

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年9月27日(2018.9.27)

【公表番号】特表2016-516831(P2016-516831A)

【公表日】平成28年6月9日(2016.6.9)

【年通号数】公開・登録公報2016-035

【出願番号】特願2016-512069(P2016-512069)

【国際特許分類】

C 0 7 C 67/03 (2006.01)

C 0 7 C 69/14 (2006.01)

【F I】

C 0 7 C 67/03

C 0 7 C 69/14

【誤訳訂正書】

【提出日】平成30年8月20日(2018.8.20)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】平衡制限反応のための反応クロマトグラフィープロセス

【技術分野】

【0001】

本開示は、一般的に、反応生成物として水を生成せずに、第1の受容体生成物(FAP)及び第2の供与体共生成物(SDCP)を形成するための、第1の有機供与体反応物(FODR)の、第2の有機受容体反応物(SOAR)との平衡制限反応のためのプロセスに関する。

【背景技術】

【0002】

アシル化反応は、アシル化剤またはアシル供与体との反応によって、アシル官能基(R-C(=O)-)を化学化合物に導入する。この種類の反応は、新しいエステルに加えて共生成物アルコールを形成するための、ヒドロキシ化合物の、エステルによるエステル交換、及びアミドに加えて共生成物アルコールを形成するための、アミンの、エステルによるアミド化を含む。例えば、アルコールの、酢酸エステルアシル化剤との反応において、アシル化剤は、アルコールヒドロキシル基の水素原子を酢酸基と置換する。アシル化に類似する反応は、アミンの、アミドとのアミド基転移反応、及びケトンの、アミンとのアミノ基転移反応を含む。酢酸メチル及び酢酸エチルなどのアルキル酢酸は、例えば、グリコールエーテルなどのヒドロキシル基含有有機化合物に、酢酸官能基を添加するために使用される、一般的に使用されるアシル化剤である。酢酸メチルまたは酢酸エチルの、グリコールエーテルとのこの反応は、エステル交換(transesterification)としてもまた知られる。エステル交換反応は、第2のアルコールのエステル、及び元のエステル由来のアルコールを形成するための、1つのアルコールのエステルと、第2のアルコールとの間の反応である。メタノールのエステルである、酢酸メチルのエステル交換反応は、ポリビニルアルコールの生成物からの副生成物としての、その相対的存在量のために、特に対象である。

【0003】

商業的に実現可能な用途に必要とされる、高レベルまで転化を駆動するために、生成物

及び/または共生成物が反応混合物から除去されるように、アシル化反応（並びにアミド基転移反応及びアミノ基転移反応などの類似する反応）は、化学平衡によって一般的に制限される。これを達成するための周知の方法は、反応を、反応蒸留操作と組み合わせることである。反応蒸留において、エステル交換反応は、生成物を反応混合物から分離するために使用される蒸留装置内で起こる。この技術は、エステル交換反応などの平衡制限反応にとって特に有用である。転化は、反応生成物の、蒸留装置内の反応区域からの連続的除去による平衡によって、期待されるものを超えて増大され得る。しかしながら、反応蒸留の使用は、蒸留法を使用して分離するのが困難な共沸混合物の形成によって、しばしば複雑化される。そのようなものとして、当該技術において、共沸混合物を蒸留する必要なく、平衡制限反応（例えば、アシル化反応）を駆動し得るプロセスの必要性が存在する。

【発明の概要】

【0004】

本開示は、反応生成物として水を生成せずに、第1の受容体生成物（FAP）及び第2の供与体共生成物（SDCP）を形成するための、第1の有機供与体反応物（FODR）の、第2の有機受容体反応物（SOAR）との平衡制限反応のためのプロセスを提供する。水が生成されないため、水性共沸混合物の形成から生じる問題は存在しない。言い換えると、水が反応の副生成物でないため、水を有する有機成分の共沸混合物は形成され得ない。本プロセスは、商業的に魅力的な転化レベルでFAP及びSDCPを形成するための、所定の温度での、SOARのFODRとの平衡制限反応を可能にする。

【0005】

本プロセスは、FODR及びSOARを反応クロマトグラフィーユニット（RCU）に供給して、反応混合物を調製することであって、FODRが、平衡制限反応にはSOARと比較して化学量論的不足にある、調製することを含む。RCUは、FAP及びSDCPの生成物混合物を分離するための分離媒体(separation media)を有する。反応混合物中のSOARと比較して化学量論的不足にあるFODRは、RCU内で、所定の温度で反応して、平衡制限反応によってFAP及びSDCPを含む生成物混合物を形成する。生成物混合物は、FAPを含むラフィネートとSDCPを含有する抽出物に分離される。平衡制限反応は、所定の温度の平衡転化値(X_e)を有する可逆反応である。生成物混合物を分離することは、所定の温度の平衡転化値より大きい平衡制限反応の転化値を生成する。したがって、本開示は、反応生成物を分離し、除去し、これによって反応物の転化を駆動することによって、平衡転化値より大きい転化を達成するために役立つ。

【0006】

様々な実施形態にとって、SOARは、ラフィネート及びRCUの抽出物の両方（例えば、ラフィネート及び抽出物の両方がSOARを含む）のための溶出剤として作用する。RCUは、本明細書に説明されるように、FODRのワンパス転化が70パーセント（%）～99%であるような様式で操作され得る。FODRのこの転化は100%未満であるため、生成物混合物中に、残留未反応FODRが存在する。分離時に、ラフィネートが残留未反応FODR、SOAR、及びFAPを含む一方で、抽出物は、SOAR及びSDCPを含む。

【0007】

ラフィネートは、FAP生成物画分と再利用画分に更に分離され得、再利用画分は、SOAR、残留未反応FODR、及びFAP留分(cut)を含有する。再利用画分は、平衡制限反応のために、RCUに戻される。抽出物もまた、少なくとも1つのSOAR画分と少なくとも1つのSDCP画分に分離され得る。SOAR画分は、FODRとの平衡制限反応のために、RCUに戻され得る。残留未反応FODRをRCUに戻すことによって、FODRのより高い全体としての転化が達成され得る。FODRのそのような全体としての転化は、100%の全体としてのFODRの転化に接近し得る。

【0008】

本開示の実施形態は、エステル交換反応などのアシル化反応のために使用され得る。例えば、本開示は、FODRが酢酸エステルであり、SOARが、平衡制限反応中に酢酸工

ステルと反応して、有機酢酸塩（O A）及びアルコール共生成物（A C）を形成する有機化合物（H C O C）を含有するヒドロキシであるプロセスを含む。酢酸エステルは、平衡制限反応のための触媒及びO AとA Cを分離するための分離媒体を含有するR C U内で、H C O Cと比較して化学量論的不足にある。分離媒体で分離されたラフィネートは少なくともO A及び残留未反応酢酸エステルを含有し、分離媒体で分離された抽出物は少なくともA Cを含有する。平衡制限反応の他の例は、アミノ基転移反応及びアミド基転移反応を含む。

【0009】

他の構成内で、R C Uは、疑似移動床式ユニットである。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】図1は、強酸陽イオン交換樹脂（カラム試験）によって触媒される、エステル交換反応中の酢酸エチル転化を図示する（実施例1）。

【図2】図2は、強酸陽イオン交換樹脂（バッチ試験）によって触媒される、エステル交換反応中の酢酸エチル転化を図示する（実施例Aを比較されたい）。

【図3】図3は、強塩基性陰イオン交換樹脂（バッチ試験）によって触媒される、エステル交換反応中の酢酸エチル転化を図示する（実施例Bを比較されたい）。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本開示は、反応蒸留に基づくプロセスにおいて見られる分離の困難（例えば、生成物及び/または副生成物除去に影響を及ぼし得、これによって平衡制限転化に対する可能性のある改良を制限する、共沸混合物の形成）を回避し得る、平衡制限反応を実行するためのプロセスを提供する。特に、本プロセスは、反応生成物として水を生成せずに、第1の受容体生成物（F A P）及び第2の供与体共生成物（S D C P）を形成するための、第1の有機供与体反応物（F O D R）の、第2の有機受容体反応物（S O A R）との平衡制限反応のためのものである。水が生成されないため、水性共沸混合物の形成から生じる問題は存在しない。

【0012】

本開示のプロセスは、平衡制限反応のため、及び生成物の分離のためにクロマトグラフィーを使用し、所与の所定の温度の平衡転化値より大きい平衡制限反応の転化値を生成する。本プロセスは、商業的に魅力的な転化レベルでF A P及びS D C Pを形成するための、所定の温度での、S O A Rの、F O D Rとの平衡制限反応を可能にする。平衡制限反応は、所定の温度の平衡転化値（ X_e ）を有する可逆反応である。本プロセスは、F O D R及びS O A Rを反応クロマトグラフィーユニット（R C U）に供給して、反応混合物を調製することであって、F O D Rが、平衡制限反応にはS O A Rと比較して化学量論的不足にある、調製することを含む。本開示のR C Uは、定容積システムである。

【0013】

R C Uは、F A P及びS D C Pの生成物混合物を分離するための分離媒体を有する。反応混合物中のS O A Rと比較して化学量論的不足にあるF O D Rは、R C U内で、所定の温度で反応して、平衡制限反応によってF A P及びS D C Pを含む生成物混合物を形成する。生成物混合物は、F A Pを含むラフィネートとS D C Pを含有する抽出物に分離される。生成物混合物を分離することは、所定の温度の平衡転化値より大きい平衡制限反応の転化値を生成する。したがって、本開示は、反応生成物を分離し、除去し、これによって反応物の転化を駆動することによって、平衡転化値より大きい転化を達成するために役立つ。

【0014】

様々な実施形態にとって、S O A Rは、ラフィネート及びR C Uの抽出物の両方（例えば、ラフィネート及び抽出物の両方がS O A Rを含み得る）のための溶出剤として作用する。R C Uは、F O D Rのワンパス転化が70パーセント（%）～99%であるような様式で操作され得る。F O D Rのこの転化は100%未満であるため、生成物混合物中に、

残留未反応 FODR が存在する。分離時に、ラフィネートは残留未反応 FODR、SOAR、及び FAP を含む一方で、抽出物は SOAR 及び SD CP を含む。SD CP の共沸混合物、及び残留未反応 FODR が回避されるが、SD CP が抽出物中に存在する一方で、残留未反応 FODR がラフィネート中に存在する。

【 0 0 1 5 】

本開示のプロセスは、生成物混合物中に FAP 及び SD CP を形成するための、反応混合物中の、FODR の、SOAR での平衡制限反応のための、反応クロマトグラフィーユニット (RCU) を使用する。本明細書に説明されるように、RCU は、平衡制限反応の転化を駆動するために、反応混合物中の、FODR 及び SOAR の平衡制限反応、並びに生成物混合物中の FAP と SD CP の分離を可能にする。更に、RCU による、ラフィネート中の残留未反応 FODR の、抽出物中の SD CP からの分離は、本プロセスが、RCU から出現する、反応生成物中の共沸混合物の形成を回避するために役立つ。

【 0 0 1 6 】

本明細書で使用される場合、有機供与体反応物は、平衡反応中にその化合物を離れ、受容体化合物の一部となるために転移する、官能基含有有機化合物である。一例は、有機供与体反応物から、その後酢酸基を含有する受容体化合物への、酢酸基の供与及び転移である。有機供与体化合物の他の例は、アミン基を含む化合物、及びアミド基を含む化合物を含む。

【 0 0 1 7 】

本開示のプロセスは、RCU に、FODR 及び SOAR を供給して、反応混合物を調製することであって、FODR が、平衡制限反応には SOAR と比較して化学量論的不足にある、調製することを含む。SOAR と比較して化学量論的不足にある FODR は、RCU 内で、所定の温度で反応して、平衡制限反応によって FAP 及び SD CP を含む生成物混合物を形成する。RCU は、生成物混合物 (例えば、FAP 及び SD CP) を、2 つの流れ、すなわち、ラフィネートと抽出物のうち 1 つに分離するための分離媒体を有する。RCU に供給される FODR は、SOAR と比較して化学量論的不足にあるため、RCU に供給される SOAR は、FODR と比較して化学量論的過剰にある。この化学量論的過剰のために、SOAR は、平衡制限反応における反応物であることに加えて、RCU の抽出物及びラフィネートのための溶出剤または脱着剤 (クロマトグラフィー溶出溶媒または移動相) としてもまた作用する。同様に、RCU に供給される FODR は、SOAR と比較して化学量論的不足にあるため、RCU 内の FODR は、所定の温度で反応して、平衡制限反応によって FAP 及び SD CP を形成する。

【 0 0 1 8 】

本明細書に説明されるように、分離時に、ラフィネートが残留未反応 FODR、SOAR、及び FAP を含む一方で、抽出物は、SOAR 及び SD CP を含む。ラフィネートは、FAP 生成物画分と再利用画分に更に分離され得、再利用画分は、SOAR、残留未反応 FODR、及び FAP 留分 を含有する。再利用画分は、平衡制限反応のために、RCU に戻される。抽出物もまた、少なくとも 1 つの SOAR 画分と少なくとも 1 つの SD CP 画分に分離され得る。SOAR 画分は、FODR との平衡制限反応のために、RCU に戻され得る。残留未反応 FODR を RCU に戻すことによって、FODR のより高い全体としての転化が達成され得る。FODR のそのような全体としての転化は、100% に接近し得る。結果は、FODR のオーバーヘッドのうちのいくつかもまた取ることなく、転化を駆動するために SD CP を取り除くことに困難を有し得るために、結果として生じる FODR 及び SD CP の共沸混合物を分離するための追加のユニット動作を必要とする反応蒸留プロセスと比較して平衡制限反応プロセスを大いに簡易化する、本開示のプロセスである。

【 0 0 1 9 】

更なる実施形態において、RCU 内の SOAR と比較して化学量論的不足にある FODR は、RCU を通した反応物のワンパスで、消費に向かって反応し得る。例えば、RCU 内の SOAR と比較して化学量論的不足にある FODR は、RCU を通した反応物のワン

パスで、実質的に消費まで（例えば、実質的に100%のFODRの転化）反応し得る。この実施形態について、FODRは消費に向かって反応するため、本開示のプロセスはFODRをSDCPから分離する必要性を回避し得、特にFODRとSDCPの混合物から生じ得る共沸混合物の分離に関する困難を回避する。更なる実施形態において、SOARは、RCU内での平衡制限反応にはFODRと比較して化学量論的不足にある可能性がある。そのような実施形態は、FAP及びSOAR、またはSDCP及びSOARのいずれかの共沸混合物を形成する可能性を有する特定の平衡制限反応に対処し得る。

【0020】

本明細書で使用される場合、「平衡定数」は、特定のユニットに関する、平衡、所与の温度での可逆反応の、生成物と反応物との間の関係性を表す値である。

【0021】

本明細書で使用される場合、「平衡転化」は、定容積システムにとって、所与の温度（例えば、等温反応温度）での可逆反応において達成され得る最も高い転化（ X_e ）である。

【0022】

本開示のプロセスは、反応容器及びクロマトグラフィーユニットの両方として、RCUを使用する。RCUは、向上した性能を取得するための、同時の反応物の反応、及び可逆反応（例えば、平衡制限反応）のための生成物の分離を可能にする。RCUの例は、反応生成物のための分離媒体を充填した、1つ以上のクロマトグラフィーカラムを含む。RCUはまた、本明細書に説明される特定の平衡制限反応のための触媒を含み得る。触媒（存在する場合）及び分離媒体の両方は、RCU内に固定相として存在し得る。異なる反応生成物は、RCUを通じた異なる泳動速度につながる、固定相に対する異なる親和性を有し得る。これは、反応生成物の分離、逆反応の抑制、及びRCUの出口で高い転化を提供することにつながる。

【0023】

本開示に好適なRCUの一例は、疑似移動床式ユニット（SMB）である。SMBユニットは、化学反応及び分離を1つの単一装置内で組み合わせる、連続的かつ向流の動作を提供する。SMBユニットは、各固定層カラムが、平衡制限反応のための触媒及びFAPとSDCPの反応生成物を分離するための分離媒体を含有する複数の固定層カラム（または、カラムの切片）を利用する。異なる平衡制限反応は、異なる数及び構成の複数の固定層カラムを必要とし得る。例えば、4～24の固定層カラムは、本開示の平衡制限反応のためのSMBユニットの形成において使用され得る。SMBユニットの主要な入力及び出力は、フィード、抽出物、及びラフィネートであり、各固定層カラムが入力流れ及び出力流れを含む。各流れは、各個別の位置で、かつ独立して制御される特定の流量で、SMBユニットの固定層カラムの中へ、またはその外へと流れる。

【0024】

本プロセス中、SMBユニットは、真の向流の固液流の理論的性能に接近するために、1つのカラムから別のカラム（または、カラム切片間）へと液体の入力流れ及び出力流れを切り換える。入力流れ及び出力流れを1つのカラムから別のカラムへと切り換えることは、複数の固定層カラムの入口ライン及び出口ラインと協働する弁（例えば、回転式弁または二位置弁または多位置弁のネットワーク）を使用して達成され得る。液体配向装置は、複数の固定層カラムの適切な入口ラインまたは出口ラインに流れを配向することによって、入力流れ及び出力流れの位置を移動することを達成する。フィード流れの液体流量、及びSMBユニットの弁のステップ時間は、緩徐に、及び高速で溶出する反応生成物が、入口ポート及び出口ポートの動作または切り替えに対して、反対の方向に移動するように制御される。

【0025】

SMBユニットの固定層カラムは、平衡制限反応を提供し、反応生成物を2つの画分、すなわち、緩徐に溶出する画分を含む抽出物と、高速で溶出する画分を含むラフィネートに分離するための4つの区域を提供するように構成される。SMBユニットの4つの区域

はそれぞれ、異なる機能を実行する。区域Ⅰは、溶出剤入口（例えば、S O A R）と抽出物出口との間の固定層カラムを含有し、区域Ⅱは、抽出物出口とフィード入口（例えば、F O D R）との間の固定層カラムを含有し、区域Ⅲは、フィード入口（例えば、F O D R）とラフィネート出口との間の固定層カラムを含有し、区域Ⅳは、ラフィネート出口と溶出剤入口（例えば、S O A R）との間の固定層カラムを含有する。S M Bユニット内で、区域Ⅱ及びⅢは、高速成分及び緩徐成分がより離れて移動することを可能にする役割を果たす一方で、区域Ⅰ及びⅣはそれぞれ、緩徐成分が後退し過ぎること、及び高速成分が前方に移動し過ぎることを防止する役割を果たす。

【0026】

本明細書に説明されるように、S M Bユニットの固定層カラムは、平衡制限反応のための触媒及びF A PとS D C Pを分離するための分離媒体を有する。触媒及び分離媒体は、1つの構造上に提供され得るか、またはS M Bユニットの固定層カラム内の別個の構造上に提供され得る。R C Uの固定層カラム内で使用される分離媒体は、反応成分（例えば、F O D R及びF A P）がより弱く吸着される一方で、反応共生成分（例えば、S D C P）がより強力に吸着されるように選択され得る。これは、より極性でない反応成分、例えば、F A Pが、ラフィネート流れ中のS M Bユニットから除去される一方で、より極性の反応成分、例えば、S D C Pが、抽出物流れ中のS M Bユニットから除去されることを可能にする。

【0027】

本開示のプロセスは、非水性反応生成物（例えば、アルコール）を生成する平衡制限反応のためのものであり、水を生成する反応のためのものではない。平衡制限反応のための触媒の例は、エステル交換反応及びアミド化反応などの、アミノ基転移反応、アミド基転移反応、及びアシル化反応のための触媒を含むが、これに限定されない。エステル交換反応のための触媒の例は、酸、塩基、金属アルコキシド、アミン、分子ふるい、及びO t e r a , J u n z o ; “ T r a n s e s t e r i f i c a t i o n ” , C h e m . R e v . , 1 9 9 3 , 9 3 , 1 4 4 9 - 1 4 7 0 に提供されるような酵素触媒を含むが、これに限定されない。フィードの構成によって、触媒作用機能を達成するために、いくつかの異なる触媒が組み合わせられ得る。

【0028】

本開示のプロセスは、平衡制限反応及び分離を行うために、多くの異なる種類の触媒及び分離媒体を使用し得る。それは、触媒及び分離媒体の両方として作用し得る単一の固形物、1つ以上の固形物触媒及び分離媒体の組み合わせ、または1つ以上の分離媒体を有する均質な触媒のいずれかを使用し得る。分離媒体は、重合体樹脂、シリカ、アルミナ、分子ふるい、活性炭素、または平衡制限反応生成物のうちの少なくとも1つを分離し得る、他の既知の分離媒体を含むが、これに限定されない、吸着型のプロセスにおいて使用される従来の材料であり得る。好ましい固形物は、強酸性イオン交換樹脂などの、単一の固形物において、触媒及び分離媒体の両方として機能し得る固形物である。それらは、A m b e r l y s t (商 標) 1 5 、 A m b e r l y s t (商 標) 7 0 、 D O W E X (商 標) M O N O S P H E R E (商 標) M - 3 1 などのスルホン化イオン交換樹脂、または他の商業的に入手可能な強酸重合体樹脂を含むが、これに限定されない。単一の固形物において、触媒及び分離媒体の両方として機能し得る他の固形物は、強塩基性陰イオン交換樹脂を含む。例えば、強塩基性陰イオン交換樹脂は、四級アンモニウム官能基を有するコポリマーマトリックスであり得る。そのような強塩基性陰イオン交換樹脂の例は、中でも、D O W E X (商 標) M A R A T H O N A 、 A M B E R L I T E (商 標) I R A - 9 0 0 、 及び A M B E R L I T E (商 標) I R A - 9 0 4 を含む。

【0029】

異なる平衡制限反応及び生成物の分離は、異なる触媒及び分離媒体の組み合わせ、及び/または触媒対分離媒体の異なる容積比を必要とし得る。例えば、触媒及び分離媒体は、1 : 1 0 0 ~ 1 0 0 : 1 の範囲にある容積比（触媒 : 分離媒体）でS M Bユニット内に存在し得る。触媒及び分離媒体はまた、様々な構成でS M Bユニット内に存在し得る。例え

ば、別個の構造として存在する際、触媒及び分離媒体は、SMBユニットの固定層カラムを通して均一な混合物として存在し得る。あるいは、触媒及び分離媒体は、SMBユニットの固定層カラムに沿った、触媒及び分離媒体の交互する層中に存在し得る。層の厚さ及び相対位置は、平衡制限反応、及び分離される必要がある生成物に依存し得る。

【0030】

本開示のプロセスのために、SOAR及びFODRはRCU（例えば、SMBユニット）に供給されて、反応混合物を調製し、FODRは、平衡制限反応にはSOARと比較して化学量論的不足にあり、RCUは、FAPとSDCPを分離するための分離媒体を有する。本プロセスは、反応混合物を形成するためにSOAR及びFODRが導入され、FAP及びSDCPを含む生成物混合物を形成するために平衡制限反応が生じ、生成物混合物のFAPとSDCPがラフィネートと抽出物に分離されて、連続的に動作する。FODRは、SOARと比較して化学量論的不足でRCUに供給されるため、SOARは、ラフィネート及び抽出物の両方において溶出剤（脱着剤としてもまた知られる）として作用する。この反応にはSOARと比較して化学量論的不足にあるFODRを供給する好適な例は、1:1.1~1:10の範囲にあるFODR対SOAR（FODR:SOAR）の化学量論比を供給することを含む。更なる実施形態において、この反応にはSOARと比較して化学量論的不足にあるFODRを供給することは、1:1.5~1:5の範囲にあるFODR対SOAR（FODR:SOAR）の化学量論比を供給することを含む。更なる実施形態において、この反応にはSOARと比較して化学量論的不足にあるFODRを供給することは、1:2~1:3の範囲にあるFODR対SOAR（FODR:SOAR）の化学量論比を供給することを含む。

【0031】

SMBユニットに導入されるフィードは、少なくとも1つのSOAR、及び少なくとも1つのFODRを含有し、SMBユニットは、平衡制限反応にとって好適な所定の圧力及び所定の温度で操作される。動作条件は、SMBユニット内で使用される触媒（存在する場合）及び分離媒体に依存する。SMBユニット内の平衡制限反応のための典型的な所定の温度は、0~200であり得る。SMBユニット内の平衡制限反応のための典型的な所定の圧力は、101kPa~2000kPaであり得る。当業者によって理解されるように、平衡制限反応によって他の動作温度及び圧力が可能である。動作条件は、反応混合物（例えば、FODR及びSOAR）を形成する反応物の流れが液相にあり、すべての成分が液相にあるように設定され得る。

【0032】

本明細書に説明されるように、RCUの分離媒体は、生成物混合物の、ラフィネートと抽出物への分離を可能にする。一実施形態において、ラフィネートは少なくともFAPを含有する一方で、抽出物は少なくともSDCPを含有する。SOARは溶出剤として使用されるため、ラフィネート及び抽出物はまた、SOARを含有する（例えば、ラフィネートはSOAR及びFAPを含み、抽出物はSOAR及びSDCPを含む）。更に、残留未反応FODRは、抽出物流れまたはラフィネート流れのいずれかにおいて、RCUから溶出し得る。本明細書に説明されるように、可能性のある共沸混合物が、残留未反応FODR及びSDCPへと下流分離することを回避するために、RCUを、残留未反応FODRをラフィネート流れに分離するような様式で操作することが好ましい。例えば、（反応及び分離の両方の滞留時間に関連した）SMBの各区域内の流量、処理量、濃度、温度はそれぞれ、正確な種の、所望の流れへの適切な分離を達成するために修正され得る。重質化合物がフィード内に存在した、または平衡制限反応（例えば、アシル化反応）の不所望の副生成物として生成された、ラフィネートまたは抽出物中に、望ましくない重質化合物が存在し得る可能性もまたある。

【0033】

好ましい実施形態において、RCUは、RCU自体を通して、単一の高い転化（例えば、FODRの90%を超える転化）を必要とせずに、FODR及びSOARの、FAP及びSDCPへの高い全体としての転化を可能にするような様式で操作される。可能な最も

高いワンパス転化を達成しようと試みず、むしろ可能な最高値より低いワンパス転化を達成しようと試みることによって、溶出溶媒としてのSOARの全体としての消費は低減され得る。これは、抽出物からのSOAR画分及びラフィネートからの再利用画分が、RCUに再利用され戻される、本明細書に記載される計画を通して達成され得る。更に、(反応及び分離の両方の滞留時間に関連した)SMBの各区域内の流量、処理量、濃度、温度はそれぞれ、可能な最高値より低い、所望のワンパス転化を達成するために修正され得る。経済的回収率、並びに残留未反応FODR及びSOARの再利用を提供することによって、高い全体としての転化を達成しながら、SOARの過剰(例えば、溶出剤)が最小化され得る。例えば、100%に接近する高い全体としての転化を達成しながら、低減された溶出剤の必要量を可能にするために、最適なワンパス転化は70~99%の転化(FODR制限試薬に基づく)の範囲であり得る。

【0034】

ラフィネートは、ラフィネートをFAP生成物画分と再利用画分に分離するための分離プロセスを経る場合があり、再利用画分は、大多数のSOAR、FAP留分、及び残留未反応FODRを含有する。再利用画分は、RCU(例えば、SMBユニット)に戻され得る一方で、FAP留分は、生成物として収集される。一実施形態において、再利用画分は、RCUのフィードに戻され得る。更なる実施形態において、再利用画分は、再利用画分内のSOAR、FODR、及びFAPのモル組成が、RCU内のSOAR、FODR、及びFAPのモル濃度に類似する値を有する、RCU内の位置(例えば、SMBユニットのクロマトグラフィーサイクルにおける、類似する濃度の点)に戻され得る。

【0035】

ラフィネートの好適な分離プロセスは、既知であるように、FAP生成物画分及び再利用画分を形成し得る蒸留プロセスを含むが、これに限定されない。好適な蒸留プロセスの例は、分割壁カラム(DWC)を使用する蒸留プロセスを含む、連続的蒸留プロセスを含む。他の分離プロセスも可能である。

【0036】

抽出物も、抽出物を少なくとも1つのSOAR画分と少なくとも1つのSDCP画分に分離するための分離プロセスを経る。SOAR画分は、RCU(例えば、SMBユニット)のフィードに戻され得る一方で、SDCP画分は、このプロセスから除去される。抽出物の好適な分離プロセスは、ラフィネートについて本明細書に説明される分離プロセスを含むが、これに限定されない。本明細書に説明されるように、平衡制限反応は水を生成しないため、かつFODRは一次的にラフィネート流れに分離されるため、FODR及び/またはFAPによって共沸混合物が形成する機会がより少ない。

【0037】

本明細書に説明されるように、SOARが生成物混合物を生成すると、本明細書に説明されるように、FODRは、平衡転化値を超えて反応し得る。FODRがRCU内ですべて反応しないと、FODRがRCUから出現する。既に示したように、残留未反応FODRは、より容易な下流処理のために、好ましくはラフィネート流れに分離される。しかしながら、この残留未反応FODRはまた、第3の生成物としてRCUから回収され得る。一実施形態において、RCUからのこの第3の生成物は、第3の生成物が、RCUから第3の流れ中に回収される、複数成分SMB分離計画を利用することによって、RCUから回収され得る。三級反応混合物(例えば、ラフィネート、抽出物、及び未反応のFODR)を分離するための、SMBユニットを利用するそのような計画の例は、本明細書に説明されるように、その全体が本明細書に参照によって組み込まれる、“Comparison of various ternary simulated moving bed separation schemes by multi-objective optimization”(Agrawal et al., Journal of Chromatography A, 1238(2012)105-113)に見い出され得る。

【0038】

当業者によって理解されるように、生成物混合物の、RCU内でのラフィネートと抽出物への分離は、移動相のSOARに加えて、非反応溶媒の使用によって向上され得る。そのような非反応溶媒の例は、ケトンを含み得るが、これに限定されない。添加された移動相溶媒のこの使用は任意であるが、本開示のRCUの分離能力を向上するために有用であり得る。

【0039】

本明細書に説明されるように、本開示のプロセスは、非水性反応生成物（例えば、アルコール）を生成する様々な平衡制限反応のために使用され得、水を生成する反応のためには使用され得ない。そのような平衡制限反応の例は、エステル交換反応を含むが、これに限定されない。そのような平衡制限反応の別の例は、アミノ基転移反応を含むが、これに限定されない。そのような平衡制限反応の更に別の例は、アミド化反応及びアミド基転移反応を含むが、これに限定されない。

【0040】

エステル交換反応にとって、SOARは有機基質(OS)であり得る一方で、FODRはアシル化剤(AA)であり得る。本開示のプロセスは、FAP、この場合はアシル基含有有機化合物(AGCOC)及びSDCP、この場合はアシル供与体共生成物(ADCP)を形成するOSのAAとのエステル交換反応のために、RCUを使用する。本明細書に説明されるように、RCUは、平衡制限反応の転化を駆動するために、OS及びAAの平衡制限反応、並びにAGCOC生成物とADCP生成物の分離を可能にする。例えば、本開示のプロセスは、RCUにOS及びAAを供給して、反応混合物を調製することを含み、AAは、平衡制限反応にはOSと比較して化学量論的不足にある。RCUは、AGCOC及びADCP生成物を、2つの流れ、すなわちラフィネートと抽出物のうちの1つに分離するための分離媒体を有する。

【0041】

RCUに供給されるAAは、OSと比較して化学量論的不足にあるため、RCUに供給されるOSは、AAと比較して化学量論的過剰にある。この化学量論的過剰のために、OSは、平衡制限反応における反応物であることに加えて、RCUの抽出物及びラフィネートのための溶出剤または脱着剤としてもまた作用する。同様に、RCUに供給されるAAは、OSと比較して化学量論的不足にあるため、RCU内のAAは、本明細書に説明されるように、平衡転化値を超えて反応して、平衡制限反応によってAGCOC及びADCPを形成する。結果は、AAのオーバーヘッドのうちのいくつかもまた取ることなく、転化を駆動するためにADCPを取り除くことに困難を有し得るために、結果として生じるAA及びADCPの共沸混合物を分離するための追加のユニット動作を必要とする反応蒸留プロセスと比較して平衡制限反応を大いに簡易化する、本開示のプロセスである。

【0042】

更なる実施形態において、OSが、RCU内での平衡制限反応にはAAと比較して化学量論的不足にある可能性がある。そのような実施形態は、AGCOC及びOS、またはADCP及びOS反応生成物のいずれかの共沸混合物を形成する可能性を有する特定の平衡制限反応に対処し得る。

【0043】

本開示のプロセスのために、OS及びAAは反応混合物としてRCU（例えば、SMBユニット）に供給され、AAは、平衡制限反応がAGCOC及びADCPの生成物混合物を形成するにはOSと比較して化学量論的不足にある。本明細書に説明されるように、RCUは、AGCOCとADCPを分離するための分離媒体を有する。本プロセスは、OS及びAAが導入され、平衡制限反応が生じ、AGCOCとADCP生成物がそれぞれラフィネートと抽出物に分離されて、連続的に動作する。AAは反応混合物を調製するにはOSと比較して化学量論的不足でRCUに供給されるため、OSはラフィネート及び抽出物の両方において溶出剤として作用する一方で、AAは本明細書に説明されるように、平衡転化値を超えて反応して、RCU内で生成物混合物を形成する。

【0044】

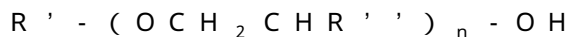
反応にはOSと比較して化学量論的不足にあるAAを供給する好適な例は、1:1.1~1:1.0の範囲、1:1.5~1:5の範囲、または1:2~1:3の範囲にあるAA対OS(AA:OS)の化学量論比を供給することを含む。

【0045】

SMBユニットに導入されるフィードは、少なくとも1つのOS、及び少なくとも1つのAAを含有し、SMBユニットは、平衡制限反応にとって好適な圧力及び温度で操作される。動作条件は、SMBユニット内で使用される触媒(存在する場合)及び分離媒体に依存する。SMBユニット内の平衡制限反応のための典型的な動作温度及び動作圧力が、本明細書に提供される。動作条件は、反応物(例えば、OS及びAA)の流れが液相にあり、すべての成分が液相にあるように設定され得る。

【0046】

アシル化反応のために、OSはヒドロキシ含有有機化合物(HCOC)を含み得るが、これに限定されない。HCOCは、アシル化反応を受けるのに好適な遊離ヒドロキシル基を有する化合物を含む。OS及び/またはHCOCの具体的な例は、グリコールエーテルまたはこれらの組み合わせを含むが、これに限定されない。例えば、OS及び/またはHCOCは、以下の式:



式中、R'は1~8個の炭素原子を有するアルキル基、または6~11個の炭素原子を有するアリール基であり、R''は水素、メチル、またはエチルであり、nは1~4の整数である、式を有するグリコールエーテル(GE)である。

【0047】

OSがHCOCである際、HCOCは、アシル化反応中にAAと反応して、有機酢酸塩(OA)及びアルコール共生成物(AC)を形成する。本明細書に説明されるように、アシル化反応のための触媒及びOAとACを分離するための分離媒体を含有するRCU内で、AAは、本明細書に説明されるように平衡転化値を超えて反応するにはHCOCと比較して化学量論的不足にある。分離媒体で分離されたラフィネートは、少なくともOAを含有し、分離媒体で分離された抽出物は、少なくともACを含有する。

【0048】

AAは、酢酸メチル、酢酸エチル(EtAc)、酢酸プロピル、酢酸ブチル、またはこれらの組み合わせからなる群から選択される酢酸塩であり得るが、これに限定されない。AAはまた、プロピオン酸塩、安息香酸塩、アジピン酸塩、グリコールエーテルのエステル、またはこれらの組み合わせからなる群から選択され得る。例えば、AAは、以下の式:



式中、R'は1~8個の炭素原子を有するアルキル基、または6~11個の炭素原子を有するアリール基であり、R''は水素、メチル、またはエチルであり、R'''は水素、または-C(O)-R''''(R''''は1~3個の炭素原子を有するアルキル基)の形態のアシル基であり、nは1~4の整数である、式を有するグリコールエーテル(GE)のエステルを含み得る。

【0049】

一実施形態において、AAはEtAcである一方で、OSはGEである。他の実施形態において、本開示のプロセスは、本明細書に提供されるようにGEがAAと反応して、対応するグリコールエーテルエステル(GEE)に加えて対応するAC(例えば、メタノール(MeOH)、エタノール(EtOH)、プロパノール(PrOH)、またはブタノール(BuOH))を形成するエステル交換反応において使用され得る。

【0050】

本明細書に説明されるように、RCUの分離媒体は、反応生成物のラフィネート流れと抽出物流れへの分離を可能にする。ラフィネートは、少なくともAGCOCを含有する一方で、抽出物は、少なくともADCPを含有する。OSが溶出剤として使用されるため、ラフィネート及び抽出物OSも含有する(例えば、ラフィネートは、OS及びAGCOC

を含み、抽出物は、OS及びADCPを含み、ラフィネートは、抽出物と比較してより極性でない)。更に、残留未反応AAは、抽出物流れまたはラフィネート流れのいずれかにおいて、RCUから溶出し得る。可能性のある共沸混合物がAAとADCPに下流分離することを回避するために、RCUを、残留未反応AAをラフィネート流れに分離するような様式で操作することが好ましい。重質化合物がフィード内に存在した、または平衡制限反応(例えば、アシル化反応)の不所望の副生成物として生成された、ラフィネート中に、望ましくない重質化合物が存在し得る可能性もまたある。

【0051】

ラフィネートは、ラフィネートをAGCOC生成物画分と再利用画分に分離するための分離プロセスを経る場合があり、再利用画分は、OS、残留未反応AA、及びAGCOC留分を含有する。再利用画分は、RCU(例えば、SMBユニット)に戻され得る一方で、AGCOC留分は、生成物として収集される。一実施形態において、再利用画分は、RCUのフィードに戻され得る。更なる実施形態において、再利用画分は、再利用画分内のOS、AA、及びAGCOCのモル組成が、RCU内のOS、AA、及びAGCOCのモル濃度に類似する値を有する、RCU内の位置(例えば、SMBユニットのクロマトグラフィークラウドにおける、類似する濃度の点)に戻され得る。

【0052】

ラフィネートの好適な分離プロセスは、既知であるように、AGCOC生成物画分及び再利用画分を形成し得る蒸留プロセスを含むが、これに限定されない。好適な蒸留プロセスの例は、DWCを使用する蒸留プロセスを含む、連続的蒸留プロセスを含む。他の分離プロセスも可能である。

【0053】

抽出物も、抽出物を少なくとも1つのOS画分と少なくとも1つのADCP画分に分離するための分離プロセスを経る。OS画分は、RCU(例えば、SMBユニット)のフィードに戻され得る一方で、ADCP画分は、このプロセスから除去される。抽出物の好適な分離プロセスは、ラフィネートについて本明細書に説明される分離プロセスを含むが、これに限定されない。本明細書に説明されるように、平衡制限反応は水を生成しないため、かつAAは一次的にラフィネート流れに分離されるため、抽出物中のAA及び/またはAGCOCによって共沸混合物が形成する機会がより少ない。

【0054】

本明細書に説明されるように、AAはOSの平衡転化値を超えて反応し得る。AAがRCU内ですべて反応しないと、AAがRCUから出現する。既に示したように、未反応のAAは、より容易な下流処理のために、好ましくはラフィネート流れに分離される。しかしながら、この未反応のAAは第3の生成物としてRCUから回収され得る。一実施形態において、本明細書に説明されるように、RCUからのこの第3の生成物は、複数成分SMB分離計画を利用することによって、RCUから回収され得る。

【0055】

本開示の実施形態はまた、向上したキラル純度を有するエナンチオマーを生成するために使用される、エナンチオ選択的アシル化反応を可能にするために使用され得る。例えば、リパーゼなどの酵素生体触媒は特定のエナンチオマーに対して選択的であることが知られ、非水性液体を許容し得るため、向上したキラル純度を有する化合物を産生するために酵素触媒されるアシル化反応が使用され得る。非酵素的エナンチオ選択的触媒もまた既知であり、使用され得る。エナンチオ選択的アミド化及びアミノ化反応もまた既知である。これらのエナンチオ選択的反応によって生成されるエナンチオマーは、医薬品、農薬、及び他の生物活性生成物などの高付加価値生成物の不斉(キラル)合成における使用のための合成素子(合成構築ブロック)として有用な貴重な化合物である。しばしば、これらは平衡制限反応であり、本明細書に説明されるように、本開示の実施形態は同時の反応及び分離を提供することによって転化を駆動するのに役立ち得る。本開示の実施形態は、エナンチオ選択的アシル化及び類似する反応、すなわち複数のエナンチオマー生成物の同時生成を可能にし得る。

【 0 0 5 6 】

例えば、エナンチオ選択的アシル化反応は、基質（例えば、S O A R）及びアシル供与体（例えば、F O D R）の両方がキラル化合物（ラセミ体として供給される）であるように行われ得るため、(R) - エナンチオ選択的触媒は、向上したキラル純度を有する最大4個のエナンチオマー、すなわち2個の(R) - エナンチオマー反応生成物に加えて、2個の未反応の(S) - エナンチオマーを生成し得る。効果的な全体としての反応は、以下に書き記される。

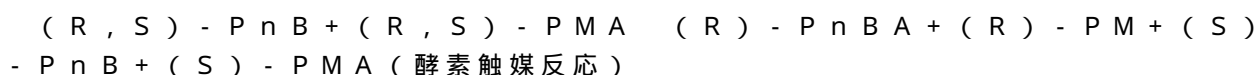
【 数 1 】



化学平衡制限が克服され得、すべての(R) - 及び(S) - エナンチオマーが商業的対象であることを想定すると、試薬の所望の生成物への理論的転化は、100%に接近し得る。反応(1)の右側のエナンチオマーは、クロマトグラフィー及び/または蒸留によって分離され得る。エナンチオ選択的アミド基転移反応及びエナンチオ選択的アミノ基転移反応などの類似する反応も可能である。

【 0 0 5 7 】

向上したキラル純度を有する複数のエナンチオマーを生成するためのそのようなエナンチオ選択的アシル化反応の一具体例は、(R) - エナンチオマー反応生成物である酢酸プロピレングリコールn - ブチルエーテル(P n B A)及びプロピレングリコールメチルエーテル(P M)に加えて、2つのラセミ試薬のうちの未反応の(S) - エナンチオマーを生じる、プロピレングリコールn - ブチルエーテル(P n B)の酢酸プロピレングリコールメチルエーテル(P M A)との(R) - エナンチオ選択的反応を含み得る。



【 0 0 5 8 】

この反応は、本明細書に説明した他の反応とは異なり、等しい化学量論量で供給される反応物及び添加される移動相溶媒（例えば、ケトン）の両方の使用を含む。本明細書に説明されるクロマトグラフィー及び/または蒸留法を使用することによって分離され得る、様々な反応混合物を生じるために、他のプロセス構成及びモル比が可能である。

【 0 0 5 9 】

上記の反応のために、(R, S) - P n B及び(R, S) - P M AがR C Uに供給されて、反応混合物が調製される。R C Uは、(R) - P n B A、(R) - P M、(S) - P n B、及び(S) - P M Aの生成物混合物を、ラフィネートと抽出物に分離するための分離媒体を有する。例えば、抽出物は(R) - P M及び(S) - P n Bに加えて移動相を含み得る一方で、ラフィネートは(R) - P n B A及び(S) - P M Aに加えて移動相を含み得る。本実施例について提供されるように、(R) - エナンチオマー試薬の両方は化学量論比でR C Uに供給され、平衡転化値を超えて反応する。本明細書に説明されるように、分離プロセス（例えば、蒸留）は、ラフィネートを(S) - P M A画分と(R) - P n B A画分に分離するため、抽出物を(R) - P M画分と(S) - P n B + 移動相画分に分離するために使用され得る。

【 実施例 】

【 0 0 6 0 】

以下の実施例は、本開示の範囲を限定するためではなく、図示するために与えられる。別段示されない限り、すべての部及びパーセンテージは重量による。別段明記されない限り、すべての器具及び化学物質は商業的に入手可能である。

【 0 0 6 1 】

実施例 1 (E x . 1) :

E x . 1 は、1 - メトキシ - 2 - プロパノール (D O W A N O L (商標) P M、T h e

Dow Chemical Company)の酢酸エチル(EMD、HPLC等級、99.8%)との、酢酸プロピレングリコールメチルエーテル及びエタノールへの単一カラム反応クロマトグラフィー試験を通したエステル交換反応である。

【0062】

2つのステンレス鋼カラム(Supelco、外径1.27cm×内径1.0cm×長さ25cm)を、1-メトキシ-2-プロパノール(Sigma Aldrich、99.5%)を有するスラリー内で、Amberlyst(商標)15(Sigma Aldrich、水素形態、乾燥)で充填する。装置を基本HPLC構成に設定する。2つのカラムを連続して接続し、それらを100の温度に設定したカラムオープン内に定置する。高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)ポンプを使用して、カラムから0.1mL/分の速度で1-メトキシ-2-プロパノールを溶出剤としてポンピングする。背圧調節器の使用によって、圧力を100ポンド毎平方インチゲージ(psig)で維持する。HPLCポンプを使用して、0.5mlの矩形パルスのカラム上に直接添加し、手動弁(Valco 6 port sample injector)によって酢酸エチルをカラムに添加する。一定の時間間隔で、カラムから流出液を収集し、ガスクロマトグラフィー-炎イオン化検出(GC-FID)によって分析する。

【0063】

比較実施例A(比較Ex.A)

比較Ex.Aは、Ex.1のエステル交換反応を反復するが、バッチ構成において行われる。250mLの3つ口丸底フラスコに、4.96gのAmberlyst(商標)15樹脂、69.8gの1-メトキシ-2-プロパノール、及び33.5gの酢酸エチルを充填する。フラスコを、温度制御器及び熱電対を有する加熱マントル上に定置する。フラスコに、テフロン(登録商標)半月型羽根車、テフロン(登録商標)被覆熱電対、水冷凝縮器、及び窒素パッドを有するオーバーヘッド攪拌機を装備する。攪拌を300rpmまで増大して、成分を混合し、温度設定点を設定して、フラスコ内で75の内部温度を維持する。試料を定期的に取り得し、GC-FIDによって分析する。

【0064】

図1は、Ex.1の反応生成物の分離が達成されたことを図示する。図1はまた、Ex.1で、酢酸エチルの転化が、反応生成物に基づいて(台形法則(trapezoidal rule)を使用する計算により推定)約73重量パーセント(重量%)の転化を達成するための平衡制限を超過したことを図示する。これは、比較実施例Aのバッチ実験からの有意な改良であり、図2は、酢酸エチルの53重量%(反応生成物に基づく)のみが28時間後に転化したことを図示する。この結果は、エステル交換反応の反応平衡を達成することによるものであると考えられる。

【0065】

実施例2(Ex.2):

Ex.2は、1-メトキシ-2-プロパノール(PM, Alfa Aesar, 99+%)の酢酸エチル(EMD、HPLC等級、99.8%)との、プロピレングリコールメチルエーテル酢酸及び強塩基陰イオン交換樹脂を有するエタノールへの単一カラム反応クロマトグラフィー試験を通したエステル交換反応である。

【0066】

3分子ふるいで乾燥させることによって、1-メトキシ-2-プロパノールを調製する。湿潤した吸着剤を1つのステンレス鋼カラム(Knauer、内径0.8センチメートル、長さ0.25メートル)内に充填し、その後、毎分0.1総容積の流量に設定された高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)ポンプによって、12総容積の乾燥1-メトキシ-2-プロパノールをカラムを通して流すことによって、DOWEX(商標)MARA THON A(The Dow Chemical Company)陰イオン交換樹脂を脱水する。カラムを40の温度に設定したカラムオープン内に定置し、カラムから毎分0.1総容積の速度で1-メトキシ-2-プロパノールを溶出剤としてポンピングすることを継続する。HPLCポンプを使用して、1.0mlの矩形パルスのカラム上に直

接添加し、手動注入弁 (Rheodyne manual injector, RH-7725I) によって酢酸エチルをカラムに添加する。一定の時間間隔で、カラムから流出液を収集し、ガスクロマトグラフィー-炎イオン化検出 (GC-FID) によって分析する。

【0067】

比較実施例 B (比較 Ex. B)

比較 Ex. B は、Ex. 2 のエステル交換反応を反復するが、バッチ構成において行われる。3 分子ふるいで乾燥させることによって、1-メトキシ-2-プロパノールを調製する。湿潤した吸着剤をガラスカラム (内径 1.5 cm かつ長さ 22.6 cm) 内に充填し、その後、毎分 0.0675 総容積の流量に設定された HPLC ポンプによって、8.0 総容積の乾燥 1-メトキシ-2-プロパノールをカラムを通して流すことによって、DOWEX (商標) MARATHON A (The Dow Chemical Company) 陰イオン交換樹脂を脱水する。脱水された樹脂 (8.75 g) を除去し、それを 1-メトキシ-2-プロパノール (100 mL) とともに、生成物のいかなる損失も防止するためのコイル凝縮器を装着した 500 mL の容量の 4 口球状ガラスフラスコ内に充填する。水浴内で、PID 温度制御器によって温度を ± 0.1 K 以内に制御し、フラスコにオーバーヘッド攪拌機を装備する。成分を混合し、温度設定点を設定して、フラスコ内で 40 の内部温度を維持する。混合物が所望の温度に到達した後、余熱した酢酸エチル (100 mL) をフラスコに添加する。0.1 mL の試料を定期的に取り得し、GC-FID によって分析する。

【0068】

表 1 は、Ex. 2 で、酢酸エチルの転化が、反応生成物に基づいて (台形法則を使用する計算により推定) 約 78.7 重量パーセント (重量%) の転化を達成するための平衡制限を超過したことを図示する。これは、比較実施例 B のバッチ実験からの有意な改良であり、図 3 は、酢酸エチルの 30.3 重量% (反応生成物に基づく) のみが 40 分後に転化したことを図示する。この結果は、エステル交換反応の反応平衡を達成することによるものであると考えられる。

【0069】

【表 1】

表1

注入された EtAc の容積 (mL)	注入された EtAc の量 (mol)	収集された EtAc の量 (mol)	反応した EtAc の量 (mol)	形成された PMA (mol)	形成された PMA 対反応した EtAc の比	EtAc の転化 (重量%)
1.00	0.0102	0.00217	0.00080	0.00864	1.079	78.7

本出願は、具体的には下記項目に記載の発明を提供する。

[1] 第 1 の受容体生成物 (FAP) 及び第 2 の供与体共生成物 (SDCP) を形成するための、第 1 の有機供与体反応物 (FODR) の第 2 の有機受容体反応物 (SOAR) との平衡制限反応のためのプロセスであって、前記平衡制限反応が、所定の温度の平衡転化値 (X_e) を有する可逆反応であり、前記プロセスが、

前記 FODR 及び前記 SOAR を反応クロマトグラフィーユニット (RCU) に供給して、反応混合物を調製する工程であって、前記 FODR が、前記平衡制限反応には前記 SOAR と比較して化学量論的不足にあり、前記 RCU が、前記 FAP を前記 SDCP から分離するための分離媒体を有する、調製することと、

前記所定の温度で、前記 RCU 内で前記 SOAR と比較して前記化学量論的不足にある前記 FODR を反応させて、前記平衡制限反応によって前記 FAP 及び前記 SDCP を含む生成物混合物を形成することと、

前記分離媒体で、前記生成物混合物を、前記 FAP を含むラフィネートと前記 SDCP

を含有する抽出物に分離することであって、前記生成物混合物を分離することが、前記所定の温度の前記平衡転化値より大きい前記平衡制限反応の転化値を生成する、分離することと、を含む、前記プロセス。

[2] 前記SOARが、前記ラフィネート及び前記抽出物の両方において溶出剤として作用する、[1]に記載の前記プロセス。

[3] 前記ラフィネートが、前記SOAR、残留未反応FODR、及び前記FAPを含み、前記プロセスが、

前記ラフィネートを、FAP生成物画分と再利用画分に分離することであって、前記再利用画分が、前記SOAR、残留未反応FODR、及び前記FAP画分を含有する、分離することと、

前記再利用画分を前記RCUに戻すことと、を更に含む、[2]に記載の前記プロセス。

[4] 前記抽出物が、前記SOAR及び前記SDCPを含み、前記プロセスが、

前記抽出物を、少なくとも1つのSOAR画分と少なくとも1つのSDCP画分に分離することと、

前記SOAR画分を前記RCUに戻すことと、を更に含む、[2]に記載の前記プロセス

[5] 前記SOARと比較して前記化学量論的不足にある前記FODRを反応させることが、70パーセント(%)~99%の前記FODRのワンパス転化を提供する、[1]~[4]のいずれか一項に記載の前記プロセス。

[6] 前記RCUが、前記平衡制限反応の触媒及び前記ラフィネートと前記抽出物の分離の両方を行うために、強酸性イオン交換樹脂を含む、[1]~[5]のいずれか一項に記載の前記プロセス。

[7] 前記強酸性イオン交換樹脂が、スルホン化イオン交換樹脂である、[6]に記載の前記プロセス。

[8] 前記RCUが、前記平衡制限反応の触媒及び前記ラフィネートと前記抽出物の分離の両方を行うために、強塩基性陰イオン交換樹脂を含む、[1]~[7]のいずれか一項に記載の前記プロセス。

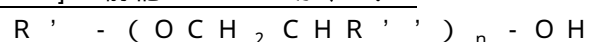
[9] 前記強塩基性陰イオン交換樹脂が、四級アンモニウム官能基を有するコポリマーマトリックスである、[8]に記載の前記プロセス。

[10] 前記FODRが、酢酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、アジピン酸塩、グリコールエーテルのエステル、またはこれらの組み合わせからなる群から選択されるエステルである、[1]~[9]のいずれか一項に記載の前記プロセス。

[11] 前記SOARが、前記平衡制限反応中に前記酢酸塩と反応して有機酢酸塩(OA)及びアルコール共生成物(AC)を形成するヒドロキシ含有有機化合物(HCOC)であり、前記酢酸塩が、前記平衡制限反応のための触媒及び前記OAと前記ACを分離するための前記分離媒体を含有する前記RCU内で反応するには前記HCOCと比較して前記化学量論的不足にあり、前記分離媒体で分離された前記ラフィネートが少なくとも前記OAを含有し、前記分離媒体で分離された前記抽出物が少なくとも前記ACを含有する、[1]~[10]のいずれか一項に記載の前記プロセス。

[12] 前記酢酸塩が、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、またはこれらの組み合わせからなる群から選択される、[10]に記載の前記プロセス。

[13] 前記SOARが、式：



を有するグリコールエーテル(GE)であり、

式中、R'が、1~8個の炭素原子を有するアルキル基または6~11個の炭素原子を有するアリール基であり、R''が、水素、メチル、またはエチルであり、nが、1~4の整数である、[1]~[12]のいずれか一項に記載の前記プロセス。

[14] 前記FODRが酢酸エチルである、[12]または[13]に記載の前記プロセス。

[15] 前記平衡制限反応がエステル交換反応である、[1]~[14]のいずれか一項に記載の前記プロセス。

[1 6] 前記平衡制限反応がアミノ基転移反応である、[1] ~ [9] のいずれか一項に記載の前記プロセス。

[1 7] 前記平衡制限反応がアミド基転移反応である、[1] ~ [9] のいずれか一項に記載の前記プロセス。

[1 8] 前記 R C U が疑似移動床式ユニットである、[1] ~ [1 7] のいずれか一項に記載の前記プロセス。