densidades en el reactor para formar una mezcla de reacción de dos fases. Por ejemplo, el primer fluido es un líquido orgánico no miscible en agua y el segundo fluido es un líquido acuoso.

- 20 En una realización, el procedimiento es un procedimiento para preparar una β -hidroxicetona, en el que el primer fluido comprende una dialquilcetona y el segundo fluido comprende una fuente de formaldehído.

- 25 La dialquil cetona se selecciona preferentemente entre la dimetil cetona, la dietil cetona y la dipropil cetona, y es en particular la dietil cetona. La fuente de formaldehído proporciona formaldehído en fase líquida o en fase gaseosa. Preferentemente, la fuente de formaldehído es una solución acuosa de formaldehído. Por ejemplo, la solución acuosa de formaldehído comprende al menos un 15% en peso, en particular al menos un 25% en peso o al menos un 35% en peso o al menos un 45% en peso de formaldehído.

Preferentemente, la 1-hidroxi-2-metil-3-pentanona (HMP) se prepara de esta manera, donde el primer fluido comprende dietil-cetona y el segundo fluido comprende una solución acuosa de formaldehído.

- 30 También se contemplan reacciones de hidrólisis, en las que el primer fluido comprende un líquido inmiscible en agua y el segundo fluido comprende una solución acuosa de hidróxido de sodio.

La invención se ilustra además en la figura adjunta.

La Fig. 1 muestra esquemáticamente un reactor según la invención para llevar a cabo un procedimiento según la invención.

- 35 Según la Fig. 1, un reactor según la invención está dividido internamente en una zona de retromezcla 101, una zona de retromezcla limitado 102 y una zona de flujo tapón 103. El reactor comprende un agitador 104. Un primer fluido de mayor densidad, por ejemplo un líquido, se suministra al reactor a través del conducto 105. Un segundo fluido de menor densidad, por ejemplo un gas, se suministra al reactor a través del conducto 106. El reactor está diseñado de tal manera que la mezcla de reacción fluye a través de la zona de retromezcla 101, la zona de retromezcla limitada 102 y la zona en forma de tapón 103 en sucesión. Los gases de escape producidos durante la reacción se expulsan del reactor en una salida de fluido a través de la línea 107. El producto de reacción se extrae en una salida de producto de reacción a través de la línea 108.
- 40

REIVINDICACIONES

1. Un reactor para llevar a cabo una reacción entre dos fluidos inmiscibles de diferente densidad, que comprende un espacio interior formado por una carcasa alargada cilíndrica orientada verticalmente, un fondo y una tapa,

5 en el que el espacio interior está dividido por partes internas en una zona de retromezcla (101), una zona de retromezcla limitada (102) dispuesta debajo de la zona de retromezcla (101) y una zona de flujo tapón (103) a través de las cuales al menos uno de los fluidos puede fluir en forma consecutiva,

la zona de retromezcla (101) comprende al menos una entrada y la zona de flujo tapón (103) comprende una salida, y la zona de retromezcla (101) comprende al menos un aparato mezclador (104) elegido entre un agitador, una boquilla de chorro y medios para inyectar el fluido de menor densidad,

10 un primer elemento interno cilíndrico que se extiende en el interior en la dirección longitudinal del reactor, que delimita la zona de retromezcla limitada (102) de la zona de flujo tapón (103) y que comprende un primer paso hacia la zona de retromezcla (101) y un segundo paso hacia la zona de flujo tapón (103), en el que el primer elemento interno está dispuesto concéntricamente a la carcasa de modo que la zona de flujo tapón (103) tiene una sección transversal horizontal anular, y en el que el borde inferior del primer elemento interno está dispuesto a una distancia del fondo del reactor,

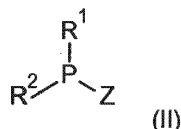
15 un segundo elemento interno que delimita la zona de retromezcla (101) de la zona de flujo tapón (103), de manera que no hay comunicación directa de fluidos entre la zona de retromezcla (101) y la zona de flujo tapón (103), extendiéndose el segundo elemento interno desde el borde superior del primer elemento interno hasta la carcasa, y siendo el segundo elemento interno una lámina anular orientada horizontalmente, y

20 terceros elementos internos que previenen la retromezcla en forma de empaques aleatorios, empaques estructurados o bandejas permeables al líquido, que están dispuestos en la zona de retromezcla limitada (102).
2. El reactor según la reivindicación 1, en el que la zona de flujo tapón (103) está dispuesta de manera que el flujo turbulento pasa a través de ella.
3. El reactor según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el segundo elemento de interno divide el espacio interior en la dirección vertical en una mitad superior y una mitad inferior en una proporción de 4:1 a 1:1.
4. El reactor según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el aparato mezclador (104) es una boquilla de chorro.
5. Un procedimiento para llevar a cabo una reacción continua, en la que

35 - en la zona de retromezcla (101) de un reactor según cualquiera de las reivindicaciones anteriores se introduce un primer fluido de mayor densidad y un segundo fluido de menor densidad de manera que al menos el primer fluido atraviesa consecutivamente la zona de retromezcla (101), la zona de retromezcla limitada (102) y la zona de flujo tapón (103), y

- el primer fluido que comprende un producto de reacción se extrae en la salida del producto de reacción de la zona de flujo tapón (103).
6. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que el segundo fluido sin reaccionar se descarga, al menos parcialmente, de la zona de retromezcla (101) a través de una salida.
7. El procedimiento según la reivindicación 5 o 6, en el que el primer fluido es un líquido y el segundo fluido es un gas.
8. El procedimiento según la reivindicación 7, para llevar a cabo una reacción a alta presión.
9. El procedimiento según la reivindicación 7 u 8, en el que el gas se dispersa en el líquido en la zona de retromezcla (101), el líquido fluye sucesivamente a través de la zona de retromezcla limitada (102) y la zona de flujo tapón (103), donde la relación de volumen entre el gas disperso y el líquido disminuye en la dirección de flujo desde la zona de retromezcla limitada (102) hasta la zona de flujo tapón (103), de modo que la zona de flujo tapón (103) es atravesada por el líquido sustancialmente monofásico.
10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 para preparar un compuesto carbonílico ópticamente activo por hidrogenación asimétrica de un compuesto carbonílico proquiral, α,β -insaturado, con hidrógeno en presencia de un catalizador de rodio homogéneo que comprende al menos un ligando quiraral, en particular quirafós.

11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que el procedimiento se lleva a cabo en presencia de un compuesto de fórmula (II)



en la que Z en la fórmula (II) es un grupo CHR^3R^4 y en el que las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 independientemente unas de otras y en particular juntas tienen los siguientes significados:

R^1 , R^2 : son iguales o diferentes y representan fenilo no sustituido o que lleva 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre metilo y metoxi, siendo R^1 y R^2 cada uno de ellos en particular fenilo no sustituido;

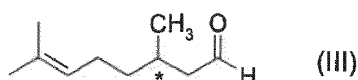
R^3 representa alquilo C_1 a C_4 , especialmente metilo;

R^4 representa alquilo C_1 a C_4 que lleva un grupo $P(=O)R^{4a}R^{4b}$ y en particular un grupo $CH_2-P(=O)R^{4a}R^{4b}$ o $CH(CH_3)-P(=O)R^{4a}R^{4b}$

En la que

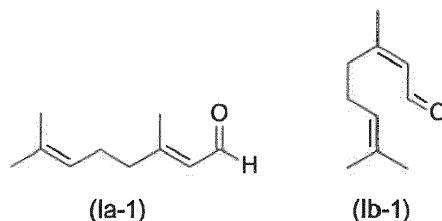
R^{4a} , R^{4b} : son iguales o diferentes y representan fenilo no sustituido o que lleva 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre metilo y metoxi, particularmente preferentemente R^{4a} y R^{4b} representan cada uno fenilo no sustituido.

12. Un procedimiento para la preparación de mentol ópticamente activo que comprende hacer reaccionar citronelal ópticamente activo de fórmula (III)



en la que * indica el centro de asimetría;

es producido por un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10 u 11 por hidrogenación asimétrica de geranial de fórmula (Ia-1) o de neral de fórmula (Ib-1)



o de una mezcla que contenga neral y geranial,

el citronelal ópticamente activo de fórmula (III) se somete a una ciclización para producir isopulegol ópticamente activo y el isopulegol ópticamente activo se hidrogena para producir mentol ópticamente activo.

13. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, en el que el primer fluido es un líquido orgánico inmiscible en agua y el segundo fluido es un líquido acuoso.
14. El procedimiento según reivindicación 13 para la preparación de una β -hidroxicetona, en el que el primer fluido comprende una dialquilcetona y el segundo fluido comprende una fuente de formaldehído.

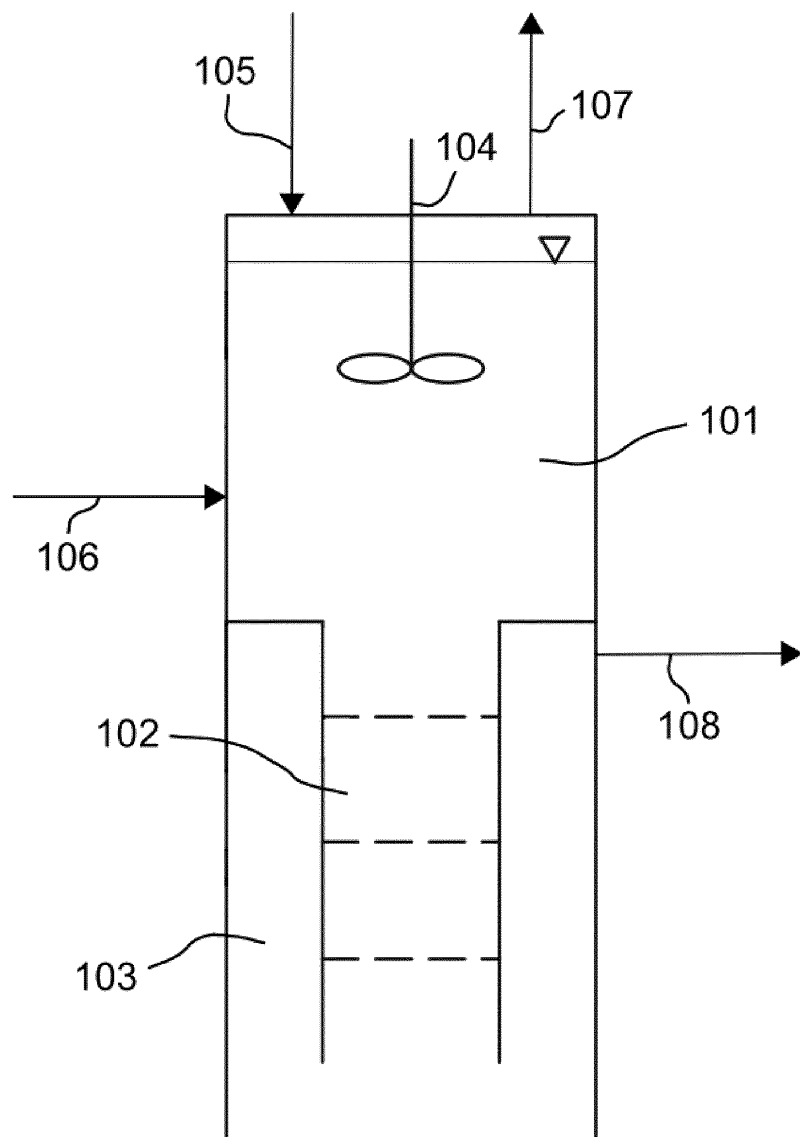


Fig. 1