

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 798**

51 Int. Cl.:

C07D 307/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2012 PCT/US2012/052600**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013 WO13033058**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2012 E 12826879 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 2750789**

54 Título: **Proceso de oxidación con nebulización para producción de ácido 2,5-furanodicarboxílico a partir de hidroximetilfurfural**

30 Prioridad:

31.08.2011 US 201161529425 P

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

15.11.2018

73 Titular/es:

**ARCHER DANIELS MIDLAND COMPANY (50.0%)
4666 Faries Parkway
Decatur, IL 62526, US y
THE UNIVERSITY OF KANSAS (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ZUO, XIAOBIN;
SUBRAMANIAM, BALA;
BUSCH, DARYLE y
VENKITASUBRAMANIAM, PADMESH**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 689 798 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).

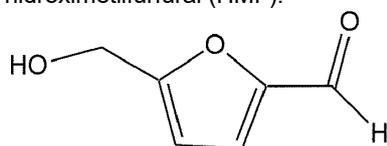
DESCRIPCIÓN

Proceso de oxidación con nebulización para producción de ácido 2,5-furanodicarboxílico a partir de hidroximetilfurfural.

5 **ANTECEDENTES**

El uso de productos naturales como materias primas para la fabricación de diversos productos químicos y combustibles en gran escala que se fabrican actualmente a partir de materias primas basadas en petróleo o combustibles fósiles, o para la fabricación de equivalentes basados en biomasa o análogos de los mismos, se ha convertido en un área de importancia creciente. Por ejemplo, se han realizado una gran cantidad de investigaciones acerca de la conversión de productos naturales en combustibles, como producto de limpieza y, ciertamente, como alternativa más sostenible a las fuentes de energía basadas en combustibles fósiles.

Materias primas agrícolas tales como almidón, celulosa, sacarosa o inulina son materiales de partida económicos y renovables para la fabricación de hexosas, tales como glucosa y fructosa. A su vez, se ha apreciado desde hace mucho tiempo que la glucosa y otras hexosas, en particular la fructosa, pueden convertirse en otros materiales útiles, tales como 2-hidroximetil-5-furfuraldehído, conocido también como 5-hidroximetilfurfural o simplemente hidroximetilfurfural (HMF):



20 Hidroximetilfurfural

La enorme abundancia de carbohidratos de la biomasa disponibles proporciona una base potente de recursos renovables para el desarrollo de productos químicos comerciales y combustibles basados en HMF. Por ejemplo, la Patente US No. 7, 385, 081, expedida en junio de 2008 a Gong, estima, por ejemplo, que de los aproximadamente 200.000 millones de toneladas de biomasa producidos anualmente, el 95% se encontraba en forma de carbohidratos, y sólo 3 a 4% de los carbohidratos totales se utilizaban entonces para alimentos y otros propósitos.

Teniendo en cuenta este hecho, y debido a las varias funcionalidades de HMF, se ha propuesto que el HMF que puede obtenerse así a partir de hexosas tales como fructosa y glucosa, podría utilizarse para producir una amplia gama de productos derivados de recursos renovables, tales como polímeros, disolventes, surfactantes, productos farmacéuticos, y agentes fitoprotectores. A este respecto, HMF ha sido propuesto, como materia prima o compuesto intermedio, en la síntesis de una gran diversidad de compuestos, tales como dialcoholes furfurílicos, dialdehídos, ésteres, éteres, haluros y ácidos carboxílicos.

Cierto número de los productos descritos en la bibliografía se derivan de la oxidación de HMF. Se incluyen ácido hidroximetilfuranocarboxílico (HmFCA), ácido formilfuranocarboxílico (FFCA), ácido 2,5-furanodicarboxílico (FDCA, conocido también como ácido deshídroxímico), y diformilfuranano (DFF). De éstos, FDCA ha sido descrito como un sustituto renovable basado en biomasa en la producción de poliésteres polímeros fabricados en multimegatonnes tales como poli(tereftalato de etileno) o poli(tereftalato de butileno). Derivados tales como FDCA pueden producirse a partir de 2,5-dihidroximetilfuranano y 2,5-bis(hidroximetil)tetrahidrofuranano y utilizarse para fabricar poliésteres polímeros. Ésteres de FDCA han sido evaluados también recientemente como sustitutos de plastificantes de ftalato para PVC, véanse, por ejemplo, WO2011/023491A1 y WO2011/023590A1, asignados ambos a Evonik Oxeno GmbH, así como R. D. Sanderson et al., Journal of Appl. Pol. Sci. 1994, vol. 53, pp. 1785-1793.

Si bien FDCA y sus derivados han atraído recientemente un gran interés comercial, siendo identificado FDCA, por ejemplo, por el Departamento de Energía de los Estados Unidos en un estudio de 2004 como uno de los 12 productos químicos prioritarios para el establecimiento de la industria química "verde" del futuro, el potencial de FDCA (debido a su semejanza estructural con el ácido tereftálico) para ser utilizado en la fabricación de poliésteres fue reconocido al menos tan pronto como en 1946, véase GB 621,971, otorgado a Drewitt et al, "Improvements in Polymer".

Lamentablemente, si bien HMF y sus derivados basados en oxidación tales como FDCA han sido así considerados desde hace largo tiempo como materias primas basadas en biomasa, compuestos intermedios y productos finales prometedores para una diversidad de aplicaciones, los procesos viables en escala comercial han resultado elusivos. Se conocen desde hace largo tiempo métodos de deshidratación basados en ácidos para fabricación de HMF, utilizándose al menos desde 1895 para preparar HMF a partir de levulosa (Dull, Chem. Ztg., 19, 216) y de sacarosa (Kiermayer, Chem. Ztg., 19, 1003). Sin embargo, estas síntesis iniciales no eran métodos prácticos para producir HMF debido a la baja conversión del material de partida en producto. Se han utilizado ácidos inorgánicos baratos tales como H₂SO₄, H₃PO₄, y HCl, pero éstos se utilizan en solución y son difíciles de reciclar. A fin de evitar los problemas de regeneración y eliminación, se han utilizado también catalizadores de ácidos sulfónicos sólidos. Las resinas de ácidos sólidas no han resultado totalmente satisfactorias como alternativas, sin embargo, debido a la formación de polímeros de humina desactivadores en la superficie de las resinas. Otros métodos adicionales catalizados por ácidos para la

formación de HMF a partir de carbohidratos hexosa se describen en Zhao et al., Science, 15 de junio, 2007, No. 316, pp. 1597-1600 y en Bicker et al., Green Chemistry, 2003, no. 5, pp. 280-284. En Zhao et al., las hexosas se tratan con una sal metálica tal como cloruro de cromo (II) en presencia de un líquido iónico, a 100 grados Celsius durante 3 h, dando como resultado un rendimiento de HMF de 70%, mientras que en Bicker et al., los azúcares se someten a deshidrociclación para dar HMF con una selectividad comunicada próxima a 70% por la acción de acetona sub-
5 super-crítica y un catalizador de ácido sulfúrico.

En los métodos de deshidratación basados en ácidos, se presentan complicaciones adicionales debido a la rehidratación de HMF, que da lugar a subproductos tales como ácidos levulínico y fórmico. Otra reacción secundaria indeseada incluye la polimerización de HMF y/o fructosa que da como resultado polímeros de humina, que son productos residuales sólidos y actúan como venenos del catalizador cuando se emplean catalizadores de resinas ácidas sólidas, como acaba de mencionarse. Pueden presentarse complicaciones adicionales como resultado de la selección del disolvente. El agua está disponible fácilmente y disuelve la fructosa, pero lamentablemente la baja selectividad y la formación de polímeros y humina aumenta en condiciones acuosas.
10

Teniendo en cuenta estas dificultades y considerando adicionalmente los esfuerzos previos hacia un proceso comercialmente viable para fabricación de HMF, Sanborn et al. en la Solicitud de Patente US Publicada 2009/0156841A1 (Sanborn et al) describen un método para producir HMF "sustancialmente puro" por calentamiento de un material de partida de carbohidrato (preferiblemente fructosa) en un disolvente en una columna, haciendo fluir continuamente el carbohidrato calentado y el disolvente a través de un catalizador en fase sólida (preferiblemente una resina de intercambio iónico ácida) y utilizando las diferencias en las velocidades de elución de HMF y los otros constituyentes de la mezcla de productos para recuperar un producto HMF "sustancialmente puro", donde "sustancialmente puro" se describe como significativo de una pureza de aproximadamente 70% o mayor, opcionalmente del orden de 80% o mayor, o aproximadamente 90% o mayor. Un método alternativo para la producción de ésteres de HMF lleva a cabo la conversión en presencia de un ácido orgánico, que puede servir también como el disolvente. Se menciona en particular el ácido acético como disolvente para la fructosa. Se consigna que el producto HMF acetilado resultante es "más estable" que HMF, debido a que se expone que el HMF se descompone por calentamiento y da lugar a subproductos "que no se aíslan o eliminan fácilmente", página 4, párrafo 0048.
15

Adicionalmente, se dice que el HMF acetilado se recupera más fácilmente por destilación o por extracción, aunque se describen también filtración, evaporación y combinaciones de métodos para el aislamiento de los ésteres de HMF (página 2, párrafo 0017). El producto, éster de HMF que puede incluir algo de HMF residual, puede mezclarse luego en una realización con ácido orgánico, acetato de cobalto, acetato de manganeso y bromuro de sodio y oxidarse a FDCA en presencia de oxígeno y a temperaturas y presiones elevadas. En los ejemplos, se utiliza un reactor Parr para realizar la oxidación.
20

Quienes estén familiarizados con la fabricación de ácido tereftálico apreciarán el hecho de que se demostraba así que el mismo sistema catalítico Co/Mn/Br utilizado convencionalmente en el Proceso de Mediados de Siglo, para oxidación en fase líquida de para-xileno a ácido tereftálico, es útil en la oxidación de los ésteres de HMF y HMF residual a FDCA análogo a los TPA basados en biomasa. La capacidad de fuente y utilización, para la conversión de materiales basados en biomasa, del mismo catalizador empleado predominantemente en el procesamiento de materiales derivados de petróleo es una particularidad valiosa y deseable.
25

El documento WO2011/043661 publicado muy recientemente (en lo sucesivo, "WO'661") describe los esfuerzos continuados para producir comercialmente FDCA a partir de carbohidratos tales como fructosa y glucosa pasando por HMF y derivados de HMF como compuestos intermedios. Después de resumir su punto de vista o interpretación de los métodos publicados anteriormente para la oxidación de HMF a FDCA en un medio acuoso que utilizan un catalizador del grupo del platino o implican la oxidación de HMF sobre un catalizador basado en oro, los inventores en WO'661 sostienen que Sanborn et al. fallaban en realidad en cuanto a la producción de FDCA a partir del éster 5-(acetoximetil)furfural (AMF) formado por la reacción de HMF con el ácido acético empleado como disolvente. "Sorprendentemente", los inventores en WO'661 encuentran que cuando se utiliza un catalizador de oxidación basado en cobalto y manganeso y que contiene un bromuro, diversos materiales basados en furano con inclusión de 5-(acetoximetil)furfural y otros derivados de HMF tipo éster pueden proporcionar FDCA con "rendimientos elevados" con tal de emplear temperaturas de reacción mayores que 140°C.
30

Los ésteres de HMF empleados como materias primas comunes a Sanborn et al. y WO'661 se indican en WO'661 como procedentes de métodos conocidos, en los cuales una fuente de carbohidratos se convierte en presencia de un ácido alquil-carboxílico en productos que comprenden un éster de HMF y opcionalmente HMF. Se aísla luego de los productos un éster de HMF y opcionalmente el HMF de alimentación para oxidación subsiguiente a las temperaturas mayores que 140° Fahrenheit, supuestas como críticas. Si bien se contemplan generalmente procesos por lotes, semi-continuos y continuos, se indica como preferida "la operación en la modalidad por lotes con aumento de temperatura en tiempos específicos, aumento de presión en tiempos específicos, variación de la concentración de catalizador al comienzo de la reacción, y variación de la composición del catalizador durante la reacción" (página 4, líneas 28-32). Y, si bien se considera expresamente que la presión en el proceso de oxidación de WO'661 es dependiente de la presión del disolvente, página 4, última línea a página 5, línea 1, la preferencia es que la presión debería ser tal que el disolvente se encuentre "principalmente en la fase líquida", página 5, línea 2.
35

SUMARIO DE LA INVENCION

En contraste, la presente invención, en un aspecto, se refiere a un proceso para realización de una oxidación de una alimentación nebulizable que comprende una combinación catalíticamente eficaz de componentes cobalto, manganeso y bromuro con un sustrato furánico a oxidar, en el cual la alimentación se nebuliza en un reactor, se combina y se hace reaccionar con un oxidante en el mismo. Adicionalmente, el aumento exotérmico de temperatura en el reactor se limita al menos en parte por selección y control de la presión en el reactor. Particularmente, la presente invención está dirigida a un proceso para realización de una oxidación sobre una alimentación nebulizable que incluye un producto de deshidratación en medio ácido bruto de una hexosa natural como sustrato furánico a oxidar y una combinación catalíticamente eficaz de componentes cobalto, manganeso, y bromuro para catalizar la oxidación del sustrato furánico, que comprende los pasos de:

deshidratar en medio ácido la hexosa natural para proporcionar un producto de deshidratación bruto que comprende 5-hidroximetilfurfural y huminas como sustrato furánico a oxidar, incorporando directamente el producto de deshidratación bruto en la alimentación nebulizable que nebuliza la alimentación en una vasija de reacción;

suministrar oxígeno o un gas que contiene oxígeno como oxidante a la vasija de reacción; hacer reaccionar el sustrato furánico y el oxidante en presencia de los componentes cobalto, manganeso y bromuro para formar ácido 2,5-furanodicarboxílico;

recuperar ácido 2,5-furanodicarboxílico de la vasija de reacción; y limitar el aumento exotérmico de temperatura debido a la reacción, por selección y control de la presión de operación en la vasija de reacción.

Preferiblemente, la presión en el reactor se selecciona y se controla de tal manera que el punto de ebullición del líquido presente en el reactor a medida que progresa la oxidación fuertemente exotérmica (punto de ebullición que variará por supuesto basado en la presión que actúa sobre el líquido) es sólo de 10 a 30°C más alto que la temperatura al comienzo de la oxidación. Por selección y control de la presión de tal manera que el punto de ebullición de un líquido no sobrepase significativamente la temperatura al comienzo de la oxidación, una parte del calor generado por el proceso de oxidación se justifica en la vaporización del líquido, y por tanto puede limitarse el aumento exotérmico de temperatura en el reactor. Se apreciará que, al limitar el aumento exotérmico de temperatura, las pérdidas de rendimiento debidas a los subproductos y productos de degradación de temperatura más alta, así como las debidas al consumo de disolvente, pueden reducirse correspondientemente.

En el proceso de HMF a FDCA, convenientemente, el mismo ácido acético disolvente/portador utilizado para el HMF y el catalizador Co/Mn/Br en la referencia WO'661, en Sanborn et al., y en la referencia de Partenheimer (Adv. Synth. Catal. 2001, vol. 343, pp. 102-111) y Grushin (WO 01/72732) descrita en los antecedentes de WO'661 puede servir como el líquido, teniendo un punto de ebullición a presiones moderadas que corresponde estrechamente a las temperaturas de oxidación deseadas típicamente. La vaporización del ácido acético en este caso ofrece también una ventaja adicional. Mientras que los diversos componentes de la alimentación y mientras que los compuestos intermedios en la conversión de HMF en su derivado oxidado FDCA se mantienen solubles en el ácido acético, el FDCA es mínimamente soluble en ácido acético y por tanto puede precipitar (sea en el propio reactor y/o después del enfriamiento de la mezcla de reacción que sale del reactor) y recuperarse como un producto sólido sustancialmente puro.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una mejora fundamental en la oxidación de un sustrato furánico basado en biomasa para producir FDCA como ha sido abordado de diversas maneras en el pasado por Sanborn et al., por WO'661, por las referencias de Partenheimer y Grushin, así como por WO2010/132740 otorgado a Sanborn. Como se ha expuesto anteriormente, la tendencia de HMF a autopolimerizarse y degradarse en ambientes ácidos y a temperaturas elevadas ha conducido a esfuerzos en los últimos años para derivatizar HMF en un compuesto intermedio más estable que pueda oxidarse todavía para producir FDCA. En este segundo aspecto, se proporciona un proceso para fabricar FDCA a partir de fructosa, glucosa o una combinación de ambas, basado en el descubrimiento de que en el contexto del proceso de oxidación con nebulización de inventiva utilizando un catalizador de oxidación Co/Mn/Br del tipo del Proceso de Mediados de Siglo, la mezcla de productos de deshidratación brutos resultante de una deshidratación convencional con ácido del carbohidrato puede solubilizarse directamente en el disolvente, nebulizarse en el reactor y oxidarse con recuperación subsiguiente del producto FDCA con un rendimiento inesperadamente alto. No se quiere aislamiento ni purificación alguna del HMF, y no es necesaria derivatización alguna del HMF (aunque la presente invención se extiende a tales derivados de HMF como sustratos furánicos que pueden oxidarse). De hecho, el uso de un producto de deshidratación bruto (HMF bruto) puede proporcionar más de 100% de rendimiento de FDCA basado en el contenido de HMF de la alimentación que entra en el proceso de oxidación.

DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

La Figura 1 es un diagrama esquemático de una realización ilustrativa de un sistema de la reacción de oxidación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE CIERTAS REALIZACIONES

La presente invención puede comprenderse más completamente por descripción de ciertas realizaciones con mayor detalle. Estas realizaciones no deben considerarse como limitantes del alcance y amplitud de la presente invención como se define más particularmente en las reivindicaciones que siguen, sino que son ilustrativas de los principios que subyacen en la invención y demuestran diversas maneras y opciones del modo en que pueden aplicarse dichos principios en la realización de la invención.

Una materialización de un proceso para realización de una oxidación de una alimentación nebulizable que comprende una combinación catalíticamente eficaz de componentes cobalto, manganeso y bromuro con un sustrato furánico a oxidar, implica nebulizar la alimentación en un reactor y combinar y hacer reaccionar el sustrato furánico contenido en la alimentación con un oxidante (tal como un gas oxidante), mientras se gestiona y se limita el aumento exotérmico de temperatura en el reactor por selección y control de la presión en el mismo.

Si bien pueden contemplarse una diversidad de sustratos furánicos para la oxidación conforme al proceso descrito, los sustratos furánicos se derivan preferiblemente en su totalidad o en una parte significativa de recursos renovables y que pueden considerarse como "basados en biomasa" o "bioderivados". Estos términos pueden utilizarse en la presente memoria idénticamente para hacer referencia a materiales cuyo contenido de carbono se determina por ASTM D 6866, en su totalidad o en una parte significativa (por ejemplo, al menos aproximadamente 20% o más), que se derivan de o están basados en productos biológicos o materiales agrícolas renovables (que incluyen, pero sin carácter limitante, materiales vegetales, animales y marinos) o materiales de bosque. A este respecto, el método ASTM D 6866, similar a la datación de carbono radiactivo, compara la cantidad de un isótopo de carbono en desintegración que queda en una muestra con la cantidad que existiría en la misma muestra si ésta estuviera constituida por materiales cultivados recientemente en su totalidad. El porcentaje se conoce como el contenido basado en biomasa del producto. Las muestras se queman en un tubo de muestras de cuarzo y los productos gaseosos de la combustión se transfieren a un tubo de borosilicato con sellado de rotura. En un método, se utiliza centelleo de líquido para contar las cantidades relativas de isótopos de carbono en el dióxido de carbono contenido en los productos gaseosos de la combustión. En un segundo método, las ratios de isótopos $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ y $^{14}\text{C}/^{12}\text{C}$ se cuentan (^{14}C) y se miden ($^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$) utilizando espectrometría de masas con acelerador. Un porcentaje cero de ^{14}C indica la falta absoluta de átomos ^{14}C en un material, indicando así una fuente de carbono fósil (por ejemplo, basada en petróleo). Un porcentaje 100 de ^{14}C , después de corrección por la inyección de ^{14}C en la atmósfera por las bombas post-1950, indica una fuente de carbono moderna. ASTM D 6866 distingue eficazmente entre materiales basados en biomasa y materiales derivados de petróleo en parte porque el fraccionamiento de isótopos debido a procesos fisiológicos, tales como, por ejemplo, el transporte de dióxido de carbono en las plantas durante la fotosíntesis, conduce a ratios específicas de isótopos en los compuestos naturales o basados en biomasa. En contraste, la ratio de isótopos de carbono $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ del petróleo y los productos derivados de petróleo es diferente de las ratios de isótopos en los compuestos naturales o bioderivados debido a los diferentes procesos químicos y el fraccionamiento de los isótopos durante la generación del petróleo. Además, la desintegración radiactiva del radioisótopo inestable de carbono ^{14}C conduce a ratios de isótopos diferentes en los productos basados en biomasa comparados con los productos de petróleo.

Más particularmente, sustratos furánicos preferidos para el proceso descrito son aquéllos que pueden derivarse de carbohidratos fácilmente disponibles a partir de materias primas agrícolas tales como almidón, celulosa, sacarosa o inulina, especialmente fructosa, glucosa o una combinación de fructosa y glucosa, aunque por regla general puede utilizarse cualquiera de tales fuentes de carbohidratos. Ejemplos de fuentes de carbohidratos adecuadas que pueden utilizarse para proporcionar los sustratos furánicos de interés incluyen, pero sin carácter limitante, jarabe de fructosa, fructosa cristalina, y corrientes de proceso procedentes de la cristalización de la fructosa. Fuentes de carbohidrato mixtas adecuadas pueden comprender cualquier fuente de carbohidratos industrialmente conveniente, tal como jarabe de maíz. Otras fuentes mixtas de carbohidratos incluyen, pero sin carácter limitante, hexosas, jarabe de fructosa, fructosa cristalina, jarabe de maíz rico en fructosa, fructosa bruta, fructosa purificada, compuestos intermedios y subproductos de refinería de jarabe de maíz rico en fructosa, corrientes de proceso de la cristalización de fructosa o glucosa o xilosa, y melazas, tales como melazas de soja resultantes de la producción de concentrado de proteínas de soja, o una mezcla de las mismas.

De interés especial son los sustratos furánicos de este carácter derivado de carbohidratos naturales, que pueden oxidarse por nebulización en presencia de un catalizador de oxidación homogéneo contenido en una alimentación nebulizable que incluye el sustrato furánico, para proporcionar productos de interés comercial tales como ácido 2,5-furanodicarboxílico (FDCA). En WO'661, por ejemplo, se identifican una diversidad de sustratos furánicos que pueden oxidarse en presencia de catalizadores mixtos de bromuro metálico, tales como catalizadores Co/Mn/Br, para proporcionar FDCA - citándose 5-hidroximetilfurfural (HMF), ésteres de HMF, 5-metilfurfural, 5-(clorometil)furfural, ácido 5-metilfuroico, ácido 5-(clorometil)furoico y 2,5-dimetilfuroano (así como mezclas de cualquiera de éstos).

Muy preferiblemente, sin embargo, los sustratos furánicos que se alimentan al proceso son simplemente aquéllos que se forman por una reacción de deshidratación catalizada por ácidos a partir de fructosa, glucosa o una combinación de éstas conforme a los diversos métodos bien conocidos de este tipo, que comprenden principalmente HMF y los ésteres de HMF formados con un ácido orgánico o una sal de ácido orgánico.

Como se ha indicado anteriormente, uno de tales ácidos orgánicos, el ácido acético, se ha encontrado especialmente útil como disolvente para la oxidación subsiguiente catalizada por Co/Mn/Br de HMF y ésteres de HMF, tales como el

éster 5-(acetoximetil)furfural (AcHMF) de HMF y ácido acético. El ácido acético, como se indica en la referencia WO'661, se regenera útilmente a partir de AcHMF por el paso de oxidación, y es un buen disolvente para el HMF y sus derivados, pero no es un buen disolvente para FDCA - simplificando sustancialmente la separación y recuperación de un producto sólido FDCA sustancialmente puro. Adicionalmente, como ha sido indicado por Sanborn et al., AcHMF y HMF pueden oxidarse juntos para dar el producto FDCA simple con rendimientos razonables. En el contexto de la presente invención, el ácido acético tiene además la propiedad ventajosa añadida de tener un punto de ebullición a presiones razonables que está dentro del intervalo deseado de 10° a 30°C por encima del intervalo de temperatura preferido para realización de la oxidación catalizada por Co/Mn/Br del HMF y los ésteres de HMF a FDCA, con lo que por selección de una presión de operación y controlando también la presión del sistema para mantener el punto de ebullición del disolvente ácido acético en este intervalo, puede proporcionarse un sumidero de calor evaporativo en el sistema de reacción para limitar el aumento exotérmico de calor que se produce a medida que se oxidan el HMF y los ésteres de HMF. Las pérdidas de rendimiento de sustrato en subproductos relacionadas con la temperatura y las pérdidas de disolvente por consumo pueden limitarse de acuerdo con ello por este medio y por optimización ulterior de la composición del catalizador, la concentración de agua y los modos de adición del sustrato (como se demuestra más adelante).

Dada la utilidad del ácido acético para el paso de oxidación subsiguiente, la deshidratación en medio ácido de los carbohidratos podría realizarse simplemente, en una materialización, por el uso de ácido acético en una forma concentrada, preferiblemente muy concentrada, una temperatura elevada consistente con un precalentamiento a las temperaturas de oxidación utilizadas después de ello y un tiempo de residencia suficiente en un primer reactor de deshidratación para convertir sustancialmente por completo la totalidad de los carbohidratos antes que la mezcla de productos de deshidratación brutos pudiera combinarse con los componentes del catalizador Co/Mn/Br y convertirse en una composición de alimentación nebulizable. Alternativamente, podría utilizarse también un catalizador ácido en fase sólida en el primer reactor de deshidratación para favorecer la conversión de los carbohidratos en una alimentación en la cual la mezcla de productos de deshidratación brutos de un primer reactor se transforma en una alimentación nebulizable para un reactor de oxidación con nebulización subsiguiente. Se apreciará que otros ácidos orgánicos e incluso los ácidos inorgánicos fuertes que se han utilizado tradicionalmente para la fabricación de HMF a partir de fructosa, por ejemplo, podrían utilizarse igualmente para la deshidratación, de tal modo que se contempla generalmente cualquier ácido o combinación de ácidos, con tal que el paso de oxidación que tiene lugar posteriormente no se vea afectado desfavorablemente por la selección - por ejemplo, por desactivación del catalizador Co/Mn/Br u otros efectos. Sin embargo, se espera que un enfoque útil podría ser utilizar una solución concentrada de ácido acético y un catalizador ácido sólido en el primer reactor para realizar el paso de deshidratación.

Por ejemplo, puede idearse un proceso continuo en el cual se suministra una mezcla fructosa/ácido acético a una vasija de reacción que contiene un catalizador ácido sólido a 150°C. La fructosa se deshidrata a HMF y el HMF se convierte sustancialmente por completo en el éster AcHMF con exceso de ácido acético, y a continuación la mezcla de deshidratación bruta se convierte en una alimentación nebulizable con el catalizador Co/Mn/Br en una vasija subsiguiente. La alimentación nebulizable resultante se suministra luego continuamente al segundo paso, el paso de oxidación. El ácido acético debería ser con preferencia de suficiente concentración a fin de que, dada la cantidad de agua producida en el paso de deshidratación, la mezcla de productos de deshidratación bruta contenga no más de 10% en peso de agua y preferiblemente contenga no más de 7% en peso de agua.

Los catalizadores ácidos en fase sólida útiles para el paso de deshidratación en un escenario de este tipo incluyen resinas ácidas tales como Amberlyst 35, Amberlyst 15, Amberlyst 36, Amberlyst 70, Amberlyst 131 (Rohm and Haas); Lewatit S2328, Lewatit K2431, Lewatit S2568, Lewatit K2629 (Bayer Company); y Dianion SK104, PK228, RCP160, Relite RAD/F (Mitsubishi Chemical America, Inc.). Otros catalizadores en fase sólida tales como arcillas y zeolitas tales como CBV 3024 y CBV 5534G (Zeolyst International), T-2665, T-4480 (United Catalysis, Inc), LZY 64 (Union Carbide), H-ZSM-5 (PQ Corporation) pueden ser también útiles, junto con zirconia sulfonada, o una resina de tetrafluoroetileno sulfonado Nafion. Las resinas ácidas tales como Amberlyst 35 son catiónicas, mientras que catalizadores tales como zeolita, alúmina, y arcilla son partículas porosas que atrapan las moléculas pequeñas. Dado que el paso de deshidratación producirá agua, se prefiere una resina de intercambio de cationes que tenga un contenido de agua reducido para realizar el paso de deshidratación. Cierta número de catalizadores en fase sólida disponibles comercialmente, tales como Amberlyst 35 seco, tienen aproximadamente 3% de contenido de agua y se consideran preferibles por esta razón.

La mezcla de productos de deshidratación brutos así generada se lleva luego como parte de una alimentación nebulizable a un proceso de oxidación con nebulización de un tipo descrito en WO2010/111288, otorgado a Subramaniam et al. (WO'288).

En una realización, la alimentación nebulizable - además de contener los ésteres AcHMF y posiblemente algo de HMF residual, pero que sustancialmente no contiene cantidad alguna de carbohidratos sin reaccionar, comprende ácido acético y preferiblemente no más de 10% en peso de agua como se ha descrito arriba, así como un catalizador de oxidación homogéneo disuelto en la alimentación nebulizable. En otras realizaciones, más generalmente, la alimentación nebulizable comprende una o más especies de sustrato furánico a oxidar, un catalizador de oxidación homogéneo, un disolvente para las especies de sustrato furánico y el catalizador de oxidación homogéneo, una cantidad limitada de agua y opcionalmente otros materiales para mejorar las características de nebulización o

procesamiento de la alimentación nebulizable, a fin de proporcionar enfriamiento evaporativo adicional u otros propósitos.

La alimentación nebulizable puede incluir al menos un líquido cuyo punto de ebullición a las presiones de operación normales es de 10 a 30°C mayor que la temperatura a la que se inicia la reacción de oxidación. El líquido en cuestión puede ser, o incluir, el disolvente, u opcionalmente pueden seleccionarse otros líquidos para proporcionar el enfriamiento evaporativo a fin de limitar el aumento exotérmico de temperatura en el reactor a medida que progresa la reacción. Preferiblemente, el ácido acético funciona a la vez como disolvente y como líquido vaporizable para proporcionar enfriamiento evaporativo a medida que progresa la reacción.

Como se describe en la referencia WO'288, el proceso de nebulización está configurado para producir un número elevado de pequeñas gotitas en las cuales el oxígeno (procedente de un gas que contiene oxígeno utilizado como el oxidante) es capaz de permear y reaccionar con los ésteres AchMF contenidos en ellas, funcionando esencialmente las gotitas como micro-reactores y ocurriendo sustancialmente la oxidación del sustrato a FDCA en el interior de las gotitas.

El proceso de oxidación con nebulización se conduce de tal manera que evita la combustión del disolvente en la medida posible, evitando también la formación de subproductos reductores del rendimiento relacionada con la temperatura, en parte por selección y gestión de las "presiones de operación normales" a que acaba de hacerse referencia a fin de limitar el aumento exotérmico de temperatura en el reactor por enfriamiento evaporativo. Preferiblemente, se hace posible un control consistente por enfriamiento evaporativo con respecto al aumento exotérmico de temperatura por mantenimiento de un equilibrio vapor/líquido para el disolvente en el reactor. En la práctica, esto puede hacerse manteniendo un nivel sustancialmente constante de líquido en el reactor, a fin de que la velocidad de evaporación de ácido acético y agua coincida con la velocidad a la que se devuelven al reactor el ácido acético y el vapor de agua condensados. Pueden utilizarse también dispositivos adicionales de eliminación de calor, tales como serpentines de refrigeración internos, y análogos. Preferiblemente, la alimentación nebulizable se nebuliza en un reactor que contiene O₂ en un gas inerte de fondo en la forma de gotitas finas (p.ej., como una neblina). Las gotitas pueden formarse lo más pequeñas posible desde una tobera de nebulización, tal como un nebulizador, generador de neblina, o análogo. Las gotitas más pequeñas que contienen el o los sustratos furánicos a oxidar dan como resultado un área de superficie interfacial incrementada de contacto entre las gotitas líquidas y el O₂ gaseoso. El área de superficie interfacial incrementada puede conducir a velocidades de reacción y calidad de producto mejoradas (p.ej., rendimiento y pureza). Asimismo, las gotitas son suficientemente pequeñas, de tal manera que el O₂ penetra en todo el volumen de las gotitas por difusión y está disponible en cantidades estequiométricas en toda la gotita para que la oxidación selectiva progrese hasta dar el producto deseado. Además, las gotitas más pequeñas se vaporizan más fácilmente para proporcionar enfriamiento evaporativo eficiente de la reacción de oxidación altamente exotérmica. Preferiblemente, la alimentación nebulizable se suministra al reactor en la forma de gotitas que tienen un tamaño medio de gota de 300 µm a 1000 µm, más preferiblemente de 100 µm a 300 µm, y todavía más preferiblemente de 10 a 100 µm.

La Figura 1 muestra un diagrama de una realización del sistema de oxidación ilustrativo 100 que puede incluir una fuente 102 de la alimentación nebulizable, una fuente 104 de oxígeno o un gas que contiene oxígeno (por ejemplo, aire y aire enriquecido en oxígeno), y una fuente 106 de gas diluyente (p.ej., gases nobles, nitrógeno, dióxido de carbono), en comunicación fluida con un reactor 108, tal como por vías de fluido 110. Las vías de fluido 110 están representadas por las tuberías que conectan los diversos componentes unos con otros, tales como, por ejemplo, la fuente de alimentación nebulizable 102 que está acoplada fluidamente a una bomba 114, un separador 118 y un calentador 122, todos ellos antes del paso de la alimentación nebulizable a través de las toberas 128. Las vías de fluido 110 pueden incluir una o más válvulas 112, bombas 114, uniones 116, y separadores 118 para permitir el flujo del fluido a través de las vías de fluido 110. De acuerdo con ello, la disposición puede estar configurada para proporcionar por transferencia selectiva una alimentación nebulizable, oxígeno o gases que contienen oxígeno (prefiriéndose el oxígeno propiamente dicho), y uno o más gases diluyentes al reactor 108 de tal manera que pueda realizarse una reacción de oxidación como se ha descrito.

Adicionalmente, el sistema de oxidación 100 puede incluir un sistema de computación 120 que puede estar acoplado operativamente con cualquiera de los componentes del sistema de oxidación 100. De acuerdo con ello, cada componente, tal como las válvulas 112 y/o las bombas 114 pueden recibir instrucciones del sistema de computación 120 con relación al flujo de fluido a través de las vías de fluido 110. La comunicación general entre el sistema de computación 120 y los componentes del sistema de oxidación 100 se representa por el recuadro de líneas de trazos alrededor del sistema de oxidación 100. El sistema de computación 120 puede ser cualquier tipo de sistema de computación que comprende desde computadoras de tipo personal hasta sistemas de computación en escala industrial. Asimismo, el sistema de computación puede incluir un medio de almacenamiento, tal como una unidad de disco, que puede almacenar instrucciones ejecutables por computadora (p.ej., software) para realización de las reacciones de oxidación y control de los componentes del sistema de oxidación 100.

La vía de fluido 110 que acopla fluidamente la fuente de alimentación nebulizable 102 puede incluir un calentador 122 como se muestra. El calentador 122 puede precalentar la alimentación nebulizable a una temperatura deseada antes de introducir la alimentación en el reactor 108. Como se muestra, la vía de fluido 110 que acopla fluidamente cualquiera

de las fuentes de gas 104, 106 al reactor 108 puede incluir análogamente un calentador 122 para calentar los gases a cierta temperatura antes de introducir éstos en el reactor 108. Cualquiera de los calentadores 122 puede estar acoplado operativamente con el sistema de computación 120 de tal manera que el sistema de computación 120 puede proporcionar instrucciones de operación al calentador 122, y/o el calentador 122 puede devolver datos de operación al sistema de computación 120. Así, los calentadores 122, al igual que cualquiera de los componentes, pueden estar provistos de transmisores/receptores de datos (no representados) y módulos de control (no representados).

Las vías de fluido 110 pueden estar acopladas fluidamente con una o más toberas 128 que están configuradas para nebulizar la alimentación nebulizable (y que incluyen opcionalmente los gases que contienen oxígeno y/o gases diluyentes de 104 y 106, si se emplean toberas 128 para inyectar tanto gases como líquidos o una mezcla de gases y líquidos) en el reactor 108. En cualquiera de tales disposiciones, las toberas 128 pueden estar configuradas para proporcionar gotitas líquidas de la alimentación nebulizable con un tamaño adecuadamente pequeño como se ha descrito arriba, distribuidas a través de una sección transversal del reactor 108. Si bien la Figura 1 representa las toberas 128 apuntadas hacia abajo, las toberas 128 pueden estar situadas de hecho en cualquier orientación y pueden estar configuradas como una pluralidad de toberas 128 en cualquier disposición. Análogamente, las gotitas pueden formarse por otros métodos, por ejemplo, por ultrasonidos para descomponer un chorro de la alimentación nebulizable. Hablando en términos generales, dada la función de las gotitas como microrreactores para la realización del proceso de oxidación, se apreciará que será preferible una distribución más estrecha de los tamaños de gotita por las toberas 128 y a través de una sección transversal del reactor 108 para proporcionar condiciones de reacción consistentes (de un microrreactor a otro), y el tipo, número y orientación y configuración espacial de las toberas 128 vendrán determinados al menos en parte teniendo en cuenta esta consideración.

En una realización, el reactor 108 puede incluir una bandeja 130 que está configurada para recibir el producto de oxidación. A medida que se forma el producto de oxidación, el mismo puede caer de las gotitas, p.ej. por precipitación, y depositarse en la bandeja 130. Asimismo, la bandeja 130 puede ser una malla, un filtro y una membrana o tener orificios que permiten el paso del líquido a su través y retienen el producto de oxidación. Cualquier tipo de bandeja 130 que pueda recoger el producto de oxidación puede estar incluido en el reactor 108. Alternativamente, el producto de oxidación puede retirarse del reactor 108 con el líquido, y separarse posteriormente del mismo.

El reactor 108 puede estar provisto de un controlador de temperatura 124 que está acoplado operativamente con el sistema de computación 120 y puede recibir instrucciones de temperatura del mismo a fin de modificar la temperatura del reactor 108. Como tal, el controlador de temperatura 124 puede incluir componentes de calentamiento y/o enfriamiento, así como componentes de intercambio de calor. El controlador de temperatura 124 puede incluir también termopares para medir la temperatura y puede proporcionar la temperatura de operación del reactor 108 al sistema de computación 120 para análisis.

El reactor 108 puede estar provisto de un controlador de presión 126 que está acoplado operativamente con el sistema de computación 120 y puede recibir instrucciones de presión del mismo a fin de modificar la presión de operación en el reactor 108. Como tal, el controlador de presión 126 puede incluir compresores, bombas, u otros componentes moduladores de la presión. El controlador de presión 126 puede incluir también dispositivos de medida de la presión (no representados) para medir la presión del reactor y puede proporcionar la presión de operación del reactor 108 al sistema de computación 120 para análisis. El control de la presión es proporcionado preferiblemente además por un regulador de contrapresión 136 en la tubería 110 que conduce al separador gas/líquido 134, que funciona como se describe en esta memoria para ayudar a mantener un equilibrio vapor/líquido en el reactor 108 (a fin proporcionar enfriamiento evaporativo como restricción del aumento de temperatura por oxidación en el reactor 108) mediante retirada de líquido del reactor 108 a través de una válvula dosificadora caliente 112 a aproximadamente la misma velocidad de su adición al reactor 108. Adicionalmente, puede emplearse un sistema controlador del nivel de líquido (tal como una fibra óptica acoplada a la válvula micro-dosificadora 112) para mantener el nivel de la fase líquida (y por tanto la retención de fase líquida) constante en el reactor.

Adicionalmente, el sistema de oxidación 100 puede incluir un controlador de flujo másico 132 que está acoplado fluidamente a la fuente de alimentación nebulizable 102 y opcionalmente a una o más de las fuentes de gas en las cuales la alimentación nebulizable se carga con gas (p.ej., oxígeno, gas que contiene oxígeno, gas inerte y/o gas diluyente) antes de ser nebulizado desde las toberas 128. El controlador de flujo másico 132 puede estar configurado de tal manera que el sistema de computación 120 puede modular la cantidad de gas (o gases) cargada en la alimentación nebulizable, la cual puede modular a su vez el tamaño de las gotitas que se nebulizan desde las toberas 128. Así, el controlador de flujo másico 132 puede utilizarse para alimentar un gas energizante en la alimentación nebulizable y luego a través de las toberas 128 para ayudar a la formación de las gotitas pequeñas.

El sistema de oxidación 100 de la Figura 1 puede incluir componentes que están hechos de materiales estándar que se utilizan comúnmente en recipientes de almacenamiento, tanques de almacenamiento, vías de fluido, válvulas, bombas, y componentes electrónicos. Asimismo, el reactor y las toberas pueden estar contruidos a partir de materiales resistentes a la oxidación. Por ejemplo, el reactor puede incluir una vasija de presión de titanio equipada con un calentador, una bomba de solución estándar, y toberas de nebulización cerámicas. Una bomba alternativa de solución para cromatografía líquida de alta presión (HPLC) o una bomba no alternativa de pistón están disponibles

para alimentar la alimentación nebulizable a través de las toberas 128. La alimentación nebulizable (y los diversos gases) pueden precalentarse a la temperatura de reacción por un calentador tubular asociado con el reactor.

5 Asimismo, el reactor puede incluir disolvente líquido en una cantidad predeterminada antes de recibir la alimentación nebulizable y/o los gases. El disolvente líquido puede ser el mismo disolvente que se incluye en la alimentación nebulizable, calentado antes de la introducción de la alimentación nebulizable a la temperatura del punto de ebullición del disolvente o aproximadamente a dicha temperatura a la presión de operación del sistema. La temperatura/presión puede permitir que el disolvente hierva de tal modo que sólo exista vapor de disolvente en el reactor antes de llevar a cabo la reacción de oxidación. Puede permitirse que la cantidad de disolvente que hierve o se vaporiza alcance un estado de equilibrio o saturación de tal modo que el disolvente líquido con la alimentación nebulizable se vea inhibido de vaporizarse a medida que la alimentación se nebuliza en el reactor, excepto en respuesta a la exotermicidad de la reacción de oxidación, y por tanto que el catalizador y los sustratos furánicos contenidos en la alimentación nebulizable no se precipiten en el interior de las gotitas a medida que se evapora el disolvente. Además, la corriente que contiene O₂ que se admite en el reactor puede hacerse borbotear a través de la fase líquida en el fondo del reactor de nebulización, de tal modo que la corriente no sólo sature dicha fase líquida con oxígeno, sino que la corriente propiamente dicha se sature con ácido acético. La corriente de gas saturada con ácido acético asciende a lo largo de la torre y contribuye a reponer el vapor de ácido acético que es retirado continuamente del reactor por la corriente de gas efluente. Es significativa que se mantenga un equilibrio adecuado entre el ácido acético en la fase de nebulización y el existente en la fase vapor a fin de prevenir una evaporación sustancial del ácido acético de entrada en la fase vapor que podía causar la precipitación del catalizador.

El catalizador de oxidación homogéneo incluido en la alimentación nebulizable puede seleccionarse de una diversidad de catalizadores de oxidación, pero preferiblemente es un catalizador basado en cobalto y manganeso y que contiene adecuadamente una fuente de bromo, preferiblemente un bromuro. La fuente de bromo a este respecto puede ser cualquier compuesto que produzca iones bromuro en la alimentación nebulizable, con inclusión de bromuro de hidrógeno, bromuro de sodio, bromo elemental, bromuro de bencilo y tetrabromoetano. Pueden utilizarse sales de bromo, tales como un bromuro de metal alcalino o alcalinotérreo u otro bromuro metálico tal como bromuro de cinc. Preferiblemente, el bromuro se incluye como bromuro de hidrógeno o bromuro de sodio. Se han encontrado útiles todavía otros metales para combinación con Co/Mn/Br, por ejemplo, Zr y/o Ce (véase Partenheimer, *Catalysis Today*, vol. 23, no. 2, pp 69-158 (1995)), y pueden incluirse, asimismo.

Cada uno de los componentes metálicos puede proporcionarse en cualquiera de sus formas iónicas conocidas. Preferiblemente, el metal o metales se encuentran en una forma que es soluble en el disolvente de reacción. Ejemplos de iones de carga opuesta adecuados para cobalto y manganeso incluyen, pero sin carácter limitante, carbonato, acetato, acetato tetrahidratado y haluro, siendo bromuro el haluro preferido. Cuando el disolvente para la alimentación nebulizable es ácido acético, se utilizan convenientemente las formas acetato de Co y Mn.

Para un catalizador Co/Mn/Br en el contexto de la fabricación de FDCA a partir de un producto de deshidratación bruto en medio ácido de fructosa, por ejemplo, en el proceso de oxidación con nebulización de la presente invención, los ratios molares típicas de Co:Mn:Br son aproximadamente 1:1:6, aunque preferiblemente los metales estarán presentes en una ratio molar de 1:1:4 y muy preferiblemente se observará una ratio 1:1:2. La concentración total del catalizador será típicamente del orden de 0,4 a 2,0% en peso de la alimentación nebulizable, aunque preferiblemente será de 0,6 a 1,6% en peso, y especialmente de 0,8 a 1,2% en peso de la alimentación nebulizable.

45 El disolvente para el sistema y el proceso puede ser cualquier disolvente orgánico que pueda disolver tanto el o los sustratos furánicos a oxidar como el catalizador de oxidación que acaba de describirse, aunque con respecto a la limitación del aumento exotérmico de temperatura causado por la oxidación, el disolvente tendrá también preferiblemente un punto de ebullición que es desde aproximadamente 10 a aproximadamente 30° más alto que las temperaturas de reacción deseadas, a las presiones de operación a las que se desearía operar convencionalmente. Disolventes preferidos serán, además, aquéllos en los cuales el producto o productos oxidados deseados tendrán solubilidad limitada, de tal manera que los productos deseados precipiten fácilmente en el interior de las gotitas de la alimentación nebulizable a medida que se forman los productos y se recuperan fácilmente en una forma sólida sustancialmente pura. Disolventes particularmente adecuados para el catalizador Co/Mn/Br y los sustratos furánicos son aquéllos que contienen un grupo funcional de ácido monocarboxílico. De éstos, pueden considerarse los ácidos alifáticos monocarboxílicos C₂ a C₆, aunque los puntos de ebullición de los ácidos C₃₊ son tales que se ve fuertemente favorecido el ácido acético. Pueden utilizarse soluciones acuosas de ácido acético, aunque, como se ha mencionado, el contenido de agua debería estar limitado preferiblemente en el contexto de un proceso (típicamente continuo) en el que los productos de deshidratación brutos del primer reactor, el reactor de deshidratación, se utilizan directamente para constituir la alimentación nebulizable, de tal manera que el contenido total de agua de la alimentación nebulizable, con inclusión del agua procedente del paso de deshidratación, es 10% en peso o menos, y especialmente 7% en peso o menos.

La velocidad de alimentación del o los sustratos furánicos al reactor de oxidación se controlará preferiblemente para permitir un control satisfactorio sobre el aumento exotérmico de temperatura a mantener por enfriamiento evaporativo y medios de gestión externos refrigerantes/térmicos opcionales. De acuerdo con ello, la porción de sustrato furánico de una alimentación líquida nebulizable comprenderá típicamente 1 a 10% en peso de la alimentación nebulizable,

con cantidades correspondientes de azúcares en la alimentación a un primer paso, el paso de deshidratación, en el que el producto de deshidratación bruto debe utilizarse directamente para contribuir a la alimentación nebulizable al segundo paso, el paso de oxidación. La velocidad de alimentación de la corriente de gas que contiene el oxidante (O₂) es tal que la velocidad de alimentación molar de O₂ corresponde a al menos la cantidad estequiométrica necesaria para formar FDCA basada en la velocidad de adición molar del sustrato. Típicamente, el gas de alimentación contiene al menos 50% en volumen de un gas inerte, preferiblemente CO₂, a fin de garantizar que no existan vapores inflamables.

En una realización, la alimentación nebulizable en forma de una nebulización de neblina fina se pone en contacto con el oxígeno en la zona gaseosa de la reacción, estando comprendida la temperatura de reacción en un intervalo de 160 a 220°C, más preferiblemente 170 a 210°C, o 180 a 200°C cuando el disolvente es ácido acético, y la presión de operación se selecciona y se controla (por medio de retirada continua de gases y líquidos del espacio de reacción a medida que se introducen gases y líquidos, y por medio de un regulador de contrapresión en la tubería de gas del espacio de reacción y una válvula reguladora adecuada en la tubería del efluente de líquidos y sólidos del espacio de reacción) a una presión de 10 bares a 60 bares, preferiblemente 12 a 40 bares, o 15 a 30 bares. La alimentación nebulizable y/o cualesquiera gases introducidos en el reactor, sea con la alimentación nebulizable o con independencia de la misma, se precalientan con preferencia a las temperaturas de reacción sustancialmente antes de ser introducidos en la zona de reacción.

La oxidación rápida del o los sustratos furánicos que caracteriza el presente proceso de oxidación con nebulización (en los intervalos preferidos de presión y temperatura del reactor) contribuye a prevenir la clase de degradación y las pérdidas de rendimiento conexas observadas en los esfuerzos anteriores para producir FDCA a partir de HMF, por ejemplo, y contribuye también a prevenir las pérdidas de rendimiento por consumo del disolvente a medida que el ácido acético u otro disolvente se vaporiza, sale del reactor, se condensa y se recicla como parte de la alimentación nebulizable adicional. A este respecto, las toberas 128 pueden estar diseñadas y dispuestas para producir gotitas de un tamaño tal que, al pasar desde las toberas 128 al depósito de líquido a granel mantenido en el reactor para mantener un equilibrio vapor-líquido (y teniendo en cuenta la coalescencia de las gotitas en el reactor así como la vaporización progresiva de las gotitas en el reactor), el o los sustratos se oxidan sustancialmente a medida que las gotitas emergen de las toberas 128 y de tal modo que no tiene lugar sustancialmente oxidación alguna del o los sustratos furánicos en la masa del líquido. Al mismo tiempo, dado que la oxidación del disolvente no es tan rápida como la oxidación del o los sustratos furánicos, el tiempo de contacto entre el oxígeno y el disolvente puede limitarse en la fase de gotitas al necesario para conseguir el grado de oxidación deseado del o los sustratos furánicos en las gotitas, y mantenerse en niveles aceptables en la masa del líquido a medida que el mismo se retira continuamente del reactor.

El "tiempo medio de residencia" de la alimentación nebulizable durante la operación continua del reactor puede entenderse así en términos de la ratio de la retención volumétrica constante de la masa del líquido a la velocidad de flujo volumétrica de la alimentación nebulizable. En una realización, el tiempo medio de residencia para la alimentación nebulizable en el reactor es de 0,01 mins, preferiblemente de 0,1 mins y especialmente de 0,5 mins a 1,4 mins.

EJEMPLOS

Para los ejemplos que siguen, a no ser que se indique otra cosa, se utilizaron ciertos aparatos y procedimientos:

Unidad del reactor: La unidad del reactor de test es un reactor Parr de alta presión agitado mecánicamente (vasija de titanio de 50 mL con ventanas de visión taradas a 2800 psi y 300°C) que está equipado con un controlador Parr 4843 para el ajuste y control de la temperatura de reacción y la velocidad de agitación. Las medidas de presión en el reactor fueron realizadas por un transductor de presión conectado al reactor. La temperatura, presión y velocidad de agitación son registradas por un sistema de adquisición de datos Lab-View®.

Materiales Utilizados y Procedimiento General: El 5-hidroximetilfurfural puro (HMF, pureza 99%) fue suministrado por Aldrich. Las partidas de HMF 4956-57 (pureza 21%) y 5345-82 (pureza 60%) bruto fueron suministradas por Archer Daniels Midland Company y contenían cantidades significativas del dímero de HMF (5,5'-[oxi-bis(metileno)]bis-2-furfural, u OBMF) y otras huminas, los polímeros formados por la autopolimerización de HMF. Todos los catalizadores, aditivos, sustratos y disolventes se utilizaron tal como se recibieron sin purificación ulterior. El CO₂ líquido de grado industrial (pureza ≥ 99,9%, < 32 ppm H₂O, < 20 ppm THC) y el oxígeno de grado de pureza ultra-elevado se adquirieron de Linweld.

La oxidación semi-continua de HMF a ácido 2,5-furanodicarboxílico (FDCA) se llevó a cabo en el reactor Parr de titanio de 50 mL. Típicamente, se añadió en primer lugar una cantidad predeterminada de N₂ o CO₂ al reactor que contenía aproximadamente 30 mL de solución de ácido acético en la cual se disolvieron concentraciones conocidas de sustancias que contenían los componentes catalíticos (Co, Mn y Br). Los contenidos del reactor se calentaron luego a la temperatura de reacción, después de lo cual se añadió O₂ hasta que se alcanzó la presión final seleccionada. Las presiones parciales de O₂ y el diluyente eran conocidas. Se bombeó subsiguientemente al reactor una solución de HMF en ácido acético a una velocidad predefinida para iniciar la reacción. La presión total en el reactor se mantuvo constante suministrando continuamente O₂ de nuevo aporte desde un depósito de acero inoxidable de 75 mL para compensar el oxígeno consumido en la reacción. La disminución de presión observada en el depósito de oxígeno externo se utilizó para monitorizar el progreso de la reacción.

Después de la reacción (es decir, después que se bombeó una cantidad conocida de la solución de HMF al reactor y se estabilizó el consumo de O₂), la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente.

- 5 La fase gaseosa se muestreo y analizó luego por cromatografía de gases (GC) (Shin Carbon ST, mallas 100/120) para determinar los rendimientos de CO y CO₂ producidos por el consumo del disolvente y el sustrato.

El producto insoluble FDCA se separó de la mezcla líquida por filtración y el sólido se lavó con ácido acético para eliminar la mayor parte de las impurezas solubles. El sólido blanco resultante se secó en un horno a 100°C durante 2 h para eliminar el disolvente absorbido. Los análisis HPLC y ¹H NMR revelaron FDCA sustancialmente puro. El reactor se lavó con ácido acético y metanol para recuperar cualquier FDCA sólido residual. Este extracto, junto con el filtrado que se retuvo después del aislamiento del FDCA sólido, se analizaron por HPLC (columna C18 ODS-2) para determinar la composición de los líquidos. Los rendimientos globales de los productos de oxidación consignados más adelante estaban basados en las composiciones de las fases sólida y líquida. Todos los porcentajes se expresan como tanto por ciento molar a no ser que se especifique otra cosa.

Ejemplos 1-11 (Referencia)

Para los Ejemplos 1-11, se pusieron en el reactor de titanio de 50 mL cantidades diferentes de Co(OAc)₂·4H₂O, Mn(OAc)₂·4H₂O y HBr en una mezcla de 30 mL de HOAc y 2 mL de H₂O y se presurizaron con 5 bares de gas inerte (N₂ o CO₂). El reactor se calentó a la temperatura de reacción, seguido por la adición de gas inerte hasta que la presión del reactor alcanzó 30 bares. Después de la introducción de 30 bares de O₂ (para una presión total en el reactor de 60 bares), se bombearon continuamente al reactor 5,0 mL de una solución de HOAc que contenía HMF disuelto puro/refinado (13,2 mmol) a una velocidad constante de 0,25 mL/min (el tiempo total de bombeo fue por tanto 20 mins). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a la temperatura de reacción durante toda la duración del bombeo y durante 10 mins más después de la adición de la solución HMF/HOAc. El reactor se enfrió luego rápidamente a la temperatura ambiente para separación y análisis de los productos. Los resultados se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1 Efecto de la composición del catalizador sobre la oxidación de HMF^a

Ej.	CO ²⁺ mmol	Mn ²⁺ mmol	Br mmol	Gas inerte	T (°C)	Y _{FDCA} ^b (%)	Y _{FFCA} ^b (%)	Y _{DFE} ^b (%)	CO/HMF (mol/mol)	CO ₂ /HMF ^d (mol/mol)
1	1,1	0,033	1,1	N ₂	160	66,0	0,4	1,6	0,106	0,363
2	2,2	0,033	1,1	N ₂	160	78,1	0	0,1	0,111	0,440
3	1,1	0,033	1,1	N ₂	180	73,0	0	0,2	0,174	0,455
4	2,2	0,033	1,1	N ₂	180	78,5	0	0,1	0,189	0,519
5	1,1	0,033	1,1	CO ₂	180	77,9	0	0,1	0,200	-----
6	2,2	0,033	1,1	CO ₂	180	83,3	0	0,1	0,267	-----
7 ^c	2,2	0	1,1	CO ₂	170	62,4	0,1	0,7	0,214	-----
8	2,2	0,033	1,1	CO ₂	170	81,4	0	0,1	0,176	-----
9	2,2	0,066	1,1	CO ₂	170	82,4	0	0	0,156	-----
10	2,2	0,13	1,1	CO ₂	170	82,0	0	0	0,126	-----
11	2,2	0,26	1,1	CO ₂	170	79,0	0	0	0,113	-----

^a Conversión de HMF > 99% para todas las reacciones; ^b Y_{FDCA}: Rendimiento global de ácido 2,5-furanodicarboxílico, Y_{FFCA}: Rendimiento global de ácido 5-formilfuranocarboxílico, Y_{DFE}: Rendimiento global de 2,5-diformilfuran; ^c La reacción se ejecutó durante 40 mins después de la adición de HMF debido a un largo período de inducción; ^d No es posible un análisis fiable cuando se utiliza CO₂ como el gas inerte.

Como se muestra en la Tabla 1, los rendimientos de FDCA aumentaban con el aumento de la cantidad de cobalto desde 1,1 a 2,2 mmol, especialmente cuando la temperatura de reacción era 160°C. La presencia de una pequeña cantidad de manganeso (a) reducía el periodo de inducción para la reacción principal (como se deduce de los perfiles de consumo de O₂), (b) aumentaba el rendimiento de FDCA (compárense los Ejemplos 7 y 8) y (c) reducía el rendimiento de subproducto gaseoso CO. Si bien el aumento ulterior de la cantidad de manganeso hasta por encima de 0,13 mmol no tenía efecto beneficioso alguno sobre el rendimiento de FDCA, el rendimiento de CO seguía siendo decreciente.

40 Ejemplos 12-18 (Referencia)

Se disolvieron 2,2 mmol $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 0,033 mmol $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y 1,1 mmol HBr en diversas mezclas de HOAc y H_2O con ratios volumétricas diferentes (volumen total 32 mL). Cada mezcla se puso en el reactor de titanio de 50 mL y se presurizó con 5 bares de N_2 . El reactor se calentó a 180°C , seguido por la adición de N_2 hasta que la presión del reactor alcanzó 30 bares, y luego 30 bares de O_2 hasta que la presión total del reactor alcanzó 60 bares. Después de esto, se bombearon continuamente al reactor 5,0 mL de una solución de HOAc que contenía HMF puro (99%) disuelto (13,2 mmol) a una velocidad constante de 0,25 mL/min (el tiempo total de bombeo fue por tanto 20 mins). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a 180°C durante toda la duración del bombeo y durante 10 mins más después de la adición de la solución HMF/HOAc. El reactor se enfrió luego rápidamente a la temperatura ambiente para separación y análisis de los productos. Los resultados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2 Efecto de la concentración de agua sobre la oxidación de HMF^a

Ejemplo #	Conc. de agua (v%)	Y_{FDCA}^b (%)	Y_{FFCA}^b (%)	CO/HMF (mol/mol)	CO_2 /HMF (mol/mol)
12	0	79,5	0	0,469	0,780
13	3,5	77,3	0	0,281	0,675
14	7,0	78,5	0	0,189	0,519
15	10,7	82,6	0	0,172	0,578
16	16,9	76,3	0	0,145	0,596
17	25,4	69,1	0,6	0,116	0,574
18	38,2	52,0	10,0	0,136	0,689

^a Conversión de HMF > 99% para todas las reacciones, rendimiento de 2,5-diformilfurano (DFF) prácticamente 0 para todas las reacciones; ^b Y_{FDCA} : Rendimiento global de ácido 2,5-furanodicarboxílico, Y_{FFCA} : Rendimiento global de ácido 5-formilfuranocarboxílico.

Aunque no se observó que el agua afectara a la conversión del sustrato (que es >99% para todas las reacciones estudiadas), como se muestra por los Ejemplos 12-18 la misma tenía una gran influencia sobre los rendimientos de FDA y diversos subproductos. Como se muestra en la Tabla 2, el rendimiento de FDCA era alto para concentración baja de agua y alcanzaba un máximo (aprox. 83%) para 10% de agua. Después de ello, los rendimientos de FDCA disminuían monótonamente con los aumentos posteriores en el contenido de agua. La inhibición fuerte del rendimiento de FDCA para concentraciones de agua mayores (véanse los Ejemplos 17 y 18) iba acompañada de un aumento significativo en el rendimiento del compuesto intermedio ácido 5-formilfuranocarboxílico (FFCA). El agua tenía también un efecto inhibitorio acusado, sin embargo, sobre el consumo de disolvente y/o sustrato, como se muestra por los rendimientos reducidos de subproductos gaseosos CO y CO_2 , especialmente cuando la concentración de agua sobrepasaba 10%.

Ejemplos 19-24 (Referencia)

Una solución que contenía 1,1 mmol $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 0,033 mmol $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y 1,1 mmol HBr, disuelta en 30 mL de HOAc y 2 mL de H_2O , se puso en el reactor de titanio de 50 mL y se presurizó con 5 bares de CO_2 . El reactor se calentó a la temperatura de reacción, seguido por la adición de CO_2 hasta que la presión del reactor alcanzó 30 bares y adición consecutiva de 30 bares de O_2 hasta que la presión total del reactor alcanzó 60 bares. Después de esto, se bombearon continuamente al reactor 5,0 mL de una solución de HOAc que contenía HMF disuelto de pureza 99% (13,2 mmol) a una velocidad constante de 0,25 mL/min (el tiempo total de bombeo fue por tanto 20 mins). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a la temperatura de reacción durante toda la duración del bombeo y durante 10 mins más después de la adición de la solución HMF/HOAc. El reactor se enfrió luego rápidamente a la temperatura ambiente para separación y análisis de los productos. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3 Efecto de la temperatura de reacción sobre la oxidación de HMF^a

Ejemplo #	Temperatura ($^\circ\text{C}$)	Y_{PDCA}^b (%)	Y_{FFCA}^b (%)	CO/HMF (mol/mol)
19	120	63,2	3,7	0,070
20	140	74,7	0,7	0,082
21	160	67,0	0	0,115
22	180	77,9	0	0,200
23	190	79,1	0	0,236

Ejemplo #	Temperatura (°C)	Y _{FDCA} ^b (%)	Y _{FFCA} ^b (%)	CO/HMF (mol/mol)
24	200	77,1	0	0,341

^a Conversión de HMF > 99% para todas las reacciones, rendimiento de 2,5-diformilfurano (DFF) prácticamente 0 para todas las reacciones; ^b Y_{FDCA}: Rendimiento global de ácido 2,5-furanodicarboxílico, Y_{FFCA}: Rendimiento global de ácido 5-formilfuranocarboxílico

Como se muestra en la Tabla 3, el rendimiento de FDCA alcanzaba el máximo en el intervalo 180-190°C. Comparado con la reacción a 160°C, el perfil de consumo de O₂ a 180°C mostraba un consumo constante de O₂ a medida que se añadía HMF, sin período de inducción aparente alguno, y se estabilizaba poco después del cese de la adición de HMF. La mayor parte del oxígeno se consumía para producir el producto deseado (FDCA). Sin embargo, el rendimiento de subproducto gaseoso CO aumentaba para temperaturas de reacción más altas, lo que sugería un posible consumo de sustrato, productos y disolvente.

10 **Ejemplos 25-29 (Referencia)**

Una solución que contenía 2,2 mmol Co(OAc)₂·4H₂O, 0,033 mmol Mn(OAc)₂·4H₂O y 1,1 mmol HBr, disuelta en una mezcla de 30 mL de HOAc y 2 mL de H₂O, se puso en el reactor de titanio de 50 mL y se presurizó con 3-5 bares de CO₂. El reactor se calentó a 180°C, seguido por la adición de CO₂ hasta una cierta presión predeterminada del reactor. Después de este paso, el reactor se presurizó con O₂ hasta que la ratio de las presiones parciales de CO₂ y O₂ fue uno (es decir, CO₂/O₂ = 1). Después de este paso, se bombearon continuamente al reactor 5,0 mL de una solución de HOAc que contenía HMF disuelto de pureza 99% (13,2 mmol) a una velocidad constante de 0,25 mL/min (el tiempo total de bombeo fue por tanto 20 mins). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a 180°C durante toda la duración del bombeo y durante 10 mins más después de la adición de la solución HMF/HOAc. El reactor se enfrió luego rápidamente a la temperatura ambiente para separación y análisis de los productos. Los resultados se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4 Efecto de la presión del reactor sobre la oxidación de HMF^a

Ejemplo #	Presión total (bares)	Y _{FDCA} ^b (%)	CO/HMF (mol/mol)
25	30	89,6	0,207
26	34	86,7	0,226
27	40	84,5	0,256
28	50	82,5	0,268
29	60	83,3	0,267

^a Conversión de HMF > 99% para todas las reacciones, rendimientos de ácido 5-formilfuranocarboxílico (FFCA) y 2,5-diformilfurano (DFF) prácticamente 0 para todas las reacciones; ^b Y_{FDCA}: Rendimiento global de ácido 2,5-furanodicarboxílico

Como se muestra en la Tabla 4, el rendimiento de FDCA aumentaba desde 83% a 90% cuando la presión del reactor disminuía desde 60 bares a 30 bares. Adicionalmente, la formación de subproducto CO gaseoso se veía también menos favorecida a presiones más bajas.

30 **Ejemplos 30-35 (Referencia)**

Una solución que contenía 1,1 mmol Co(OAc)₂·4H₂O, 0,033 mmol Mn(OAc)₂·4H₂O, 1,1 mmol HBr y 0,20 mmol ZrO(OAc)₂, disuelta en una mezcla de 30 mL de HOAc y 2 mL de H₂O, se puso en el reactor de titanio de 50 mL y se presurizó con 5 bares de CO₂. El reactor se calentó a la temperatura de reacción, seguido por la adición de CO₂ hasta que la presión del reactor alcanzó 30 bares y adición ulterior de 30 bares de O₂ tal que la presión total del reactor alcanzó 60 bares. Después de este paso, se bombearon continuamente al reactor 5,0 mL de una solución de HOAc que contenía HMF disuelto de pureza 99% (13,2 mmol) a una velocidad constante de 0,25 mL/min (el tiempo total de bombeo fue por tanto 20 mins). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a la temperatura de reacción durante toda la duración del bombeo y durante 10 mins más después de la adición de la solución HMF/ácido acético. El reactor se enfrió luego rápidamente a la temperatura ambiente para separación y análisis de los productos. Se llevaron también a cabo reacciones sin cantidad alguna de ZrO(OAc)₂ para comparación. Los resultados se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5 Efecto de $ZrO(OAc)_2$ sobre la oxidación de HMF^a

Ejemplo #	$ZrO(OAc)_2$ (mmol)	Temperatura (°C)	Y_{FDCA}^b (%)	Y_{FFCA}^b (%)	CO/HMF (mol/mol)
30	0	120	63,2	3,7	0,070
31	0,2	120	75,0	2,8	0,067
32	0	160	67,0	0	0,115
33	0,2	160	77,3	0	0,154
34	0	180	77,9	0	0,200
35	0,2	180	68,2	0	0,384

^a Conversión de HMF > 99% para todas las reacciones, rendimiento de 2,5-diformilfurano (DFF) prácticamente 0 para todas las reacciones; ^b Y_{FDCA} : Rendimiento global de ácido 2,5-furanodicarboxílico, Y_{FFCA} : Rendimiento global de ácido 5-formilfuranocarboxílico

Como se muestra en la Tabla 5, el uso de $ZrO(OAc)_2$ como co-catalizador aumentaba el rendimiento de FDCA en aproximadamente 20% a 120°C y 160°C. Sin embargo, el efecto promotor se reducía a 180°C, donde $ZrO(OAc)_2$ facilitaba un consumo considerable de disolvente y sustrato, como se deduce de los rendimientos incrementados de producto gaseoso CO.

Ejemplos 36-44 (Referencia)

Una solución de 2,2 mmol $Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$, 0,033 mmol $Mn(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ y 1,1 mmol HBr, disuelta en una mezcla de 30 mL de HOAc y 2 mL de H_2O , se puso en el reactor de titanio de 50 mL y se presurizó con 5 bares de CO_2 . El reactor se calentó a 180°C, seguido por la adición de CO_2 hasta que la presión del reactor alcanzó cierto valor. Después de la introducción de una presión parcial equivalente de O_2 (es decir, $CO_2/O_2 = 1$), se bombeó continuamente al reactor una solución en HOAc de HMF bruto a una velocidad predefinida. La mezcla de reacción se agitó energicamente a 180°C durante toda la duración del bombeo (durante las operaciones continuas) y durante 10 mins más (después de la adición de HMF durante las operaciones continuas) antes de enfriar rápidamente el reactor a la temperatura ambiente para separación y análisis de los productos. Se realizaron también para comparación reacciones de tiempo fijado por lotes (de 30 mins de duración) en las cuales se añadía inicialmente la totalidad del HMF. Los resultados se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6 Oxidación del HMF Bruto^a

Ejemplo #	HMF bruto	Modo de adición del sustrato	Velocidad de adición del sustrato (mililitros/min)	HMF añadido (mmol)	Presión (bares)	FDCA ^b producido (mmol)	FFCA ^b producido (mmol)
36 ^c	4956-57	por lotes	-----	6,74	60	0,012	0,056
37	4956-57	por lotes	-----	6,77	60	0,455	0,886
38	4956-57	continuo	0,25	3,15 ^d	60	3,22	0
39	4956-57	continuo	0,10	3,15 ^d	60	3,18	0
40	4956-57	continuo	0,25	1,57 ^d	60	1,59	0
41	5345-82	continuo	0,25	8,08 ^d	60	7,28	0
42	5345-82	continuo	0,25	4,04 ^e	60	3,97	0
43	5345-82	continuo	0,25	8,08 ^d	30	5,24	0,161
44	5345-82	continuo	0,25	4,04 ^e	30	4,23	0

^a Conversión de HMF > 99% para todas las reacciones excepto 90% para los Ejemplos 36 y 42; el rendimiento de 2,5-diformilfurano (DFF) está próximo a 0 para todas las reacciones; ^b FDCA: ácido 2,5-furanodicarboxílico, FFCA: ácido 5-formilfuranocarboxílico; ^c Experimento en blanco sin catalizador alguno; ^d se añadieron 5,0 mL de solución HMF/HOAc; ^e se añadieron 2,5 mL de solución HMF/HOAc

Como se muestra en la Tabla 6, la adición de sustrato por lotes proporcionaba un rendimiento muy bajo de FDCA (Ejemplo 37, $0,455/6,77 = 6,7\%$) durante la oxidación de un HMF bruto que contiene una gran cantidad de huminas. La reacción terminó al cabo de 10 mins debido a desactivación del catalizador, señalada por la formación de precipitados pardos. En comparación, la adición continua de sustrato logró evitar la desactivación del catalizador tan

rápida y daba un rendimiento mucho mejor de FDCA, que en algunos casos (Ejemplos 38, 39, 40 y 44) sobrepasaba 100% basado en el HMF puro contenido en la mezcla bruta de sustratos.

Ejemplo 45 (Referencia)

Para lograr una comprensión mejor de los rendimientos mayores que 100% de FDCA a partir de HMF bruto observados en los Ejemplos 38, 39, 40 y 44, una preparación de HMF dímero se sometió inicialmente a un experimento en blanco sin adición alguna de oxígeno. Para este experimento, una solución que contenía 2,2 mmol $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 0,11 mmol $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y 1,1 mmol HBr, disuelta en una mezcla de 30 mL de HOAc y 2 mL de H_2O , se puso en el reactor de titanio de 50 mL y se presurizó con 5 bares de CO_2 . El reactor se calentó a 180°C , seguido por la adición de CO_2 hasta una presión del reactor de 60 bares. Después de este paso, una muestra que contenía 0,224 mmol del dímero de HMF (5,5'-[oxi-bis(metileno)]bis-2-furfural, u OBMF) encontrada en las mezclas de HMF bruto de los Ejemplos 36-44 y 0,0244 mmol de HMF se disolvió en 5,0 mL de HOAc, para formar una alimentación de dímero. La alimentación de dímero se bombeó continuamente al reactor a una velocidad constante de 0,25 mL/min (el tiempo total de bombeo fue por tanto 20 mins). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a 1200 rpm y a 180°C durante toda la duración del bombeo, y durante 10 mins más después de la adición de la alimentación de dímero. El reactor se enfrió luego rápidamente a la temperatura ambiente para separación y análisis de los productos. Los resultados de la prueba en blanco "sin oxígeno" fueron que sólo 6,4% (es decir, 0,0144 mmol) del OBMF se convertía en productos en ausencia de oxígeno, incluyendo 0,0232 mmol AchMF y 0,0158 mmol HMF.

Ejemplos 46 y 47 (Referencia)

Para cada uno de los Ejemplos 46 y 47, una solución que contenía 2,2 mmol $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 0,033 mmol $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y 1,1 mmol HBr, disuelta en una mezcla de 30 mL de HOAc y 2 mL de H_2O , se puso en el reactor de titanio de 50 mL y se presurizó con 5 bares CO_2 . El reactor se calentó a 180°C , seguido por la adición de CO_2 a una presión del reactor de 60 bares. Después de este paso, una muestra que contenía 0,224 mmol del dímero de HMF (5,5'-[oxibis-bis(metileno)]bis-2-furfural, u OBMF) y 0,0244 mmol HMF se disolvió en 5,0 mL de HOAc, para formar una alimentación de dímero. Después de la introducción en el reactor de una presión parcial equivalente de O_2 (es decir, $\text{CO}_2/\text{O}_2 = 1$), la alimentación de dímero se bombeó continuamente al reactor a una velocidad constante de 0,25 mL/min (el tiempo total de bombeo fue por tanto 20 mins). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a 1200 rpm y a 180°C durante toda la duración del bombeo, y durante 10 mins más después de la adición de la alimentación de dímero. El reactor se enfrió luego rápidamente a la temperatura ambiente para separación y análisis de los productos. Dicho análisis demostró una conversión mayor que 99% tanto de HMF como de OBMF, produciéndose 0,200 y 0,207 mmol FDCA en los Ejemplos 46 y 47. Suponiendo que el HMF en la alimentación de dímero exhibiera una selectividad de 100% para el producto FDCA en la oxidación, y que cada mol de OBMF produjera 2 moles de FDCA, estos niveles de FDCA corresponden a rendimientos de 39,1 y 40,8 por ciento de OBMF, respectivamente.

Ejemplos 48-52 (Referencia)

Para los Ejemplos 48-52, se utilizó un reactor de nebulización de titanio de 700 mL (3 pulgadas de diámetro interior por 6 pulgadas de longitud) equipado con una tobera de neblina de titanio tipo serie PJ® de BETE Fog, Nozzle, Inc., Greenfield, MA para realizar la oxidación de HMF a FDCA, con adición continua de una alimentación nebulizable HMF/ácido acético a través de la tobera de nebulización y con retirada simultánea de gas y líquido (con el producto sólido FDCA arrastrado) a fin de mantener el control de la presión en el reactor. Las toberas de neblina tipo serie PJ® son del tipo de pin de impacto o de colisión, y según su fabricante producen un "alto porcentaje" de gotitas de tamaño inferior a 50 μm .

Para cada una de las operaciones, el reactor se cargó previamente con 50 mL de ácido acético, se presurizó con una mezcla de 3 a 5 bares, ratio molar 1:1 de dióxido de carbono y oxígeno y se calentó a la temperatura de reacción. Se añadió luego dióxido de carbono/oxígeno adicional hasta que la presión del reactor alcanzó 15 bares. Se nebulizaron 70 mL de ácido acético en el reactor a 35 mL/min para establecer un perfil de temperatura uniforme a lo largo del reactor (que estaba equipado con un termopar de puntas múltiples). Se precalentaron luego 105 mL de una solución de ácido acético que contenía 13,2 mmol HMF de 99% de pureza, 1,3 mmol $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 1,3 mmol $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y 3,5 mmol HBr a la temperatura de reacción y se nebulizaron en el reactor a 35 mL/min, durante cuyo tiempo se alimentó también continuamente al reactor una mezcla en ratio molar 1:1 de dióxido de carbono y oxígeno, precalentada también a la temperatura de reacción, a 300 mL estándar/min. Se retiraron a la vez gas y líquido (con partículas sólidas arrastradas) del reactor de nebulización por una tubería provista de un regulador de contrapresión. Después de una nebulización posterior de 35 mL de ácido acético para limpieza de la tobera, el reactor se enfrió a la temperatura ambiente para separación y análisis de los productos. Los resultados se resumen en la Tabla 7:

Tabla 7 Oxidación continua de HMF en el reactor de nebulización de 700 mL^a

Ej.	T (°C)	CO ₂ /O ₂ (mL/min)	FDCA del separador			FDCA en el reactor		Y _{FDA} ^b (%)	Y _{FFCA} ^b (%)
			Como sólido (mmol)	FFCA en el FDCA sólido (% peso)	En el filtrado (mmol)	Como sólido (mmol)	En el filtrado (mmol)		
48	190	300	8,11	2,1	2,15	0	0,89	84,2	2,8
49	200	300	6,38	1,6	2,62	0	2,30	85,5	2,0
50 ^c	200	300	7,90	1,9	1,97	0	1,47	84,7	2,6
51	200	600	6,70	2,2	3,39	0	0,90	83,4	2,8
52	220	300	2,83	7,9	3,70	0	3,20	72,3	8,6

^a Conversión de HMF > 99% para todas las reacciones; ^b Rendimiento global basado en los productos del separador y el reactor; ^c el Ejemplo 50 muestra reproducibilidad satisfactoria con el Ejemplo 49.

5 Como se muestra en la Tabla 7, la oxidación continua de HMF a 200°C y 15 bares proporciona aproximadamente un rendimiento de 85% de FDCA y aproximadamente 2% de FFCA (Ejemplos 49 y 50), recogándose la mayor parte de los productos del separador durante el proceso de nebulización de 3 mins. Tanto la temperatura como la presión del reactor se controlaron muy bien. La reacción es menos productiva con aumento ulterior de la temperatura a 220°C, dando un rendimiento de 72,3% de FDCA y rendimiento de 8,6% de FFCA (Ejemplo 52). Asimismo, la concentración de FFCA en el producto FDCA sólido aumenta desde 1,6 % (Ejemplo 50, 200°C) a 7,9% (Ejemplo 52, 220°C). Las temperaturas superiores favorecen el consumo de disolvente y sustrato, que disminuyen el oxígeno disponible para la formación de FDCA. El rendimiento de FDCA y la pureza del producto sólido no se ven favorecidos por la duplicación de la velocidad de alimentación de la mezcla gaseosa (compárense los Ejemplos 50 y 51). La disponibilidad aumentada de oxígeno podría verse contrarrestada por la disminución del tiempo de residencia en la fase gaseosa a la mayor velocidad de flujo del gas.

10

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para llevar a cabo una oxidación de una alimentación nebulizable que incluye un producto de deshidratación bruto en medio ácido de una hexosa natural como sustrato furánico a oxidar y una combinación catalíticamente eficaz de componentes cobalto, manganeso y bromuro para catalizar la oxidación del sustrato furánico, que comprende los pasos de:
- 5 deshidratar en medio ácido la hexosa natural para proporcionar un producto de deshidratación bruto que comprende 5-hidroximetilfurfural y huminas como sustrato furánico a oxidar,
 10 incorporar directamente el producto de deshidratación bruto en la alimentación nebulizable
 nebulizar la alimentación en una vasija de reacción;
 suministrar oxígeno o un gas que contiene oxígeno como oxidante a la vasija de reacción;
 hacer reaccionar el sustrato furánico y el oxidante en presencia de los componentes cobalto, manganeso y bromuro para formar ácido 2,5-furanodicarboxílico;
 15 recuperar ácido 2,5-furanodicarboxílico de la vasija de reacción; y
 limitar el aumento exotérmico de temperatura debido a la reacción, por selección y control de la presión de operación en la vasija de reacción.
2. Un proceso conforme a la reivindicación 1, en el cual la presión de operación en la vasija de reacción se selecciona y controla de tal manera que el punto de ebullición de al menos un líquido presente en la vasija de reacción a medida que progresa la reacción exotérmica de oxidación es de 10 a 30°C mayor que la temperatura al comienzo de la oxidación.
3. Un proceso conforme a la reivindicación 2, en el cual el proceso se lleva a cabo como un proceso continuo, y en el cual el control de la presión de operación se lleva a cabo al menos en parte retirando continuamente materiales de la vasija de reacción.
4. Un proceso conforme a la reivindicación 3, en el cual se incluye un disolvente líquido en la alimentación nebulizable en la cual los componentes cobalto, manganeso y bromuro, el sustrato furánico y sustancialmente cualesquiera compuestos de oxidación intermedios permanecen totalmente disueltos, pero que no solubiliza sustancialmente un producto deseado de oxidación del sustrato furánico.
5. Un proceso conforme a la reivindicación 4, en el cual el sustrato furánico comprende uno o más de 5-hidroximetilfurfural y sus derivados ésteres y éteres, el disolvente líquido incluye ácido acético, y precipita ácido 2,5-furanodicarboxílico como producto de oxidación y se recupera de la vasija de reacción como sólido sustancialmente puro.
6. Un proceso conforme a la reivindicación 4, en el cual se proporciona vapor de disolvente a la vasija de reacción antes de nebulizar las corrientes de alimentación en el reactor.
7. Un proceso conforme a la reivindicación 6, en el cual la vasija de reacción está sustancialmente saturada con vapor de disolvente, cuando la alimentación comienza a nebulizarse en la vasija de reacción.
8. Un proceso conforme a la reivindicación 7, en el cual la vasija de reacción se mantiene sustancialmente saturada con vapor de disolvente al menos en parte por mantenimiento de disolvente líquido en la vasija de reacción.
9. Un proceso conforme a la reivindicación 8, en el cual la cantidad de disolvente líquido presente se mantiene sustancialmente constante por retirada de disolvente líquido de la vasija de reacción sustancialmente a la misma velocidad volumétrica que se nebuliza la alimentación en la vasija de reacción.
10. Un proceso conforme a la reivindicación 9, en el cual el producto sólido de oxidación se retira con el disolvente líquido separado, y se separa luego del disolvente líquido reciclándose al menos una porción del disolvente líquido para uso como alimentación adicional para el proceso.
11. Un proceso conforme a la reivindicación 1, en el cual el sustrato furánico comprende uno o más de 5-hidroximetilfurfural y los derivados ésteres y éteres de 5-hidroximetilfurfural, y en el cual los componentes Co, Mn y Br comprenden colectivamente desde 0,4 a 2,0% en peso de la alimentación.
12. Un proceso conforme a la reivindicación 1, en el cual el producto de deshidratación bruto incluye una cantidad mayor en peso de huminas que 5-hidroximetilfurfural.
13. Un proceso conforme a la reivindicación 1, en el cual fructosa, glucosa o una combinación de ambas se deshidratan en medio ácido para proporcionar el sustrato furánico a oxidar.
14. Un proceso conforme a la reivindicación 1, en el cual el oxidante es oxígeno o un gas que contiene oxígeno y en el cual, adicionalmente, se suministra al reactor un gas diluyente inerte.

15. Un proceso conforme a la reivindicación 1, en el cual la alimentación nebulizable se precalienta a la temperatura de reacción antes de ser nebulizada en la vasija de reacción.

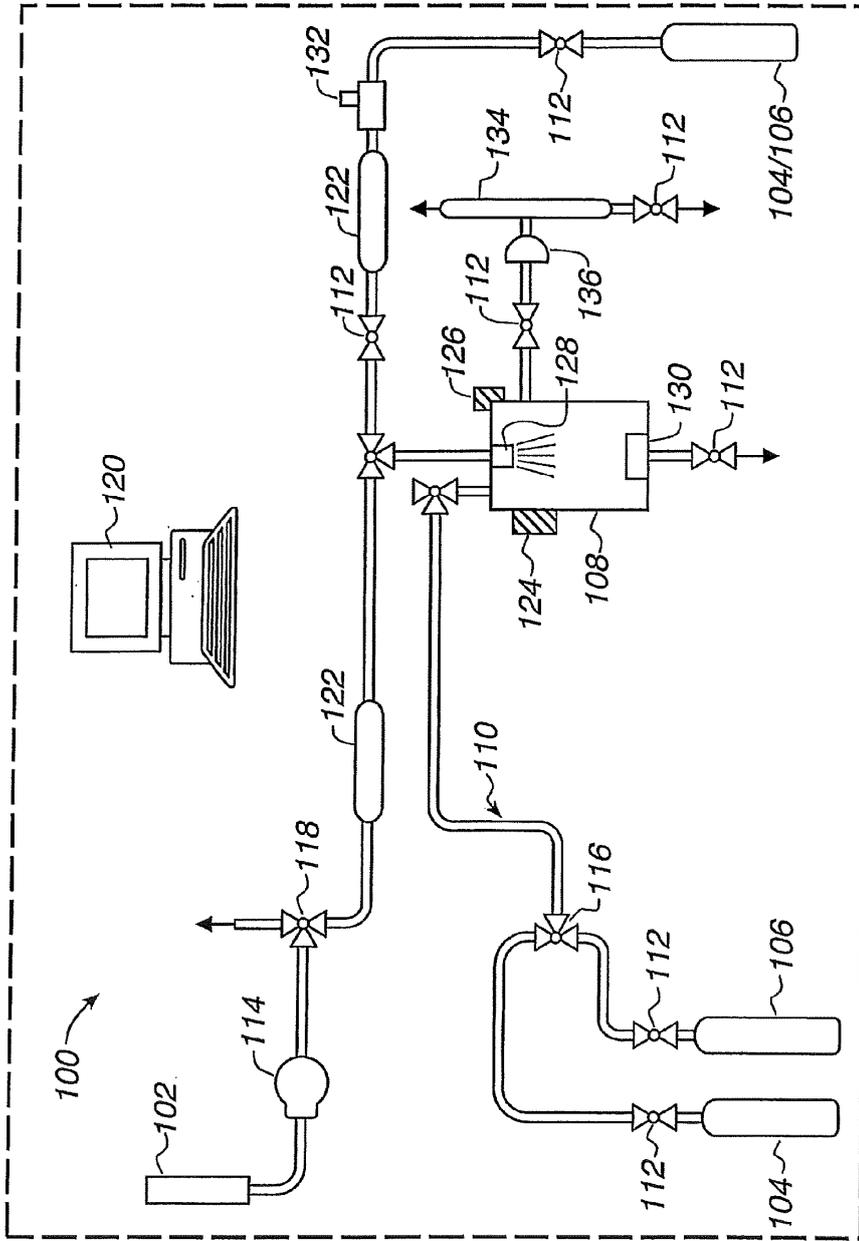


Fig. 1