

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 964 503**

51 Int. Cl.:

C07D 307/68 (2006.01)

B01J 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2018** **E 22175991 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2023** **EP 4071142**

54 Título: **Procedimiento para preparar ésteres de ácido 2,5-furandicarboxílico**

30 Prioridad:

22.06.2017 US 201762523540 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
08.04.2024

73 Titular/es:

ARCHER DANIELS MIDLAND COMPANY (100.0%)
4666 Faries Parkway
Decatur, Illinois 62526, US

72 Inventor/es:

ANKLAM, PAM;
HOFFMAN, WILLIAM CHRIS;
HOWARD, STEPHEN J.;
SANBORN, ALEXANDRA;
SCHULTZ, MITCHELL y
SOPER, JOHN G.

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 964 503 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar ésteres de ácido 2,5-furandicarboxílico

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a procedimientos para preparar los ésteres de ácido 2,5-furandicarboxílico.

Antecedentes de la técnica

10

En los últimos años, se ha dedicado cada vez más esfuerzo a identificar maneras nuevas y eficaces para usar materias primas renovables para la producción de productos químicos orgánicos. La producción de furanos y derivados de furano a partir de hidratos de carbono de seis carbonos ha sido un campo de particular interés, siendo el ácido 2,5-furandicarboxílico (o FDCA) un ejemplo como alternativa "verde" prometedora al ácido tereftálico.

15

20

Aunque se han propuesto diversos métodos para la producción a escala comercial de FDCA y/o para la producción de ésteres de FDCA, la mayor parte del trabajo notificado hasta la fecha se basa en una deshidratación química de hexosas, tales como glucosa o fructosa, para dar el producto intermedio 5-hidroximetilfurfural (HMF) o los derivados de éster o éter de HMF, seguido por una oxidación de tipo Mid-Century para dar FDCA y por una esterificación posterior del diácido, si los ésteres de FDCA son el producto deseado.

25

Una dificultad habitualmente apreciada con estos métodos se encuentra en la inestabilidad relativa de los productos intermedios de deshidratación, de modo que han seguido evaluándose otros métodos que avancen a través de productos intermedios diferentes y a lo largo de rutas diferentes.

30

35

Puede encontrarse un ejemplo en el documento US 9.506.090 recientemente expedido a nombre de Kambourakis *et al.*, "Method for Synthesizing FDCA and Derivates Thereof", que describe la producción de FDCA y derivados de FDCA a partir de glucosa a través de 3-deshidro-4-desoxi-glucarato (DDG) y derivados de DDG, al menos en parte mediante métodos enzimáticos. En particular, en la columna 13, líneas 4-15, se describen métodos para preparar ésteres dietílico, dibutílico y otros de FDCA en los que en primer lugar se convierte DDG en un éster de DDG poniendo en contacto DDG con metanol, etanol, propanol, butanol o cualquier alcohol C1-C20, un ácido inorgánico tal como ácido sulfúrico y opcionalmente un codisolvente para producir un éster de DDG, que puede convertirse en un éster de FDCA mediante contacto con un segundo ácido inorgánico. El producto intermedio de DDG a partir de glucosa puede prepararse a su vez mediante medios enzimáticos a través de una variedad de rutas y productos intermedios, véanse, por ejemplo, las figuras 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 3B y 3C.

40

45

Se han notificado esfuerzos similares en el documento WO 2016/057628 A1 a nombre de Adamian *et al.* con respecto a la producción de FDCA, en el que se deshidrata DDG para obtener FDCA combinando DDG con uno o más catalizadores y/o uno o más disolventes. En una realización, se combina DDG con un disolvente y un catalizador en forma de una sal de bromuro, un ácido bromhídrico, un bromo elemental y combinaciones de los mismos. En otras realizaciones, el catalizador se selecciona del grupo que consiste en una sal de haluro, un hidrácido halogenado, un ion elemental y combinaciones de los mismos, mientras que en todavía otras realizaciones, se pone el DDG en contacto con un disolvente ácido en presencia de agua o con un ácido carboxílico.

50

55

60

Una referencia adicional de naturaleza similar es el documento US 9.260.403 a nombre de Yoshikuni *et al.*, en el que se oxida ácido (4S,5S)-4,5-dihidroxi-2,6-dioxohexanoico (denominado DEHU en Yoshikuni) o ácido (4S,5R)-4,5-dihidroxi-2,6-dioxohexanoico (DTHU en Yoshikuni) para producir ácido (2S,3S)-2,3-dihidroxi-5-oxohexanodioico (DOHA en Yoshikuni, y DDG en Adamian o Kambourakis), y después se convierte este material en un éster de FDCA deshidratando o ciclando el DOHA/DDG con un catalizador seleccionado de ácido oxálico, ácido levulínico, ácido maleico, ácido p-toluenosulfónico, Nafion® copolímero de tetrafluoroetileno-ácido perfluoro-3,6-dioxa-4-metil-7-octenosulfónico, un catalizador ácido sólido de material nanocompuesto de sílice, ácido cloroacético, ácido fluoroacético, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, yodo, ácido yodhídrico, una sal de sulfato de amonio, una sal de piridina, una sal de aluminio, una sal de torio, una sal de circonio, una sal de vanadio, una sal de cromo, una sal de titanio, cloruro de cinc, cloruro de aluminio, trifluoruro de boro, una resina de intercambio iónico, una zeolita, circonia, alúmina, ácido fosfórico soportado, carbono activado o una combinación de cualquiera de los mismos.

65

Bratulescu, "New Synthesis Method for 2,5-Bis(Alkoxy carbonyl)Furans in One Single Step", J. Soc. Alger. Chim., vol. 10, n.º 1, págs. 135-137 (1999) describe la síntesis de diésteres de FDCA como anestésicos útiles, compuestos bactericidas y materiales para la fabricación de membranas de osmosis inversa a partir de todavía otro material de partida, concretamente, ácido D-sacárico (o, de manera equivalente, ácido D-glucárico, CAS 87-73-0, ácido (2S,3S,4S,5R)-2,3,4,5-tetrahidroxihexanodioico). En el método de Bratulescu, se hace reaccionar ácido D-glucárico (a continuación en el presente documento simplemente "ácido glucárico") con metanol, etanol,

propanol, isopropanol, butanol, isobutanol o alcohol isoamílico, en presencia de ácido sulfúrico al 95% y mediante el uso de energía de microondas, para proporcionar los diésteres de FDCA correspondientes. Los rendimientos notificados fueron del 30 por ciento para los ésteres dimetílicos después de una irradiación de 35 minutos; el 36 por ciento para los ésteres dietílicos después de una irradiación de 35 minutos; el 40 por ciento para los ésteres dipropílicos después de una irradiación de 40 minutos; el 31 por ciento para los ésteres diisopropílicos después de una irradiación de 40 minutos; el 43 por ciento para los ésteres dibutílicos después de una irradiación de 37 minutos; el 38 por ciento para los ésteres diisobutílicos después de una irradiación de 37 minutos; y el 42 por ciento para los ésteres diisoamílicos después de una irradiación de 38 minutos.

Avanzar a través de ácido glucárico, como en Bratulescu, parecería ofrecer una ventaja con respecto a los métodos que se basan en los desoxiácidos de seis carbonos (Kambourakis *et al.*, Adamian *et al.* y Yoshikuni *et al.*) ya que se han propuesto métodos para preparar ácido glucárico mediante métodos de síntesis química tradicionales y sin necesidad de conversiones enzimáticas, véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 9.434.709 y 9.156.766 ambas a nombre de Boussie *et al.* El método propuesto por Bratulescu parecería además ser considerablemente más sencillo que los métodos expuestos por Kambourakis *et al.*, Adamian *et al.* y Yoshikuni *et al.*, pero un inconveniente común de todos estos métodos es que todos ellos implican el uso de condiciones de reacción altamente ácidas y corrosivas. Sin embargo, un inconveniente significativo del método de Bratulescu es que, aunque se han propuesto FDCA y/o sus diésteres y están evaluándose para la producción a niveles a escala de productos básicos de muchos miles de toneladas que usarán preferiblemente métodos de procesamiento continuos, el uso de microondas en un contexto de este tipo implica desafíos significativos e introduce sus propias complejidades para un fabricante.

Una propuesta todavía más reciente para sintetizar ácido mucónico y productos químicos de furano, incluyendo diésteres de FDCA, a partir de ácidos aldáricos, tales como ácido galactárico y ácido glucárico, se describe en el documento US 2017/0137363 a nombre de Asikainen *et al.* Asikainen *et al.* reconocen una publicación previa de 2008 en el documento FR 2723945 en la que se deshidroxilaron ácidos aldáricos para dar tales productos químicos de furano, pero indican que estos métodos conocidos deben evitarse ya que usan ácidos minerales fuertes y tiempos de reacción prolongados, y recomiendan en su lugar el uso de una combinación de un catalizador de metal de transición, tal como un catalizador de metiltrioxorrenio, junto con un alcohol ligero tal como metanol como disolvente e hidrógeno como reductor, para producir ácido furoico, éster metílico de ácido furoico, ácido furandicarboxílico y éster metílico de ácido furandicarboxílico a partir de ácidos aldáricos, especialmente, ácido galactárico pero también menciona ácido glucárico. Asikainen *et al.* también describen intentos fallidos anteriores (no se menciona si los intentos los realizó Asikainen u otros) para usar de alcoholes ligeros (es decir, cortos) tales como metanol, etanol y n-butanol para la etapa de reducción, y sugieren que debe preferirse hidrógeno como reductor ya que es más económico que "otros reductores de la técnica anterior, tales como 1-butanol", ya que no plantea las dificultades de separación asociadas con reductores distintos de alcoholes y ya que puede recircularse.

Aunque no se proporciona ningún ejemplo de realización real por Asikainen *et al.* que usan ácido glucárico como material de partida, ejemplos a partir de ácido galactárico y que usan metanol como disolvente producen una gama de materiales, concretamente, ácido 2,4-hexanodioico, éster 1,6-dimetílico de ácido 2,4-hexanodioico, ácido 2-furancarboxílico, éster metílico de ácido 2-furancarboxílico, ácido 2,5-furandicarboxílico y éster 2,5-dimetílico de ácido 2,5-furandicarboxílico, y la selectividad para, y los rendimientos de, FDCA y su éster dimetílico son bajos en comparación con otros productos a lo largo de un intervalo de condiciones de temperatura y tiempos de residencia. Un ejemplo posterior que usa etanol como disolvente da como resultado la producción de éster 1,6-dietílico de ácido 2,4-hexanodioico, sin mención de especies furánicas en absoluto, mientras que un ejemplo adicional con 1-butanol proporciona el éster 1,6-dibutílico de ácido 2,4-hexanodioico y de nuevo no menciona nada sobre la presencia de especies furánicas en el producto.

Además, hay otras preocupaciones prácticas con el procedimiento propuesto por Asikainen *et al.*, por ejemplo, llevar a cabo el procedimiento bajo una atmósfera de hidrógeno supone preocupaciones significativas de seguridad y recircular hidrógeno tal como proponen Asikainen *et al.* queda lejos de ser la tarea sencilla y económica que parecen sugerir Asikainen *et al.*, de modo que, en resumen, aunque resulta evidente que ha sido altamente deseable una ruta para dar los diésteres de cadena ligera/corta de FDCA empezando a partir de otros materiales generalmente distintos de los productos de deshidratación furánicos (HMF, éteres y ésteres de HMF), y en particular se ha apreciado que se necesita en gran medida un procedimiento empezando a partir de un ácido aldárico tal como ácido glucárico, no obstante todavía hay posibilidad sustancial de mejoras en los métodos que se han propuesto hasta la fecha desde materiales de partida alternativos hasta los productos de deshidratación furánicos.

El documento US 2017/015643 A1 da a conocer un procedimiento para recuperar y usar un ácido orgánico/carboxílico o molécula furánica por medio de la preparación de un éster de un ácido carboxílico libre o molécula furánica con un alcohol en dióxido de carbono (CO₂) sin la presencia de ningún otro catalizador ácido a una temperatura y presión de reacción que corresponden a condiciones supercríticas, críticas o casi críticas para el alcohol y/o CO₂.

El documento WO 2016/166421 A1 da a conocer un método de producción de carboxilatos de furano a partir de ácidos aldáricos en presencia de un catalizador heterogéneo sólido y un disolvente con un tiempo de reacción corto.

El documento US 2015/315166 A1 da a conocer un método de preparación de un dicarboxilato de furano por medio de hacer reaccionar ácido 2,5-furanodicarboxílico (FDCA) con un alcohol o mezcla de alcoholes en una atmósfera de CO₂ predominante sin la presencia de ningún otro catalizador ácido. Taguchi, Y. *et al.*, Chemistry Letters, vol. 37, n.º 1 (2008), pág. 50-51 da a conocer la síntesis de 2,5-furandicarboxilato de dibutilo (2) y 2,3-furandicarboxilato de dibutilo (3) usando una etapa a partir de ácido galactárico y 1-butanol.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar los ésteres de ácido 2,5-furandicarboxílico, y particularmente los ésteres dimetílico, dietílico o dipropílico de FDCA, para su uso como monómeros en la producción de poliésteres y otros tipos de polímeros con contenido de base biológica. Específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar ésteres de ácido furandicarboxílico (FDCA) a partir de dextrosa, que comprende:

convertir la dextrosa en ácido glucárico mediante oxidación para proporcionar una mezcla de materiales que incluyen ácido glucónico, así como ácido glucárico;

separar cromatográficamente una fracción enriquecida en ácido glucárico a partir de la mezcla usando una resina de intercambio iónico anfótera; y

convertir el ácido glucárico a partir de la fracción enriquecida en ácido glucárico en uno o más ésteres de FDCA, en el que dicha conversión del ácido glucárico en uno o más ésteres de FDCA comprende hacer reaccionar una alimentación acuosa que comprende ácido glucárico con un primer alcohol de alto punto de ebullición en presencia de un catalizador ácido y con retirada de agua durante la reacción, para formar una primera mezcla de productos que comprende un primer éster de FDCA y el primer alcohol de alto punto de ebullición, en el que el primer alcohol de alto punto de ebullición se selecciona de los alcoholes lineales C₄ a C₁₁ y los alcoholes ramificados C₄ a C₁₁;

retirar primer alcohol de alto punto de ebullición sin reaccionar a partir de la primera mezcla de productos;

combinar el primer éster de FDCA y el primer alcohol de alto punto de ebullición con un segundo alcohol de punto de ebullición inferior seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol y n-propanol;

transesterificar el primer éster con el segundo alcohol de punto de ebullición inferior para formar una segunda mezcla de productos que comprende un segundo éster de FDCA con el segundo alcohol de punto de ebullición inferior; y

recuperar el segundo éster de FDCA con el segundo alcohol de punto de ebullición inferior.

Realizaciones preferidas resultan evidentes a partir de las reivindicaciones dependientes.

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar los ésteres de FDCA a partir de dextrosa, en el que se oxida la dextrosa para proporcionar una mezcla de materiales que incluyen ácido glucónico así como ácido glucárico, se aísla cromatográficamente una fracción enriquecida en ácido glucárico a partir de la mezcla usando una resina de intercambio iónico anfótera, y entonces se usa el ácido glucárico a partir de esa fracción enriquecida en ácido glucárico para formar uno o más ésteres de FDCA a través de un procedimiento tal como se define en la reivindicación 1.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un dibujo esquemático de una realización de un procedimiento de la presente invención.

Descripción detallada de realizaciones

Tal como se usan en esta solicitud, las formas en singular “un”, “una” y “el/la” incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De manera similar se pretende que el término “que comprende” y sus derivados, tal como se usan en el presente documento, sean términos abiertos que especifican la presencia de las características, elementos, componentes, grupos, números enteros y/o etapas mencionados, pero no excluyen la presencia de otras características, elementos, componentes, grupos, números enteros y/o etapas no mencionados. Esta comprensión también se aplica a términos que tienen significados similares, tales como los términos “que incluye”, “que tiene” y sus derivados. Se pretende que el término “que consiste” y sus derivados, tal como se usan en el presente documento, sean términos cerrados que especifican

la presencia de las características, elementos, componentes, grupos, números enteros y/o etapas mencionados, pero excluyen la presencia de otras características, elementos, componentes, grupos, números enteros y/o etapas no mencionados. Se pretende que el término "que consiste esencialmente en", tal como se usa en el presente documento, especifique la presencia de las características, elementos, componentes, grupos, números enteros y/o etapas mencionados, así como aquellos que no afecten sustancialmente a la(s) característica(s) básica(s) y novedosa(s) de las características, elementos, componentes, grupos, números enteros y/o etapas mencionados. Los términos de grado tales como "sustancialmente", "alrededor de" y "aproximadamente" tal como se usan en el presente documento significan, independientemente del grado de precisión convencionalmente entendido por el número de cifras significativas usadas al describir numéricamente un atributo particular, más o menos el cinco (5) por ciento con respecto a un valor mencionado.

Cuando se usan valores numéricos específicos para cuantificar determinados parámetros referentes a la invención sin un término acompañante de grado, y cuando los valores numéricos específicos no forman expresamente parte de un intervalo numérico, se entenderá que debe interpretarse que cada valor numérico específico de este tipo proporcionado en el presente documento proporciona soporte literal para un intervalo amplio, intermedio y estrecho de valores para el parámetro en cuestión. El intervalo amplio será el valor numérico más y menos el 60 por ciento del valor numérico, redondeado a dos cifras significativas. El intervalo intermedio será el valor numérico más y menos el 30 por ciento del valor numérico, redondeado a dos cifras significativas, mientras que el intervalo estrecho será el valor numérico más y menos el 15 por ciento del valor numérico de nuevo con dos cifras significativas. Además, estos intervalos numéricos amplio, intermedio y estrecho deben aplicarse no sólo a los valores específicos, sino también a las diferencias entre estos valores específicos. Por tanto, si la memoria descriptiva describe una primera presión de 758,4 kPa (110 psia) para una primera corriente y una segunda presión de 330,9 kPa (48 psia) (una diferencia de 62 psia = 427,5 kPa) para una segunda corriente, los intervalos amplio, intermedio y estrecho para la diferencia de presión entre estas dos corrientes serán de 172,4 a 682,6 kPa (de 25 a 99 psia), de 296,5 a 558,5 kPa (de 43 a 81 psia) y de 365,4 a 489,5 kPa (de 53 a 71 psia), respectivamente.

Cuando la presente descripción usa intervalos numéricos para cuantificar ciertos parámetros relacionados con la invención, se entenderá de manera similar que debe interpretarse que estos intervalos proporcionan soporte literal para limitaciones de reivindicación que sólo mencionan el valor inferior del intervalo así como limitaciones de reivindicación que sólo mencionan el valor superior del intervalo.

A menos que se indique lo contrario, se pretende que cualquier definición o realización descrita en esta o en otras secciones sea aplicable a todas las realizaciones y aspectos de los objetos descritos en el presente documento para los que sean adecuadas según la comprensión de un experto habitual en la técnica.

Tal como se indicó anteriormente, en un aspecto la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar ésteres de FDCA, caracterizado por, y que incluye, las etapas de hacer reaccionar una alimentación acuosa que comprende ácido glucárico con un primer alcohol de alto punto de ebullición en presencia de un catalizador ácido y con retirada de agua durante la reacción, para formar una primera mezcla de productos que comprende un primer éster de FDCA y el primer alcohol de alto punto de ebullición; retirar primer alcohol de alto punto de ebullición sin reaccionar a partir de la primera mezcla de productos; combinar el primer éster de FDCA y el primer alcohol de alto punto de ebullición con un segundo alcohol de punto de ebullición inferior seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol y n-propanol; transesterificar el primer diéster con el segundo alcohol de punto de ebullición inferior para formar una segunda mezcla de productos que comprende un segundo éster de FDCA con el segundo alcohol de punto de ebullición inferior; y recuperar el segundo éster de FDCA con el segundo alcohol de punto de ebullición inferior. El ácido glucárico que se convierte en uno o más ésteres de FDCA se obtiene a partir de dextrosa a través de un procedimiento tal como se define en la reivindicación 1. Los diésteres de FDCA con el segundo alcohol de punto de ebullición inferior tienen utilidad particular, tal como ya se mencionó, como monómeros en la producción de poliésteres y otros tipos de polímeros con contenido de base biológica.

Un "primer alcohol de alto punto de ebullición" tal como se usa de manera general en el presente documento se refiere a cualquier alcohol con un punto de ebullición de al menos 120 grados Celsius, aunque los alcoholes empleados en el procedimiento reivindicado cumplen estas cualificaciones y encuentran un uso extendido como alcoholes plastificantes y se seleccionan, específicamente, de los alcoholes lineales C₄ a C₁₁ y los alcoholes ramificados C₄ a C₁₁, especialmente, pero sin limitarse a, alcohol 2-etil-1-hexílico, alcohol isobutílico, alcohol 2-propilheptílico, alcohol isononílico, alcohol isodecílico, alcohol isooctílico, alcohol isoamílico, alcohol isohexílico, aceite de fusel y mezclas de cualquiera de los mismos.

Empleando un alcohol plastificante particular y preparando diésteres de FDCA con el alcohol plastificante, puede recuperarse una porción del mismo para su comercialización como plastificante o para otros usos de producción, ya que los requisitos del mercado para el segundo éster como monómero o para el primer éster para tales usos alternativos pueden cambiar a lo largo del tiempo, mientras que el resto se usa para preparar particularmente los ésteres dimetílico, dietílico, diisopropílico o dipropílico de FDCA para aplicaciones monoméricas.

Por ejemplo, basándose en la mayor utilidad de los ftalatos en comparación con tereftalatos como plastificantes para PVC, se espera que el diéster 2,3 de FDCA con un alcohol plastificante seleccionado tendrá probablemente un valor superior como plastificante para PVC en comparación con el diéster 2,5, de modo que puede ser deseable de vez en cuando recuperar una fracción de producto plastificante separada enriquecida en el diéster 2,3 de FDCA con el alcohol plastificante seleccionado, tras una etapa opcional para separar y recuperar una fracción enriquecida de este tipo a partir de la primera mezcla de productos, por ejemplo, mediante precipitación y filtración, destilación o cromatografía.

Además, los expertos en la técnica apreciarán que un diéster 2,3 de FDCA puede convertirse en un anhídrido de la misma manera que se preparan actualmente anhídridos de ftalato, y usarse en resinas de poliéster insaturadas como uso productivo alternativo todavía adicional de una porción del primer diéster de FDCA con un primer alcohol de alto punto de ebullición, de nuevo usándose el resto como materia prima para la producción de un éster dimetilico, dietílico, diisopropílico o dipropílico de FDCA para su uso como monómero en la producción de polímeros de poliéster.

Por tanto, la secuencia de dos etapas/dos reacciones de la presente invención puede proporcionar un segundo producto complementario en un segmento de mercado relacionado pero distinto, que puede comprender una proporción menor o mayor de los productos comercializables a partir del procedimiento en su conjunto según las demandas del mercado y proporcionar una oportunidad para mejorar la economía del procedimiento global.

Más generalmente, puede considerarse que la presente invención proporciona un método eficiente para la producción a partir de ácido glucárico de ésteres de un primer alcohol de alto punto de ebullición y de ésteres de un segundo alcohol de punto de ebullición inferior con FDCA, en el que los ésteres de un primer alcohol de alto punto de ebullición por un lado y los ésteres de un segundo alcohol de punto de ebullición inferior por otro lado (o materiales derivados que los expertos en la técnica reconocerán que pueden prepararse a partir de estos ésteres, por ejemplo, los anhídridos que acaban de mencionarse u oligómeros o polímeros formados mediante transesterificación de un diéster de FDCA tal como se forma, por ejemplo, con el primer alcohol de alto punto de ebullición con un poliol tal como etilenglicol o 1,3-propanodiol) pueden servir para diferentes necesidades y resolver diferentes problemas.

Empleando la secuencia de dos reacciones de la presente invención, y particularmente mediante la selección de un primer alcohol de alto punto de ebullición que es inmisible con agua, puede establecerse un sistema bifásico mediante el cual los primeros ésteres se retienen en una fase orgánica compuesta por exceso de primer alcohol de alto punto de ebullición, y agua generada en la ciclación y deshidratación de ácido glucárico para dar FDCA y mediante la esterificación del FDCA para formar los primeros ésteres puede retirarse para desplazar el equilibrio a favor del primer producto de éster deseado. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo con la retirada continua del agua. En una realización alternativa en la que se selecciona un primer alcohol de alto punto de ebullición que es miscible con agua, agua generada en la ciclación y deshidratación de ácido glucárico para dar FDCA y mediante la esterificación del FDCA para formar los primeros ésteres puede retirarse mediante el uso de un material higroscópico o adsorbente para ayudar a impulsar la reacción de esterificación para que avance.

De esta manera pueden lograrse altos rendimientos de los primeros ésteres. La transesterificación convencional de los primeros ésteres para dar los ésteres dimetilico, dietílico, diisopropílico o dipropílico de FDCA deseados puede realizarse de manera prácticamente cuantitativa, con rendimientos desde los primeros ésteres hasta los segundos preferiblemente de al menos el 70 por ciento, más preferiblemente al menos el 80 por ciento y todavía más preferiblemente al menos el 90 por ciento, de modo que pueden lograrse rendimientos comercialmente viables de los segundos diésteres de cadena ligera/corta sin los inconvenientes de los métodos anteriores.

La práctica de la síntesis bifásica y la técnica de esterificación están lo suficientemente bien desarrolladas como para que los expertos en la técnica puedan llevar a cabo el procedimiento de la presente invención en las realizaciones o bien bifásicas o bien alternativas basándose en el sumario anterior, pero los beneficios y las ventajas de la presente invención se entenderán más completamente mediante referencia a la figura adjunta, en la que se ilustra esquemáticamente un procedimiento de la presente invención con referencia a una realización preferida particular. Los expertos en la técnica apreciarán que esta realización preferida particular (y variaciones de la misma detalladas a continuación) sólo es ilustrativa y, por consiguiente, no debe interpretarse como que limita la presente invención, tal como se define en las siguientes reivindicaciones.

Pasando ahora a la figura 1, se representa una realización 10 en la que en primer lugar se oxida un suministro de dextrosa 12 en una etapa 14 de oxidación para generar un producto 16 de ácidos mixtos que incluye ácido D-glucárico, a partir del cual se genera una alimentación 18 acuosa que contiene ácido glucárico tras una etapa 20 de separación para separar otros ácidos 22 en el producto 16 de ácido mixto a partir del ácido glucárico deseado para la alimentación 18 acuosa.

El ácido D-glucárico está comercialmente disponible y se produce mediante la oxidación química no selectiva de glucosa, usando ácido nítrico como oxidante, aunque se han propuesto otros métodos para producir ácido glucárico para la alimentación 18 acuosa y se preferirán.

Tal como se menciona en el documento US 8.669.397 a nombre de Boussie *et al.*, la patente estadounidense n.º 2.472.168 ilustra un método para la preparación de ácido glucárico a partir de glucosa que usa un catalizador de platino en presencia de oxígeno y una base. Pueden encontrarse ejemplos similares adicionales de la preparación de ácido glucárico usando un catalizador de platino en presencia de oxígeno y una base en el Journal of Catalysis, vol. 67, págs. 1-13 y 14-20 (1981). Otros métodos de oxidación anteriores a los que se hace referencia en Boussie *et al.* incluyen los descritos en el documento US 6.049.004 (uso de extracción de disolvente con dialquil éter para cristalizar ácido glucárico tras la oxidación con ácido nítrico, y evitar la necesidad de neutralización); el documento US 5.599.977 (oxidación con ácido nítrico con inyección de gas en un producto de reacción para moderar los aumentos de temperatura, seguido por neutralización); el documento US 6.498.269 (uso de un sistema de catalizador de oxoamonio/cocatalizador de haluro); J. Chem. Technol. Biotechnol., vol. 76, págs. 186-190 (2001) (ácido D-glucárico mediante oxidación de melaza en lechos empaquetados usando catalizador de pentóxido de vanadio con ácido nítrico en medio oxidante); J. Agr. Food Chem., vol. 1, págs. 779-783 (1953); J. Carbohydrate Chem., vol. 21, págs. 65-77 (2002) (oxidación catalizada por 4-AcNH-TEMPO de D-glucosa para dar ácido D-glucárico usando cloro o bromo elementales como oxidante terminal); Carbohydrate Res., vol. 337, págs. 1059-1063 (2002) (oxidación mediada por TEMPO de glucosa para dar ácido glucárico usando lejía). Sin embargo, Boussie *et al.* caracterizan estos procedimientos como que presentan diversos inconvenientes económicos que resultan, entre otros problemas, de limitaciones de rendimiento del procedimiento y el requisito de constituyentes de reacción adicionales.

En contra de los antecedentes de estos métodos de oxidación publicados anteriores, el documento US 8.669.397 a nombre de Boussie *et al.* describe un método catalítico para producir ácido glucárico a partir de glucosa, convirtiéndose entonces el ácido glucárico mediante hidredesoxigenación en ácido adípico. Según Boussie *et al.*, puede convertirse glucosa en ácido glucárico con alto rendimiento haciendo reaccionar glucosa con oxígeno (en forma de aire, aire enriquecido en oxígeno u oxígeno con otros constituyentes sustancialmente inertes con respecto a la reacción) en presencia de un catalizador que incluye normalmente uno o más de paladio y platino opcionalmente en presencia de uno o más de otros metales del bloque d (por ejemplo, Rh o Ru), solos o en combinación con uno o más metales de las tierras raras, solos o en combinación con uno o más metales de grupos principales (por ejemplo, Al, Ga, Tl, In, Sn, Pb o Bi) sobre un soporte o sin soporte, pero en ausencia de base añadida.

En el documento US 2016/0090346 a nombre de Diamond *et al.* se describen procedimientos para separar el ácido glucárico a partir de otros componentes del producto de reacción a partir del procedimiento de oxidación de Boussie *et al.* Los procedimientos descritos por Diamond *et al.* se resumen como que implican poner en contacto unos medios de separación en una zona de separación con el producto de reacción de Boussie *et al.*, separar al menos una porción del ácido glucárico o una sal del mismo en el producto de reacción a partir de otros productos intermedios en la ruta para dar el ácido glucárico (especialmente ácido glucónico, que se forma a niveles comparables al ácido glucárico en el procedimiento de Boussie *et al.*), productos intermedios que están contenidos en un refinado, retirar el refinado de la zona de separación, y eluir el ácido glucárico o su sal a partir de los medios de separación con un eluyente que comprende agua. Se describe que unos medios de separación preferidos comprenden una resina de cromatografía de intercambio aniónico débilmente básica empleada en un lecho móvil simulado, especialmente una forma de glucarato de una resina de cromatografía de intercambio aniónico. También se describe que las combinaciones de estas resinas con funcionalidades de base débil y base fuerte son útiles. Un ejemplo particular de un procedimiento para la separación de ácido glucárico a partir de ácido glucónico y otros productos intermedios en la ruta se facilita en el ejemplo 2, e implica un sistema de lecho móvil simulado que emplea una resina de intercambio aniónico macroporosa reticulada con estireno/divinilbenceno Lanxess Lewatit MDS 4368 (caracterizada por tener una funcionalidad del 75-80% de base débil y el 25-20% de base fuerte) con una capacidad de intercambio de 1,4 eq/l y un tamaño de perlas de 0,3 mm. Las formas de base libre y de hidroxilo de la resina se convirtieron en la forma de glucarato mediante exposición a una disolución de ácido glucárico 1 M antes de su uso. Se dijo que se permitió el enriquecimiento del contenido en ácido glucárico desde el 47,9 por ciento en moles en la alimentación hasta el 90,1 por ciento en moles en el extracto, concentrándose el 97 por ciento en masa de glucosa sin convertir y productos intermedios en la ruta en el refinado y estando disponibles para recircularse de vuelta al procedimiento de oxidación de Boussie *et al.* para preparar ácido glucárico adicional.

Para fines de la presente invención, se prefiere el método descrito en Boussie *et al.* con respecto a los otros métodos de oxidación que acaban de describirse para preparar el ácido glucárico para la alimentación 18 acuosa, aunque se usa un método 20 alternativo al de Diamond *et al.* para separar los ácidos glucárico y glucónico en una mezcla 16 de estos ácidos.

La presente etapa 20 de separación mejorada implica una separación cromatográfica por medio de una resina anfótera en vez de una resina de intercambio aniónico débilmente básica, preferiblemente en un sistema de lecho móvil simulado. A continuación se facilitan ejemplos para demostrar la sorprendente eficacia de tales resinas para separar estos ácidos carboxílicos de propiedades generalmente muy similares. Con respecto a esto, las resinas anfóteras contienen grupos funcionales tanto positivos débilmente ácidos como negativos fuertemente básicos unidos a una matriz de poliestireno y normalmente se consideran útiles para la separación

de un electrolito y no electrolito o para la separación de dos electrolitos diferentes (por ejemplo, azúcar/sal, glicerina/sal, material cáustico/sal, sal/sal).

Sin embargo, un método preferido para separar ácido glucárico a partir de ácido glucónico en una mezcla tal como se produce por Boussie *et al.* según el presente diseño implicará proporcionar una mezcla que contiene ácido glucárico que tiene una concentración de al menos el 35% (por ejemplo, desde el 40%-55%) del ácido glucárico; hacer pasar una extracción de la mezcla a través de una columna de cromatografía configurada con una resina anfótera, de tal manera que el material de alimentación de ácido glucárico deseado eluye preferiblemente a partir de la mezcla. Sorprendentemente se ha encontrado que una resina anfótera proporcionaba una razón de afinidad preferible de al menos 2:1 a 3:1 para glucarato:gluconato, lo que indica un potencial de separación superior para las resinas de intercambio aniónico débilmente básicas enseñadas por Diamond *et al.*, con un rendimiento mejorado de la resina anfótera también a lo largo del tiempo en comparación con una resina de intercambio aniónico débilmente básica.

El ácido glucárico recuperado a partir de la mezcla en el método descrito en Diamond *et al.*, o según el método mejorado que acaba de describirse, se usará entonces para constituir la alimentación 18 acuosa, mientras que el ácido glucónico puede desviarse con cantidades minoritarias de otros ácidos encontrados en el producto 16 de ácidos mixtos a partir de la etapa 14 de oxidación para otros usos productivos conocidos, por ejemplo, como aditivo alimentario o en productos de limpieza o para formar sales de gluconato para aplicaciones médicas.

También se han propuesto rutas biológicas para dar ácido glucárico y pueden usarse para proporcionar el ácido glucárico para la alimentación 18 acuosa, véase, por ejemplo, T.S. Moon *et al.*, "Production of Glucaric Acid from a Synthetic Pathway in Recombinant *Escherichia coli*", Appl. Environ. Microbiol., vol. 75, n.º 3, págs. 589-595 (febrero de 2009), véase también el documento WO 2009/145838 a nombre de Moon *et al.*, que describe la conversión de glucosa para dar ácido glucárico usando una *Escherichia coli* modificada por ingeniería que expresa mio-inositol-1-fosfato sintasa y mioinositol oxigenasa. El rendimiento de ácido glucárico a partir de este constructo es de ~2,5 g/l. Estos rendimientos, aunque prometedores, hacen que resulte impráctico para la producción industrial de ácido glucárico.

Se propone una ruta biológica alternativa en el documento US 2015/0152448 a nombre de Ito *et al.*, en el que se describe un método para oxidar glucosa para dar ácido glucárico usando *Pseudogluconobacter* como catalizador.

Todavía otra ruta biológica para dar ácido glucárico, en forma de una sal de glucarato que proporcionará ácido glucárico en disolución acuosa, se propone en el documento US 9.528.133 a nombre de Kambourakis *et al.*, en el que se describen varias transformaciones enzimáticas a partir de glucosa mediante una cepa que expresa alditol deshidrogenasa y uronato deshidrogenasa.

Además, dado que en disolución acuosa el ácido glucárico existe en equilibrio con dos monolactonas, D-glucaro-1,4-lactona y D-glucaro-6,3-lactona, y con la dilactona D-glucaro-1,4:6,3-dilactona, véase Brown *et al.*, "An NMR Study of the Equilibration of D-Gluconic Acid with Lactone Forms in Aqueous Acid Solutions", Journal of Carbohydrate Chemistry, vol. 26, págs. 455-467 (2007), la alimentación 18 acuosa puede estar en forma de una disolución acuosa de la dilactona comercialmente disponible u obtenerse o derivarse a partir de un método para la síntesis de la dilactona, véase, por ejemplo, Gehret *et al.*, "Convenient Large-Scale Synthesis of D-Glucaro-1,4:6,3-dilactone", J. Org. Chem., vol. 74, págs. 8373-8376 (2009).

Por consiguiente, se entenderá que una "alimentación acuosa que comprende ácido glucárico" tal como se usa en el presente documento incluye una alimentación acuosa que comprende una o más de glucarodilactonas, sales de ácido sacárico y las monolactonas y dilactonas de ácido glucárico y cualquier combinación de estos materiales, junto con cualquier otro término mediante el cual se conozca en la técnica cualquiera de estos compuestos.

Sin embargo, preferiblemente el ácido glucárico para la alimentación 18 acuosa se obtiene mediante métodos biológicos o no biológicos, la alimentación 18 acuosa consistirá esencialmente en ácido glucárico o una mezcla de ácido glucárico y sus formas de lactona en agua, siendo el agua desde el 1 hasta el 50 por ciento en peso de la alimentación 18, siendo preferiblemente desde el 10 hasta el 40 por ciento en peso de la alimentación 18.

Entonces la alimentación 18 acuosa se combina, en la realización ilustrada, con un catalizador 24 ácido y un primer alcohol 26 de alto punto de ebullición, y experimenta una etapa 28 de esterificación oxidativa para formar una primera mezcla 30 de productos que comprende un primer diéster de FDCA y el primer alcohol de alto punto de ebullición. Tal como se mencionó anteriormente, mediante la selección de un primer alcohol de alto punto de ebullición que es inmiscible con agua, puede establecerse un sistema bifásico mediante el cual los primeros diésteres se retienen en una fase orgánica compuesta por exceso de primer alcohol de alto punto de ebullición, y agua generada en la ciclación y deshidratación de ácido glucárico para dar FDCA y mediante la esterificación del FDCA para formar el primer diéster puede retirarse, tal como se indica esquemáticamente en la figura 1 mediante la flecha 32, para desplazar el equilibrio a favor del primer producto de diéster deseado. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo con retirada continua del agua y en condiciones leves para evitar degradar el primer

diéster de FDCA. Posteriormente, se recupera el exceso de primer alcohol de alto punto de ebullición sin reaccionar para recircularse y reutilizarse en la etapa de esterificación oxidativa como corriente 34 de recirculación de primer alcohol de alto punto de ebullición, formando el resto, tras la retirada de primer alcohol de alto punto de ebullición sin reaccionar, una alimentación 36 de transesterificación del primer diéster de FDCA con el primer alcohol de alto punto de ebullición. Se añade primer (38) alcohol de alto punto de ebullición de constitución al alcohol (34) sin reaccionar recuperado y recirculado según se necesite.

El catalizador 24 ácido en la realización particular de la figura 1 puede ser cualquier catalizador ácido homogéneo o heterogéneo para la ciclación y deshidratación de ácido glucárico para dar un ácido furandicarboxílico, por ejemplo, pero sin limitarse a lo mismo, ácido bromhídrico (HBr), ácido yodhídrico (HI), ácido clorhídrico (HCl), ácido nítrico (HNO₃), ácido sulfúrico (H₂SO₄), ácido tosílico (p-TSA), ácido fosfórico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorosulfónico o heteropoliácido, los catalizadores de esterificación conocidos de estaño (II) o los catalizadores de organoestaño homogéneos de la solicitud internacional en tramitación junto con la presente, legalmente cedida, n.º PCT/US2017/032233 (publicada como documento WO 2018/093413) para "Organotin Catalysts In Esterification Processes Of Furan-2,5-Dicarboxylic Acid (FDCA)".

En una realización, se usa simplemente un ácido mineral fuerte tal como ácido sulfúrico para el catalizador 24 ácido. La concentración del ácido puede ser de entre el 0,1 por ciento en peso y el 20 por ciento en peso, siendo preferiblemente de entre el 5 por ciento en peso y el 15 por ciento en peso, siendo la temperatura para la primera reacción de esterificación de desde 100 grados Celsius hasta 240 grados Celsius y llevándose a cabo el procedimiento a lo largo del transcurso de desde 1 hora hasta 24 horas. Preferiblemente, la reacción en la primera etapa 28 se lleva a cabo bajo una cubierta de gas inerte, por ejemplo, bajo una cubierta de nitrógeno, y a temperaturas de 220 grados Celsius o menos, más preferiblemente 180 grados Celsius o menos y todavía más preferiblemente 160 grados Celsius o menos.

Opcionalmente, después se somete la alimentación 36 de transesterificación a una etapa 40 de refinado para separar y recuperar al menos una porción 42 de cualquiera de los diésteres 2,3 o 2,5 de FDCA con el primer alcohol de alto punto de ebullición para un uso o usos alternativos tal como se describió anteriormente, por ejemplo, para su uso como plastificante para PVC (normalmente se favorecerán los diésteres 2,3 para este uso en comparación con los diésteres 2,5), para convertirse en un anhídrido para su uso en la preparación de resinas de poliéster insaturadas y/o, tal como se ilustra esquemáticamente en la figura 1, para combinarse con una fuente 44 de un poliol tal como etilenglicol o 1,3-propanodiol y hacerse reaccionar en una etapa 46 adicional opcional para formar un producto 48 de oligómero o polímero y en el procedimiento que genera un suministro 50 de primer alcohol de alto punto de ebullición que puede recircularse para su uso en la etapa 28 de esterificación. La separación de al menos una porción 42 de cualquiera de los diésteres 2,3 o 2,5 de FDCA con el primer alcohol de alto punto de ebullición puede lograrse mediante cualquier medio adecuado para diferenciar entre los diésteres 2,3 y 2,5 con el primer alcohol de alto punto de ebullición, por ejemplo, mediante destilación, cromatografía o extracción de sólido-líquido.

Cuando se desee, tal como se describió anteriormente, proporcionar la recuperación de al menos una porción 42 de cualquiera de los diésteres 2,3 o 2,5 de FDCA con el primer alcohol de alto punto de ebullición para un uso o usos alternativos por medio de una etapa 40 de refinado, se ha encontrado que seleccionando catalizadores 24 ácidos particulares para su uso en la etapa 28 de esterificación oxidativa, las proporciones relativas de los diésteres 2,3 y 2,5 que se producen pueden verse afectadas. Por tanto, por ejemplo, cuando se desea producir más del diéster 2,3 como coproducto para aplicaciones de plastificante, en vez del diéster 2,5 del alcohol de punto de ebullición inferior para aplicaciones monoméricas, la selección de un catalizador 24 de triflato, por ejemplo, un catalizador de triflato de galio o hafnio, o de un catalizador 24 de carbono ácido en menor grado, dará como resultado una mayor proporción del diéster 2,3 del primer alcohol de alto punto de ebullición en comparación con el diéster 2,5.

En una realización en la que se desea proporcionar la oportunidad de producir más el diéster 2,3 de esta manera, esto puede lograrse empleando un único reactor para la etapa 28 de esterificación oxidativa con diferentes catalizadores 24. En otra realización, pueden disponerse reactores en paralelo que contienen diferentes catalizadores 24, mientras que en todavía otra realización, pueden emplearse diferentes catalizadores 24 en diferentes tubos de un reactor multitubular con el uso de válvulas y/o colectores asociados para alterar los números de tubos en uso que contienen los catalizadores 24 respectivos.

En ausencia de la etapa 40 de refinado opcional, entonces la alimentación 36 de transesterificación se suministra directamente a una etapa 52 de transesterificación, o si se incluye la etapa 40 de refinado opcional, entonces se suministra el resto 54 de la alimentación 36 de transesterificación después de haberse recuperado la porción 42 para un uso o usos alternativos tal como acaba de describirse.

En la etapa 52 de transesterificación, diésteres de FDCA formados con el primer alcohol de alto punto de ebullición en la etapa 28 de esterificación oxidativa y contenidos en la alimentación 36 de transesterificación o en un resto 54 de la alimentación 36 se transesterifican de una manera tal como se conoce generalmente en la técnica, en presencia de un catalizador adecuado y con un suministro 56 de un segundo alcohol de punto de

ebullición inferior seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol y n-propanol, para proporcionar un producto 58 compuesto por los diésteres correspondientes de FDCA con el segundo alcohol y produciéndose también una segunda recirculación 60 de primer alcohol de alto punto de ebullición. Preferiblemente las condiciones en la etapa 52 de transesterificación serán de nuevo comparativamente leves, a temperaturas preferiblemente de menos de 80 grados Celsius y más preferiblemente menos de 60 grados Celsius.

En ausencia de la etapa 40 de refinado opcional, el producto 58 contendrá diésteres tanto 2,3 como 2,5 de FDCA con el segundo alcohol de punto de ebullición inferior, y pueden separarse en una etapa 62 de refinado adicional opcional para dar un producto 64 enriquecido en diéster 2,3 y un producto 66 enriquecido en diéster 2,5. De estos, se favorecerá el producto 66 enriquecido en diéster 2,5 para su uso como alimentación de monómero a un procedimiento de polimerización independiente (no mostrado) para preparar especialmente un producto de polímero de poliéster.

La presente invención se ilustra más particularmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos:

Ejemplo 1

Se colocaron glucarodilactonas (glucaro-1,4:3,6-dilactona, 28,99 gramos, de Chemica Inc., Los Ángeles, CA), 1-pentanol (300 ml, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y ácido sulfúrico concentrado (3 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con agitación magnética, una trampa de Dean-Stark y un condensador. Se calentó la mezcla bajo argón hasta reflujo y se mantuvo a reflujo durante 4,5 horas, con retirada continua de agua a través de la trampa de Dean-Stark. Después se enfrió el contenido del matraz y se aclaró con bicarbonato de sodio saturado. Después se recogió la fase orgánica y se calentó en evaporador rotatorio para eliminar 1-pentanol sin reaccionar, y al resto (57,85 gramos, que contenían los ésteres de furandicarboxilato tanto de 2,3-dipentilo como de 2,5-dipentilo tal como se verificó mediante RMN, así como los ésteres monopentílicos de FDCA, FDCA y algo de furoato de 2-metil-5-pentilo) se le añadieron doce (12,0) gramos de una disolución de metóxido de sodio al 30% en metanol y 210 ml adicionales de metanol anhidro, para llevar a cabo la segunda etapa de transesterificación. Se calentó esta mezcla hasta 60 grados Celsius durante 1 hora. Se neutralizó la mezcla de productos de transesterificación resultante con ácido cítrico en metanol y se eliminó el metanol mediante evaporación rotatoria. Los sólidos que quedaron se lavaron con agua, proporcionando un producto sólido de 2,5-FDME con una pureza de más del 95 por ciento y un producto de 2,3-FDME en la fase líquida, tal como se determinó mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ^1H y métodos analíticos de cromatografía. La razón de 2,5-FDME con respecto a 2,3-FDME fue de aproximadamente 2:1.

Ejemplo 2

Se colocaron glucarodilactonas tal como se emplearon en el ejemplo 1 (10,95 gramos), 2-etil-1-hexanol (110 gramos, Sigma-Aldrich, St. Louis MO) y ácido sulfúrico concentrado (1,10 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con agitación magnética, una trampa de Dean-Stark y un condensador. Se calentó la mezcla bajo argón hasta reflujo y se mantuvo a reflujo durante 2,5 horas con retirada continua de agua a través de la trampa de Dean-Stark. ^1H -RMN mostró la formación predominantemente de furano-2,3-dicarboxilato de bis(2-etil-1-hexilo) y furano-2,5-dicarboxilato de bis(2-etil-1-hexilo). Se enfrió el contenido del matraz y se aclaró con bicarbonato de sodio saturado. Se recogió la fase orgánica y se eliminó el exceso de 2-etil-1-hexanol a partir de la misma mediante destilación de trayecto corto. Se añadieron metanol (77 g) y una disolución de metóxido de sodio en metanol (3,24 g) y se sometió la reacción a reflujo durante 1 hora. El análisis mediante CCF indicó la formación de 2,3-FDME y 2,5-FDME. Se enfrió la mezcla y se neutralizó con una disolución de ácido cítrico (5 g) en metanol (10 ml). Se lavaron los sólidos resultantes con hexano y se liofilizaron para producir 5,76 g de producto sólido. La espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ^1H indicó una composición de aproximadamente el 84% de 2,5-FDME y el 16% de 2,3-FDME, con rendimientos molares del 42% de 2,5-FDME y el 8% de 2,3-FDME a partir de glucarodilactonas.

Ejemplo 3

Se colocaron glucarodilactonas tal como se emplearon en el ejemplo 1 (49,1 gramos), 2-etil-1-hexanol (499,96 gramos, Sigma-Aldrich, St. Louis MO) y ácido sulfúrico concentrado (2,45 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con agitación magnética, una trampa de Dean-Stark y un condensador. Se calentó la mezcla bajo argón hasta reflujo y se mantuvo a reflujo durante 4,5 horas con retirada continua de agua a través de la trampa de Dean-Stark. Se enfrió el contenido del matraz y se aclaró con bicarbonato de sodio saturado. Se recogió la fase orgánica y se eliminó el exceso de 2-etil-1-hexanol a partir de la misma mediante destilación de trayecto corto. Se recogió un producto sólido después de lavar con isopropanol y filtrar. Se determinó que los sólidos recogidos eran predominantemente furano-2,3-dicarboxilato de bis(2-etil-1-hexilo) mientras que el furano-2,5-dicarboxilato de bis(2-etil-1-hexilo) permaneció en la fase líquida, tal como se determinó mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ^1H y métodos analíticos de cromatografía de líquidos. Después se colocó la fracción líquida que contenía el furano-2,5-dicarboxilato de bis(2-etil-1-hexilo) en 350 ml de metanol anhidro y después se añadieron 6,3 gramos de una disolución al 30%

de metóxido de sodio en metanol. Después de calentar hasta 60 grados Celsius y mantener la temperatura durante una hora, se aisló 2,5-FDME como un sólido mediante precipitación (17 gramos, con una pureza superior al 95 por ciento mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ^1H).

5 Ejemplo 4

Se colocaron glucarodilactonas tal como se emplearon en el ejemplo 1 (35 gramos), 1-pentanol (499,96 gramos, Sigma-Aldrich, St. Louis MO) y ácido sulfúrico concentrado (3,5 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con agitación magnética, una trampa de Dean-Stark y un condensador. Se calentó la mezcla bajo argón hasta reflujo y se mantuvo a reflujo durante 9 horas con retirada continua de agua a través de la trampa de Dean-Stark. Se enfrió el contenido del matraz y se recogió la fase orgánica y se eliminó el exceso de 1-pentanol a partir de la misma mediante evaporación rotatoria. El análisis mediante HPLC y ^1H -RMN indicó una razón de 1:2 de ésteres de furandicarboxilato de 2,3-dipentilo y de 2,5-dipentilo en la mezcla de productos en bruto. Se lavó una porción de la mezcla con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo la fase acuosa con hexano y se secó sobre sulfato de magnesio. Se enfrió el lavado con hexano y precipitaron sólidos a partir de la disolución. ^1H -RMN indicó una composición de sólidos de aproximadamente el 75% de éster de furandicarboxilato de 2,3-dipentilo y el 24% de éster de furandicarboxilato de 2,5-dipentilo. El filtrado contenía predominantemente éster de furandicarboxilato de 2,5-dipentilo con una pureza de aproximadamente el 80% y el resto estaba compuesto por el éster de furandicarboxilato de 2,3-dipentilo. Se colocó una porción de la mezcla de productos en bruto (24,55 g) en metanol (123 g) con 4,37 g de una disolución de metóxido de sodio al 30% en metanol y se calentó esta mezcla a reflujo durante 5 horas. Después se enfrió la mezcla y se tomó una muestra de sólidos formados y se aclaró con agua. Se secaron los sólidos y se analizaron mediante ^1H -RMN y mostró 2,5-FDME con una pureza superior al 95%.

25 Ejemplo 5

Se colocaron glucarodilactonas tal como se emplearon en el ejemplo 1 (24 gramos), 1-pentanol (240 ml, Sigma-Aldrich, St. Louis MO) y ácido p-toluenosulfónico (7,83 g) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con agitación magnética, una trampa de Dean-Stark y un condensador. Se calentó la mezcla bajo argón hasta reflujo y se mantuvo a reflujo con retirada continua de agua a través de la trampa de Dean-Stark. Después de tomar muestras a las 3 horas, el análisis mediante ^1H -RMN indicó la formación de los ésteres dipentílicos. Se sometió la reacción a reflujo durante 13 horas y se enfrió la reacción. El análisis mediante CG de la disolución de producto indicó una razón de aproximadamente 70:30 de éster de furandicarboxilato de 2,5-dipentilo con respecto a éster de furandicarboxilato de 2,3-dipentilo (produciéndose el diéster 2,3 a aproximadamente el 3,83%), indicándose también monoésteres.

Ejemplo 6

Para demostrar la manera en la que puede generarse una alimentación de ácido glucárico a partir de un producto tal como se produce mediante Boussie *et al.*, se realizó una serie de pruebas pulsadas usando una mezcla de alimentación acuosa que contenía el 6,3% en peso de sales de gluconato, el 8,2% en peso de sales de glucarato, el 0,013% de cloruro, el 0,025% de azufre y el 2,7% de otros ácidos orgánicos.

Se cargaron 280 ml de la resina de intercambio aniónico macroporosa reticulada con estireno/divinilbenceno Lanxess Lewatit MDS 4368 particular mostrada a modo de ejemplo en Diamond *et al.* para su comparación en 2 columnas de vidrio con camisa (25 mm x 600 mm) y se eliminaron las burbujas de aire. Se conectaron ambas columnas a un baño de agua y se calentaron hasta 50 grados Celsius. Se aclararon las columnas con aproximadamente 10 volúmenes de lecho de agua desionizada, después se acondicionó una primera columna (columna n.º 1) con 7 volúmenes de lecho de la mezcla de alimentación acuosa mientras que se acondicionó una segunda columna (columna n.º 2) con 7 volúmenes de lecho de una disolución de ácido sacárico preparada que se había hecho pasar a través de 400 ml de resina de intercambio catiónico de ácido fuerte macroporosa en forma de sodio Dowex 88. Se emplearon ambas columnas en flujo ascendente durante el tratamiento previo debido al hinchamiento de la resina (se observó un hinchamiento de aproximadamente el 40 por ciento). Tras el tratamiento previo, entonces se aclararon las columnas con 10 volúmenes de lecho de agua desionizada.

Después de acondicionarse las columnas de esta manera, se configuraron las columnas para el funcionamiento en flujo descendente. Se abrió la válvula en la parte superior de la columna, después, a medida que el nivel de líquido llegó a nivel con la parte superior del lecho de resina, se introdujo un pulso de 20 mililitros de la mezcla de alimentación acuosa. A medida que el nivel de líquido volvió a ponerse a nivel con la parte superior del lecho de resina, se añadieron 1-2 mililitros de agua DI y se cerró la válvula en la parte superior de la columna. Se comenzó un flujo de elución de 20 mililitros por minuto de agua DI y se recogieron 34 fracciones de aproximadamente 48 ml cada una a intervalos de 0,16 volúmenes de lecho para su posterior análisis.

Posteriormente, se suspendieron 280 ml de resina de intercambio iónico anfótera Mitsubishi DIAION AMP-03, descrita por Mitsubishi como resina de intercambio iónico anfótera en la que un grupo amonio cuaternario y un grupo carboxilo están incorporados en un armazón de poliestireno reticulado, que tiene un tamaño de perla

uniforme de 260 μm y una resistencia excepcional a la degradación y lixiviación, en agua DI y se cargaron en dos de las mismas columnas de vidrio con camisa de la misma manera que para la resina de intercambio aniónico débilmente básica Lewatit MDS 4368. Se acondicionó/trató previamente una primera columna usando la misma mezcla de alimentación acuosa, mientras que se acondicionó/trató previamente la segunda columna con agua desionizada. Sin embargo, el tratamiento previo se realizó en una configuración de flujo descendente para las columnas de resina anfótera, dado que no se esperaba ningún hinchamiento y de hecho no se observó ninguno. Después de aclarar con agua desionizada como anteriormente, se emprendieron las pruebas de pulsos con la mezcla de alimentación acuosa de la misma manera que con la resina MDS 4368.

El análisis de las fracciones recogidas a partir de la elución de las columnas de MDS 4368 y de las columnas de AMP-03, respectivamente, demuestra mediante comparación de las áreas acumulativas de solapamiento de las fracciones de ácido glucónico o de ácido glucárico, según sea el caso, con las fracciones para todos los demás materiales por un lado y para ácido glucárico y ácido glucónico de manera específica y respectiva entre "todos los demás materiales" por otro lado, que la resina anfótera proporcionó un rendimiento superior a la resina de intercambio aniónico débilmente básica ofrecida por Diamond *et al.*, véase la tabla 1 a continuación. Más particularmente, la resina anfótera demostró ser una resina mucho más eficaz para aislar el ácido glucárico a partir de una mezcla de productos del tipo descrito en Boussie *et al.*, en comparación con la resina de intercambio aniónico débilmente básica propuesta por Diamond *et al.* En la tabla 1, se entenderá que "OAGnF" se refiere al área solapante de la fracción de ácido glucónico con "todos los demás materiales" y con ácido glucárico específicamente de entre "todos los demás materiales", y de manera correspondiente se entenderá que "OAGrF" se refiere al área de solapamiento de la fracción de ácido glucárico con "todos los demás materiales" y con ácido glucónico específicamente de entre "todos los demás materiales":

Tabla 1: áreas relativas de solapamiento entre pruebas pulsadas de MDS 4368 y AMP-03

	Resultados de prueba pulsada de resina AMP-03		Resultados de prueba pulsada de resina MDS 4368	
	Glucárico/otros	Glucárico/Glucónico	Glucárico/otros	Glucárico/Glucónico
OAGnF	22,2	16,2	43,6	23,4
OAGrF	31,4	28,2	53,8	32,6

Ejemplo 7

Para este ejemplo, en primer lugar se generó una alimentación de glucarolactonas combinando sal de calcio de ácido sacárico (43,75 gramos), acetona (148 ml) y agua desionizada (7 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml, al que se le añadieron 8,52 ml de ácido sulfúrico concentrado a lo largo del transcurso de 30 minutos a temperatura ambiente. Después se dejó calentar la mezcla hasta reflujo durante 4 horas y se filtró para eliminar las sales de sulfato de calcio y se lavó con 150 ml de acetona. Después se añadió metil isobutil cetona y se calentó el contenido de matraz a evaporador rotatorio para eliminar el disolvente. ^1H -RMN indicó la formación de glucarolactonas.

Se disolvió una porción (1,17 gramos) de las glucarolactonas así formadas en 1,5 gramos de agua desionizada y se combinó con 50 ml de n-butanol y 0,13 ml de ácido sulfúrico concentrado en la disposición de matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con Dean-Stark usada en los ejemplos 1 y 2. Después se calentó el contenido del matraz hasta 50 grados Celsius, momento en el cual todas las lactonas estaban totalmente disueltas. Se añadió una alúmina ácida (0,19 gramos de alúmina activada modificada en la superficie con ácido de Dynamic Adsorbents, Inc., Norcross, GA) y se sometió la mezcla a reflujo a lo largo del transcurso de 72 horas en un baño de aceite a 130 grados Celsius, extrayéndose regularmente muestras para analizar el avance de la reacción de esterificación y con retirada continua de agua a través de la trampa de Dean-Stark. Se analizó el producto final (9,07 gramos) mediante cromatografía de gases y se encontró que contenía el 3,34% en peso de furano-2,5-dicarboxilato de dibutilo, para un rendimiento molar de aproximadamente el 50% a partir de las glucarolactonas de partida. Aunque no se emprendió un análisis cuantitativo exhaustivo de la mezcla de productos en su conjunto, se observó que quedaba una pequeña cantidad de glucaromonolactonas y glucarodilactonas sin reaccionar en la mezcla de productos, aunque se observó que se formaba una cantidad comparativamente mayor del furano-2,5-dicarboxilato de dibutilo, ácido furano-2,5-monobutilcarboxílico y ácido furano-2,5-dicarboxílico.

Ejemplo 8

Para evaluar el efecto de llevar a cabo la etapa de esterificación inicial a presión, se combinaron 1,2 gramos de una mezcla al 48% de ácidos glucárico y glucónico en agua de Rennovia Inc, Santa Clara, CA (dado que tal mezcla se describe en el documento US 8.669.397 a nombre de Boussie *et al*) con 40 ml de n-butanol y 0,13 ml de ácido sulfúrico concentrado y a su vez se colocó esta mezcla en un reactor múltiple Parr de 75 ml. Se selló el recipiente, se purgó tres veces con 3,4 MPa (500 psi) de nitrógeno y se presurizó hasta 1,4 MPa de presión manométrica (200 psig). Se estableció una temperatura de reacción de 175 grados Celsius y se mantuvo durante

cinco horas con agitación a 800 rpm. Tras el análisis mediante ^1H -RMN, aunque de nuevo no se emprendió un esfuerzo por cuantificar las especies identificadas, no obstante se encontró que el producto final contenía más cantidad de las mono y dilactonas en comparación con el ejemplo 7 y, en cuanto a los materiales convertidos, pareció que más cantidad del producto estaba en forma de los ésteres monobutílico y dibutílico de FDCA en contraposición a FDCA.

Ejemplo 9

Se emplearon los mismos aparatos y procedimiento tal como se usaron en el ejemplo 8 para evaluar el efecto de llevar a cabo la esterificación de 0,95 gramos de una mezcla de glucarodilactonas suministrada por Rennovia Inc. a presión. La espectroscopía de resonancia magnética nuclear proporcionó resultados relativamente similares a los resultados descritos para el ejemplo 8.

Ejemplos 10 - 17

Se realizó una serie de experimentos de selección de catalizador usando un reactor de presión de selección de Unchained Labs, para evaluar la eficacia global de diversos catalizadores de esterificación para la primera etapa del procedimiento de la presente invención así como el grado al que pueden verse influidas las cantidades relativas de los diésteres 2,3 y 2,5 mediante la selección de un catalizador de esterificación particular (incluyendo el caso en el que no se empleó ningún catalizador esterificación extrínseco y la reacción de esterificación se catalizó por sí misma).

Para cada experimento de selección, se colocaron glucarodilactonas tal como se emplearon en el ejemplo 1 (200 mg), 1-pentanol (4 ml, Sigma-Aldrich, St. Louis MO) y, cuando era aplicable, 60 mg de catalizador (3,5 ml) en viales de reactor de acero inoxidable de 5 ml. Se realizaron las reacciones a 8,3 MPa (1200 psi) de nitrógeno y se calentaron hasta 80 grados Celsius durante 2 horas. El análisis mediante CG proporcionó las composiciones de producto indicadas en la tabla 2 a continuación, en la que todos los números se expresan en cuanto al porcentaje en peso del producto total formado:

Tabla 2

Catalizador	FDCA	2,3-FDPE	2,5-FDPE	Ácido 2-furoico	Razón de 2,3:2,5 ^(a)
Ninguno	0	16	84	0	16:84
Alúmina ácida	32	25	22	21	47:53
Amberlyst® 35	3	13	83	1	86:14
Triflato de galio	3	52	44	1	46:54
Triflato de hafnio	3	52	44	1	46:54
Titania ácida	4	14	63	19	82:18
Carbono ácido	3	24	72	1	82:18
TiO ₂	29	15	5	50	75:25
(a) Expresado como porcentajes de las cantidades combinadas en peso de los diésteres 2,3 y 2,5 en la mezcla de productos					

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar ésteres de ácido furandicarboxílico (FDCA) a partir de dextrosa, que comprende:
 - 5 convertir la dextrosa en ácido glucárico mediante oxidación para proporcionar una mezcla de materiales que incluyen ácido glucónico, así como ácido glucárico;

separar cromatográficamente una fracción enriquecida en ácido glucárico a partir de la mezcla usando una resina de intercambio iónico anfótera; y

 - 10 convertir el ácido glucárico a partir de la fracción enriquecida en ácido glucárico en uno o más ésteres de FDCA, en el que dicha conversión del ácido glucárico en uno o más ésteres de FDCA comprende

hacer reaccionar una alimentación acuosa que comprende ácido glucárico con un primer alcohol de alto punto de ebullición en presencia de un catalizador ácido y con retirada de agua durante la reacción, para formar una primera mezcla de productos que comprende un primer éster de FDCA y el primer alcohol de alto punto de ebullición, en el que el primer alcohol de alto punto de ebullición se selecciona de los alcoholes lineales C₄ a C₁₁ y los alcoholes ramificados C₄ a C₁₁;

 - 15 retirar primer alcohol de alto punto de ebullición sin reaccionar a partir de la primera mezcla de productos;

combinar el primer éster de FDCA y el primer alcohol de alto punto de ebullición con un segundo alcohol de punto de ebullición inferior seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol y n-propanol;

 - 25 transesterificar el primer éster con el segundo alcohol de punto de ebullición inferior para formar una segunda mezcla de productos que comprende un segundo éster de FDCA con el segundo alcohol de punto de ebullición inferior; y

recuperar el segundo éster de FDCA con el segundo alcohol de punto de ebullición inferior.

 - 30 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la fracción enriquecida en ácido glucárico se usa directamente y sin el aislamiento adicional de ácido glucárico a partir de la misma para formar el uno o más ésteres de FDCA.
 - 35 3. Procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además añadir un antioxidante o eliminador de oxígeno a los ésteres de FDCA producidos mediante el procedimiento.
 - 40 4. Procedimiento según la reivindicación 3, que comprende además almacenar o transportar los diésteres de FDCA producidos mediante el procedimiento en o bajo un entorno con contenido en oxígeno reducido.
 - 5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que están presentes isómeros 2,3 y/o 2,5 del primer diéster en la primera mezcla de productos y que comprende además recuperar al menos una porción o porciones de cualquiera o ambos de estos isómeros antes de la etapa de transesterificación.
 - 45 6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que al menos una porción del isómero 2,3 se aísla preferiblemente a partir de la primera mezcla de productos mediante destilación, extracción de sólido-líquido o cromatografía.
 - 50 7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que están presentes isómeros 2,3 y/o 2,5 del segundo diéster en la segunda mezcla de productos y que comprende además separar la segunda mezcla de productos para dar una primera fracción enriquecida en el isómero 2,3 y una segunda fracción enriquecida en el isómero 2,5 mediante una o más de destilación, extracción de sólido-líquido, cristalización fraccionada y cromatografía.
 - 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el primer alcohol de alto punto de ebullición se selecciona de alcohol 2-etil-1-hexílico, alcohol isobutílico, alcohol 2-propilheptílico, alcohol isononílico, alcohol isodecílico, alcohol isoocatílico, alcohol isoamílico, alcohol isohexílico, aceite de fusel y mezclas de cualquiera de los mismos.
 - 55 9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además retirar impurezas a partir del segundo éster recuperado mediante una o más de destilación, cristalización, cromatografía, absorción, adsorción y tratamiento con hidrógeno para reducir la insaturación.
 - 60 10. Procedimiento según la reivindicación 9, que comprende además añadir un antioxidante o eliminador de oxígeno al segundo éster recuperado.
 - 65 11. Procedimiento según la reivindicación 10, que comprende además almacenar o transportar el segundo éster

recuperado en o bajo un entorno con contenido en oxígeno reducido.

12. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se retira continuamente agua a partir de la reacción para formar el primer éster.

5

13. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que cualquiera o ambas de la formación del primer éster y la transesterificación del primer éster con el segundo alcohol de punto de ebullición inferior tienen lugar en un entorno con contenido en oxígeno reducido.

10

14. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además recuperar y recircular al menos una porción de primer alcohol de alto punto de ebullición a la etapa de hacer reaccionar la alimentación acuosa con el primer alcohol de alto punto de ebullición para formar el primer éster.

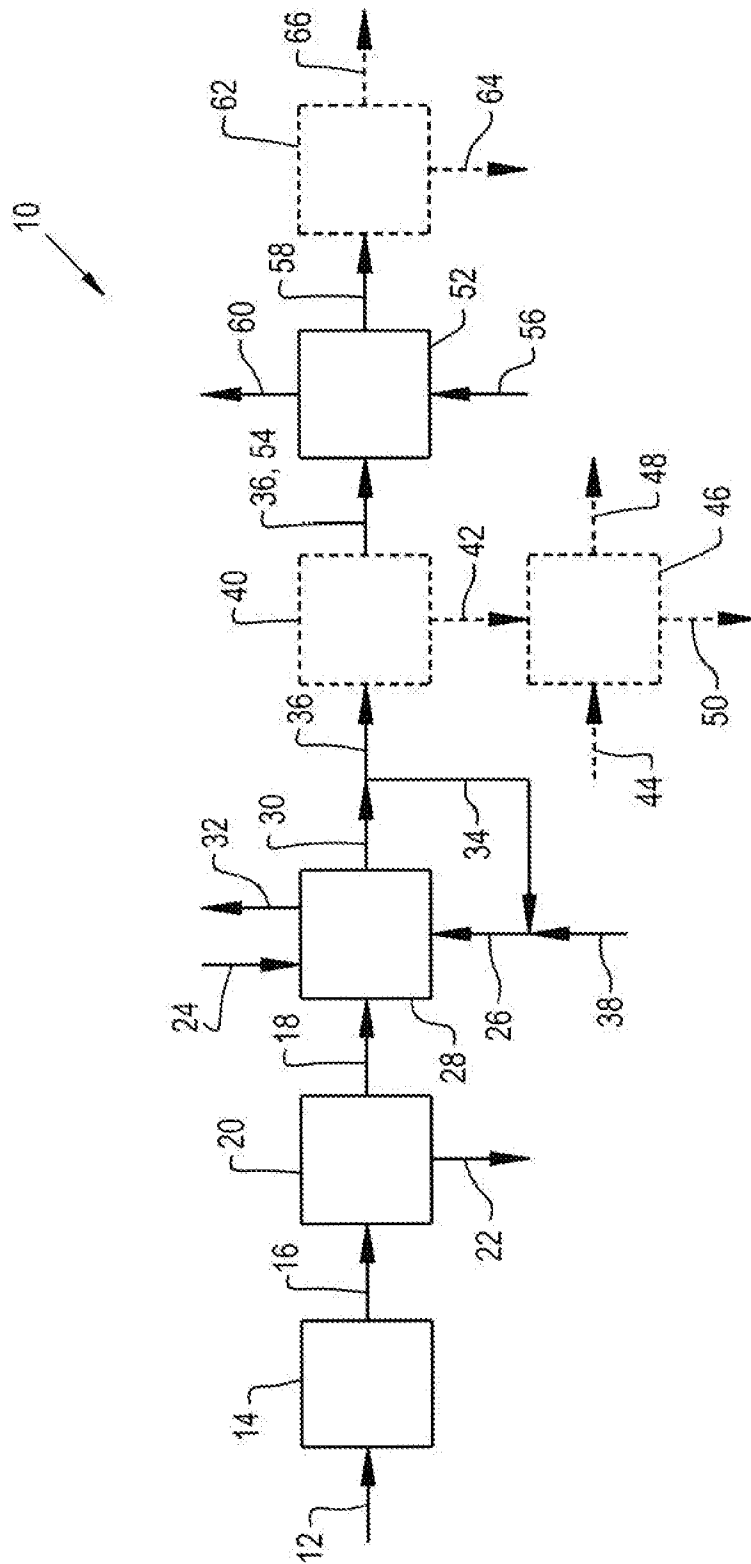


Fig. 1