



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 874**

51 Int. Cl.:

C07F 3/00 (2006.01)

C07B 49/00 (2006.01)

B01J 19/00 (2006.01)

C07F 3/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07765155 .2**

96 Fecha de presentación : **11.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2044087**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.04.2009**

54 Título: **Reacciones de Grignard en microrreactores.**

30 Prioridad: **18.07.2006 EP 06014883**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.10.2011

73 Titular/es: **LONZA AG.**
Münchensteinerstrasse 38
4052 Basel, CH

72 Inventor/es: **Roberge, Dominique;**
Bieler, Nikolaus y
Ducry, Laurent

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

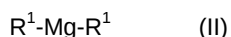
Reacciones de Grignard en microrreactores

La presente invención se refiere a un procedimiento para reacciones tipo Grignard que comprende mezclar al menos dos fluidos en un microrreactor.

- 5 Las reacciones tipo Grignard son reacciones muy importantes en la química preparativa. En general, una reacción tipo Grignard es la reacción de compuestos de fórmula



o



- 10 en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo y aralquilo, y en la que X es un átomo de halógeno seleccionado del grupo que consiste en cloro, bromo y yodo, con un compuesto de fórmula



- 15 en la que R^2 es alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo y aralquilo, y X es halógeno; o con un compuesto que contiene un enlace múltiple polar como C=O, C=N, C≡N, C=S, N=O y S=O. El compuesto de fórmula I se denomina el reactivo de Grignard. Otros usos de los compuestos de fórmulas I o II son el intercambio de átomos de halógeno de compuestos de boro, sílice, estaño o antimonio o la preparación de compuestos de Grignard muy reactivos que de otro modo son difíciles de obtener.

- 20 Realizar reacciones de Grignard usando micromezcladores simples se divulga en EP-A-1285924. El método divulgado no es aplicable a producciones a escala industrial.

- 25 Un objetivo persistente de la industria química es mejorar y controlar constantemente las reacciones químicas. Un mayor control sobre las reacciones puede conducir, por ejemplo, a mejoras en la seguridad, un incremento en el rendimiento y/o la pureza del producto de reacción o al aislamiento de productos intermedios muy valiosos. En particular, es deseable un mayor control sobre la mezclado de los reactivos, el flujo de fluidos, la disipación/el abastecimiento de calor y la eficacia catalítica.

Por lo tanto, sería ventajoso un método general que proporcionara tal control mejorado sobre las reacciones. Particularmente, se buscan métodos para realizar reacciones exotérmicas a gran escala de un modo controlado.

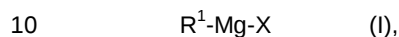
- 30 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para llevar a cabo una reacción de Grignard que comprende mezclar al menos dos fluidos, comprendiendo uno de los al menos dos fluidos un compuesto capaz de reaccionar con un reactivo de Grignard en una reacción tipo Grignard (1^{er} reaccionante) y comprendiendo otro fluido un reactivo de Grignard (2^{o} reaccionante), y opcionalmente fluidos adicionales, teniendo lugar dicha mezclado en un microrreactor (6) que comprende al menos un camino (1) de flujo para uno de los al menos dos fluidos (A) que comprende bien el 1^{er} reaccionante o bien el 2^{o} , comprendiendo dicho camino o caminos de flujo al menos dos regiones (2) de reacción, comprendiendo cada región de reacción un punto (3) de inyección para alimentar el otro de los al menos dos fluidos (B) que comprende bien el 2^{o} o bien el 1^{er} reaccionante, una zona (4) de mezclado en la que al menos dos fluidos entran en contacto entre sí y una zona (5) de reacción, y en el que el microrreactor proporciona opcionalmente uno o más volúmenes de tiempo de permanencia adicionales, y en el que en dicho método uno de los al menos dos fluidos que comprende bien el 1^{er} reaccionante o bien el 2^{o} establece un primer flujo y en el que el otro de los al menos dos fluidos que comprende bien el 2^{o} reaccionante o bien el 1^{er} se inyecta en dicho primer flujo al menos en dos puntos (3) de inyección a lo largo de dicho camino o caminos (1) de flujo de tal modo que en cada punto de inyección sólo se inyecte una fracción de la cantidad necesaria para alcanzar la terminación de la reacción tipo Grignard.

Habitualmente, la expresión "microrreactor" se usa para un reactor cuyos volúmenes de reacción tienen dimensiones (perpendiculares a la dirección de flujo) de aproximadamente 10000 micrómetros y menos.

- 45 La expresión "necesario para alcanzar la terminación de la reacción" significa la cantidad que tendría que añadirse para alcanzar la terminación "teórica" de la reacción, por ejemplo en un solo recipiente. En una estequiometría de reacción 1:1 simple esto sería cantidades equimolares. Para un primer reaccionante como BCl_3 como en la reacción

(xvi) posterior, dependiendo del producto deseado, uno, dos o tres equivalentes molares de un reactivo de Grignard que tiene un grupo -MgX son necesarios para completar la reacción. En caso de que el reactivo de Grignard comprenda dos grupos -MgX como en la reacción (xviii) posterior, dos equivalentes molares del 1^{er} reaccionante son necesarios para la terminación.

- 5 El uso más importante del magnesio en la química orgánica preparativa es la formación reductiva de compuestos de Grignard a partir de haluros orgánicos con inversión de la polaridad del átomo de carbono que porta el halógeno. En compuestos orgánicos de magnesio o compuestos de Grignard, el enlace carbono-magnesio está fuertemente polarizado y el átomo de carbono ligado a magnesio soporta una carga negativa. Reactivos de Grignard adecuados para la reacción en el método de la invención son compuestos de fórmula



o



- 15 en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo y aralquilo, y en la que X es un átomo de halógeno seleccionado del grupo que consiste en cloro, bromo y yodo. En una realización preferida, se usa un compuesto de Grignard de fórmula I. Bajo condiciones adecuadas, los compuestos de Grignard pueden almacenarse como tales. Los compuestos de fórmula I y II existen en equilibrio de Schlenk. Dependiendo de los sustituyentes, el equilibrio se desplaza más hacia un lado. Ambos compuestos pueden usarse equivalentemente, aunque los compuestos de fórmula II generalmente reaccionan más lentamente que los compuestos de fórmula I.

- 20 En una realización preferida, el reactivo de Grignard puede contener dos o más grupos -MgX, que están conectados a través de un grupo lineal, ramificado o carbocíclico. De acuerdo con esto, ahora y posteriormente en la presente memoria, los compuestos de fórmula I también pueden representar, por ejemplo, compuestos de fórmulas



o



- 25 y similares, en las que Q se selecciona del grupo que consiste en restos hidrocarbonados di- o trivalentes, tales como cicloalcanos, alqueno, alquino, arilo y aralquilo según se definen anteriormente, en los que uno, dos o más átomos de hidrógeno se reemplazan por el número respectivo de grupos -MgX.

- 30 Cada uno de los radicales mencionados anteriormente puede soportar opcionalmente grupos funcionales adicionales que no son capaces de reaccionar con el compuesto de Grignard bajo condiciones de reacción tipo Grignard.

Entre otros, los compuestos de fórmula



- 35 en la que R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo y aralquilo y X es halógeno, así como compuestos que comprenden uno o más enlaces múltiples polares como C=O, C=N, C≡N, C=S, N=O y S=O o compuestos que tienen al menos un átomo de hidrógeno activado son capaces de reaccionar con reactivos de Grignard en una reacción tipo Grignard y pueden usarse de acuerdo con el método de la presente invención.

- 40 Los compuestos que comprenden un enlace múltiple polar que se definen anteriormente pueden seleccionarse del grupo que consiste en dióxido de carbono, aldehídos, cetonas, haluros de ácido carboxílico, ésteres, iminas, tioaldehídos, tiocetonas y tioésteres. Los compuestos con un hidrógeno activado son, por ejemplo, ácidos carboxílicos o compuestos que soportan uno o más grupos hidroxí, amino, imino o tio.

Ahora y posteriormente en la presente memoria, el término "alquilo" representa un grupo alquilo lineal o ramificado. Al usar la forma "alquilo C_{1-n}", se entiende que el grupo alquilo tiene de 1 a n átomos de carbono. Alquilo C₁₋₆ representa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo. Un grupo "alquilo" R¹ en la fórmula I puede soportar uno o más grupos -MgX adicionales.

- 5 Ahora y posteriormente en la presente memoria, el término "cicloalquilo" representa un grupo cicloalifático que tiene 3 átomos de carbono o más. Cicloalquilo representa sistemas anulares mono- y policíclicos tales como ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo o norbornilo. Un grupo cicloalquilo R¹ en la fórmula I puede soportar uno o más grupos -MgX adicionales.

- 10 Ahora y posteriormente en la presente memoria, el término "alquenilo" representa un radical lineal o ramificado que porta un doble enlace C=C, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o grupos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o di-alquil(C₁₋₆)-amino opcionalmente sustituidos. Ejemplos son etenilo, 1-propenilo, 1-butenilo o isopropenilo. Un grupo alquenilo R¹ en la fórmula I puede soportar uno o más grupos -MgX adicionales.

- 15 Ahora y posteriormente en la presente memoria, el término "alquinilo" representa un radical lineal o ramificado que porta un triple enlace C≡C, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o grupos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o di-alquil(C₁₋₆)-amino opcionalmente sustituidos. Ejemplos son etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo. Un grupo alquinilo R¹ en la fórmula I puede soportar uno o más grupos -MgX adicionales.

- 20 Ahora y posteriormente en la presente memoria, el término "arilo" representa un grupo aromático, preferiblemente fenilo o naftilo que opcionalmente está sustituido además con uno o más átomos de halógeno y/o grupos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o di-alquil(C₁₋₆)-amino opcionalmente sustituidos. Un grupo arilo R¹ en la fórmula I puede soportar uno o más grupos -MgX adicionales.

- 25 Ahora y posteriormente en la presente memoria, el término "aralquilo", representa un grupo C₁₋₈ según se define anteriormente, sustituido con un resto arilo o hetarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, furanilo, tienilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tienilo, estando sustituido opcionalmente dicho resto arilo o hetarilo con uno o más átomos de halógeno, grupos amino, y/o grupos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o di-alquil(C₁₋₆)-amino opcionalmente sustituidos. Un grupo aralquilo R¹ en la fórmula I puede soportar uno o más grupos -MgX adicionales.

Ahora y posteriormente en la presente memoria, el término "alcoxi" representa un grupo alcoxi lineal o ramificado. Al usar la forma "alcoxi C_{1-n}" se entiende que el grupo alquilo tiene de 1 a n átomos de carbono. Alcoxi C₁₋₆ representa, por ejemplo, metoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

- 30 Ahora y posteriormente en la presente memoria, el término "cicloalcoxi" representa un grupo cicloalcoxi que tiene 3 átomos de carbono o más. Cicloalquilo representa, por ejemplo, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, ciclooctiloxi o ciclodeciloxi.

- 35 Ahora y posteriormente en la presente memoria, el término "di-alquil(C₁₋₆)-amino" representa un grupo dialquilamino que comprende dos restos alquilo, que tienen independientemente de 1 a 6 átomos de carbono. El di-alquil(C₁₋₆)-amino representa, por ejemplo, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-propilamino, N-etil-N-hexilamino o N,N-dihexilamino.

A menudo, el producto de reacción primario de una reacción tipo Grignard es un producto intermedio que soporta, por ejemplo, un grupo -O-MgX o -S-MgX. Dicho producto intermedio se convierte para dar el producto de reacción deseado después de la solvolisis, tal como hidrólisis.

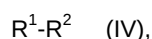
- 40 Las reacciones (i) a (xviii) representan realizaciones preferidas de reacciones de Grignard y secuencias de reacción que han de realizarse en un microrreactor de múltiples inyecciones de acuerdo con el presente método.

(i) Al hacer reaccionar un reactivo de Grignard de fórmula I o II, en la que R¹ y X son como se definen anteriormente con un compuesto de fórmula



- 45 en la que R² es como se define anteriormente y X es halógeno, en donde el halógeno en los compuestos de fórmula I y III puede ser igual o diferente,

se obtienen compuestos de fórmula



en la que R^1 y R^2 son como se definen anteriormente.

(ii) Al hacer reaccionar un reactivo de Grignard de fórmula I o II, en la que R^1 y X son como se definen anteriormente, con

(a) formaldehído o

5 (b) un aldehído de fórmula



en la que R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo y aralquilo, o

(c) una cetona de fórmula

10 $R^3-CO-R^4 \quad (VI),$

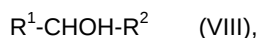
en la que R^3 y R^4 son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo y aralquilo,

se obtienen alcoholes primarios, secundarios y terciarios de fórmulas

(a)

15 $R^1-CH_2-OH \quad (VII),$

(b)



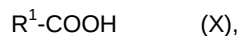
y

(c)

20 $R^1-CR^3R^4-OH \quad (IX),$

respectivamente, en las que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen anteriormente.

(iii) Hacer reaccionar un reactivo de Grignard de fórmula I o II, en la que R^1 y X son como se definen anteriormente, con dióxido de carbono conduce a la formación de ácidos carboxílicos de fórmula



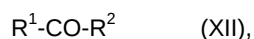
25 en la que R^1 es como se define anteriormente.

(iv) Al hacer reaccionar un reactivo de Grignard de fórmula I o II, en la que R^1 y X son como se definen anteriormente, con un haluro de acetilo de fórmula



en la que R^2 es como se define anteriormente, y en la que X es cloro, bromo o yodo,

30 se obtiene una cetona de fórmula



en la que R^1 y R^2 son como se definen anteriormente.

(v) Al hacer reaccionar un reactivo de Grignard de fórmula I o II, en la que R^1 y X son como se definen anteriormente, con un formiato de fórmula



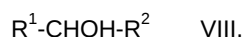
en la que R^2 es como se define anteriormente,
dependiendo de las condiciones de reacción,



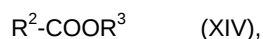
5 se obtiene

(a) un aldehído de fórmula V, en la que R^2 es como se define anteriormente, o

(b) un alcohol secundario de fórmula



10 (vi) Al hacer reaccionar un reactivo de Grignard de fórmula I o II, en la que R^1 y X son como se definen anteriormente, con un carboxilato de fórmula

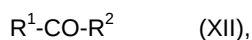


en la que R^2 y R^3 es como se define anteriormente,

dependiendo de las condiciones de reacción,

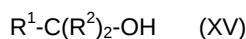
se obtiene

15 (a) una cetona de fórmula



en la que R^1 y R^2 son como se definen anteriormente, o

(b) un alcohol terciario de la fórmula



20 en la que R^1 y R^2 son como se definen anteriormente.

En una realización preferida, el método es útil para la preparación de trifenilmetanol a partir de benzoato de etilo y bromuro de fenilmagnesio.

(vii) Al hacer reaccionar un reactivo de Grignard de fórmula I o II, en la que R^1 y X son como se definen anteriormente, con un nitrilo de fórmula

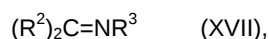
25 $\text{R}^2\text{-CN} \quad (\text{XVI}),$

en la que R^2 es como se define anteriormente, se obtiene un compuesto de fórmula



en la que R^1 y R^2 son como se definen anteriormente.

30 (viii) Al hacer reaccionar un reactivo de Grignard de fórmula I o II, en la que R^1 y X son como se definen anteriormente, con una imina, de fórmula



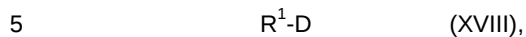
en la que R^2 y R^3 son como se definen anteriormente, se obtiene un compuesto de fórmula



en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen anteriormente.

(ix) Al hacer reaccionar un reactivo de Grignard de fórmula I o II, en la que R^1 y X son como se definen anteriormente, con óxido de deuterio,

se obtiene un compuesto de fórmula



en la que R^1 es como se define anteriormente.

(x) Al hacer reaccionar un reactivo de Grignard de fórmula I o II, en la que R^1 y X son como se definen anteriormente, con azufre, se obtiene un compuesto de fórmula



10 en la que R^1 es como se define anteriormente.

(xi) Al hacer reaccionar un reactivo de Grignard de fórmula I o II, en la que R^1 y X son como se definen anteriormente, con óxido de etileno, se obtiene un compuesto de fórmula



en la que R^1 es como se define anteriormente.

15 (xii) Al hacer reaccionar un reactivo de Grignard de fórmula I o II, en la que R^1 y X son como se definen anteriormente, con cloruro de tionilo,

se obtiene un compuesto de fórmula



en la que R^1 es como se define anteriormente.

20 (xiii) Al hacer reaccionar un reactivo de Grignard de fórmula I o II, en la que R^1 y X son como se definen anteriormente, con

(a) un haluro de fosforilo o

(b) un dihaluro de ácido fosfónico de fórmula



25 en la que R^2 y X es como se define anteriormente, o

(c) un ácido fosfínico de fórmula



en la que R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son como se definen anteriormente, y en la que X es como se define anteriormente,

30 mediante sustitución de los haluros, se obtienen óxido de fosfina de fórmulas

(a)



(b)



y

(c)



5 respectivamente, en las que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen anteriormente. El método es particularmente importante para la preparación de óxido de trioctilfosfina.

(xiv) Pueden obtenerse óxidos de fosfina mixtos en un procedimiento de dos fases al hacer reaccionar en primer lugar un reactivo de Grignard de fórmula I o II, en la que R^1 y X son como se definen anteriormente, con un fosfito secundario de fórmula



10 en la que R^1 es como se define anteriormente, para dar un compuesto de fórmula



en la que R^1 y X son como se definen anteriormente, y

en segundo lugar hacer reaccionar el compuesto de fórmula XXVIII con un compuesto de fórmula



15 en la que R^2 y X es como se define anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula



en la que R^1 y R^2 son como se definen anteriormente.

20 En una realización preferida de la secuencia de reacción (xiv), la alimentación del compuesto de fórmula III en la segunda etapa puede realizarse (a) fuera del microrreactor, (b) en un segundo microrreactor o (c) en el mismo microrreactor que la primera reacción, lo último en al menos un punto de inyección "próximo" después de la formación del compuesto de fórmula XXVIII.

(xv) Al hacer reaccionar un reactivo de Grignard de fórmula I o II, en la que R^1 y X son como se definen anteriormente, con un compuesto de fórmula



25 en la que R^2 y X son como se definen anteriormente, se obtienen compuestos de fórmula



y



30 en las que R^1 , R^2 y X son como se definen anteriormente.

Cuando se lleva a cabo la reacción para alcanzar la terminación, los compuestos de fórmula XXXII serán el producto principal. El método es especialmente adecuado para haluros de arilmagnesio, preferiblemente bromuros de arilmagnesio.

35 (xvi) Al hacer reaccionar un reactivo de Grignard de fórmula I o II, en la que R^1 y X son como se definen anteriormente, con el compuesto MX_m , en el que M se selecciona del grupo que consiste en un metal de los grupos 3 a 15 de la tabla periódica incluyendo boro, y en el que X es como se define anteriormente y m es un número entero de 3 a 5 y corresponde a la valencia del metal M, se obtienen un compuesto de fórmula



en la que M, R^1 y m son como se definen anteriormente, y en la que n corresponde a la cantidad de átomos de halógeno X intercambiados, u opcionalmente después de la hidrólisis un compuesto de fórmula

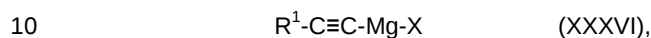


5 en la que M, R^1 , m y n son como se definen anteriormente.

(xvii) Al hacer reaccionar un reactivo de Grignard de fórmula I o II, en la que R^1 y X son como se definen anteriormente, con un compuesto de fórmula



en la que R^1 es como se define anteriormente, se obtiene un reactivo de Grignard adicional de fórmula



en la que R^1 y X son como se definen anteriormente.

(xviii) Al hacer reaccionar un reactivo de Grignard de fórmula



15 en la que X es como se define anteriormente, A es un grupo $-(CH_2)_n-$, y n es un número entero igual o mayor que 3, o un grupo $-CH_2-B-CH_2-$, siendo B un anillo carbocíclico de 5 a 7 átomos de carbono de anillo, con un compuesto de fórmula

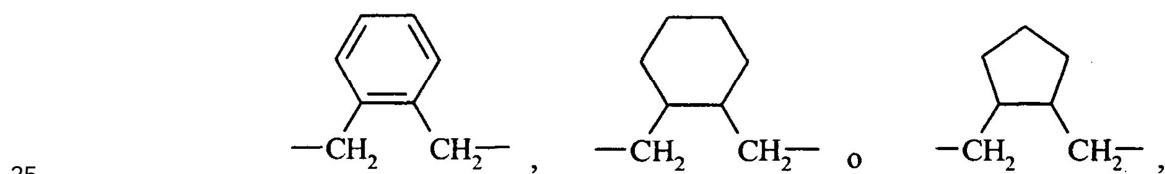


20 en la que L es un ligando seleccionado del grupo que consiste en 1,5-ciclooctadieno, monóxido de carbono y arenos como benceno, p-cimeno o pentadienilo, en la que m es un número entero igual o mayor que 1, se obtiene un compuesto de fórmula

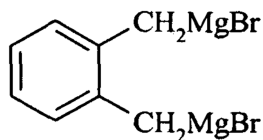


en la que M, L, A y m son como se definen anteriormente.

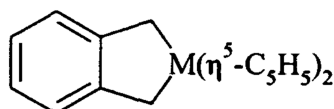
En una realización preferida del esquema de reacción xviii) en compuestos de fórmulas XXXVII y XXXIX, A es un anillo carbocíclico como



en donde cada anillo puede contener uno o más sustituyentes adicionales tales como grupo alquilo o alcoxi. Así, en una realización preferida adicional del esquema de reacción (xviii), $(\eta^5-C_5H_5)_2MCl_2$ se hace reaccionar con



para dar un metalacido de fórmula



en la que M es Ti, Zr, Hf, Nb.

- 5 Las Fig. 1 y Fig. 2 muestran dos ejemplos de alimentación de un flujo B en diversos puntos de inyección a un flujo A. El microrreactor (6) de la Fig. 1 comprende un camino de flujo con tres puntos de inyección, el microrreactor (6) de la Fig. 2 comprende dos caminos de flujo que tienen cada uno tres puntos de inyección. Puede haber presentes más de dos caminos de flujo, así como más de tres puntos de inyección en cada camino de flujo. Así, el 2º reaccionante puede alimentarse en los puntos de inyección a un primer flujo generado por el fluido que comprende el 1º reaccionante. Desde un punto de vista económico, el reaccionante más costoso y más reactivo se alimenta ventajosamente al primer flujo que comprende el reaccionante más económico y/o menos reactivo. En la mayoría de los caso, el reactivo de Grignard será el reaccionante más costoso y/o más reactivo.

15 Por otra parte, no hay límites estructurales relativos a los puntos de inyección, las zonas de mezcladura y/o las zonas de reacción. Solo por la razón de comprender mejor las partes del microrreactor usado en la presente invención, los microrreactores de las Fig. 1 y Fig. 2 se representan como un espacio hueco extendido lineal. No obstante, el camino o los caminos (1) de flujo puede ser tortuosamente curvados según se conoce en la técnica. Por otra parte, las diferentes zonas de mezcladura y/o zonas de reacción no necesitan tener las mismas dimensiones en anchura o longitud. Además, no es necesario usar un microrreactor que contenga todas las características mencionadas anteriormente en una entidad física. También es posible conectar externamente puntos de inyección, zonas de mezcladura, zonas de reacción adicionales, cada uno opcionalmente enfriado o calentado, a un camino de flujo.

25 Alimentar sólo una fracción de la cantidad necesaria para alcanzar la terminación de la reacción de Grignard mientras se usa más de un punto de inyección conduce a un incremento del número de áreas calientes ("hot spots") en el microrreactor mientras que el aumento de temperatura en cada área caliente se reduce en comparación con microrreactores típicos con una sola zona de mezcladura y reacción. Además, puesto que uno de los dos compuestos se diluye en el primer flujo que comprende el otro compuesto, la formación de productos secundarios se reduce y los rendimientos se incrementan. Así, el método de la invención proporciona un control mejorado sobre las reacciones.

30 En la presente invención, cada uno de los al menos dos fluidos puede ser independientemente un líquido, un gas o un fluido supercrítico. Dependiendo de las propiedades de mezcladura de la zona de mezcladura, no es necesario que los al menos dos fluidos sean completamente miscibles.

35 Además del al menos un camino de flujo general, al menos un punto de inyección, al menos una zona de mezcladura y al menos una zona de reacción, un microrreactor adecuado para el método de la invención puede comprender elementos estructurales adicionales tales como volúmenes de retención ajustables por temperatura, volúmenes de premezcladura ajustables por temperatura y otros conocidos en la técnica.

40 Se ha encontrado que usar un microrreactor es particularmente ventajoso para reacciones tipo Grignard si se usa con puntos de inyección múltiple. De acuerdo con el presente método, puede conseguirse un control mejorado sobre una reacción tipo Grignard fluida, lo que puede dar como resultado mejoras significativas en el rendimiento y/o la pureza de los productos de reacción, así como otros beneficios. La reacción empieza después de poner el contacto los fluidos reactivos A y B en la zona (3) de mezcladura y continúa en una zona (3) de mezcladura. En una realización preferida, el camino o caminos (1) de flujo tienen una anchura en el intervalo de 10 a 10000 micrómetros y una sección transversal de 0,1 centímetros cuadrados o menos. Más preferiblemente, el camino de flujo está en un intervalo de 10 a 500 micrómetros, o incluso más preferiblemente en un intervalo de 10 a 200 micrómetros.

45 En una realización preferida adicional, se suministra independientemente calor o enfriamiento a los depósitos de reaccionantes, el punto o puntos (3) de inyección, la zona o zonas (4) de mezcladura y/o la zona o zonas (5) de

reacción o cualquier otra entidad estructural del microrreactor usado. Preferiblemente, el calor o el enfriamiento se suministra mediante una fuente externa. Dicho calor o enfriamiento pueden suministrarse para iniciar, mantener y/o frenar la reacción. Preferiblemente, se suministra calor para iniciar y/o mantener la reacción, mientras que se suministra enfriamiento para frenar la reacción. En raros casos puede suministrarse calor para frenar la reacción, mientras que puede suministrarse enfriamiento para iniciar y/o mantener la reacción.

En caso de reacciones rápidas que tienen lugar esencialmente en la zona de mezclado, la zona de reacción puede usarse para ajustar la temperatura de la mezcla de reacción antes de inyectar la siguiente fracción del compuesto para reaccionar en una reacción tipo Grignard con el compuesto ya presente en el primer flujo.

Generalmente, el primer flujo (1) de fluidos que contiene el producto de reacción se extingue después de descargarse del microrreactor. Las reacciones exotérmicas rápidas que están casi terminadas cuando la mezcla de reacción ha pasado la zona de mezclado pueden requerir un enfriamiento adicional mientras pasan la zona de reacción para suprimir la formación de productos secundarios. Realizar reacciones lentas para terminar la conversión conduce a menudo a productos secundarios. En una realización preferida, el producto se aísla después de extinguir la reacción. En caso de que la reacción no alcance la terminación en la zona de mezclado durante varias reacciones de Grignard, puede ser adecuado alimentar el primer flujo descargado de la zona de reacción o el microrreactor hacia un volumen de retención externo para una reacción adicional, para otras reacciones de Grignard, puede ser adecuado después del último punto de inyección extinguir el primer flujo directamente después de que se descargue de la zona de reacción o del microrreactor antes de que alcance la terminación para evitar la sobrerreacción.

Se han mostrado en los ejemplos posteriores que en reacciones de Grignard el rendimiento se incrementa con el número de puntos de inyección. Comparando el beneficio de cada zona de inyección adicional con los esfuerzos y las desventajas de conectar o construir una zona de inyección adicional (nuevo diseño del microrreactor, en general incremento del hardware requerido, trabajo de programación adicional, presión de fluido incrementada, peligro de fuga incrementado), se ha encontrado que el método de la invención se lleva a cabo ventajosamente con un microrreactor que comprende no más de 7 regiones de reacción (puntos de inyección, zonas de mezclado, zonas de reacción), preferiblemente de 3 a 6 regiones de reacción.

Los éteres glicólicos, preferiblemente bis(2-metoxietil)éter (diglime) y 1,2-dimetoxietano (monoglime, DME), son disolventes preferidos para llevar a cabo las presentes reacciones de Grignard en microrreactores. Especialmente, a temperaturas bajas de 0°C o menos, los reactivos de Grignard tienden a flocular, coagularse o incluso cristalizar y así obturar las microestructuras. Podría mostrarse que llevar a cabo reacciones de Grignard en microrreactores en presencia de al menos un éter glicólico evita la floculación, coagulación o cristalización de reactivos de Grignard y así la obturación de las microestructuras (canales, micromezclador, camino o caminos de flujo internos) especialmente a bajas temperaturas. Podría mostrarse que (bajo condiciones idénticas) las soluciones de Grignard que comprenden al menos un éter glicólico tienen una vida útil de almacenamiento prolongada en comparación con soluciones de Grignard sin éteres glicólicos. Por otra parte, tales soluciones de Grignard pueden contener hasta aproximadamente 20% en peso o más del reactivo de Grignard mientras se almacenan y/o se alimentan al microrreactor a una temperatura de aproximadamente 0°C o menos, preferiblemente a aproximadamente -5°C o menos, aún más preferiblemente a aproximadamente -15 °C o menos. En una realización preferida adicional, el reactivo de Grignard está disuelto en una mezcla que comprende entre 10 y 50% en peso de al menos un éter glicólico, más preferiblemente entre 20 y 40% en peso, aún más preferiblemente aproximadamente 30% en peso. En otra realización adicional preferida, el éter glicólico es bis(2-metoxietil)éter y/o 1,2-dimetoxietano. Otros disolventes adecuados que pueden usarse en el presente método son éter dietílico anhidro y/o tetrahidrofurano.

Objetivos, ventajas y características adicionales pueden derivarse de las reivindicaciones dependientes y las realizaciones descritas de la presente invención.

Descripción de los dibujos:

La Fig. 1 es un dibujo esquemático de un microrreactor (6) que comprende un camino (1) de flujo a través de todo el microrreactor y tres regiones (2) de reacción embebidas, comprendiendo cada región de reacción un punto (3) de inyección, una zona (4) de mezclado y una zona (5) de reacción, en el que un fluido B se alimenta a un fluido A.

La Fig. 2 muestra un dibujo esquemático de un microrreactor que comprende dos de tales caminos de flujo.

Ejemplos

Los microrreactores usados en los ejemplos y el ejemplo de comparación estaban hechos de diferentes materiales (vidrio o metal) y sistemas construidos de forma diferente. Algunos eran entidades de microrreactor integradas en las que el punto o puntos de inyección, la zona o zonas de mezclado y la zona o zonas de reacción estaban

construidos en una entidad física. Otros estaban hechos de elementos simples (punto o puntos de inyección, zona o zonas de mezcladura y zona o zonas de reacción) que están conectados a través de accesorios externos. Se ajustaba la temperatura de algunos microrreactores al sumergir en un baño de temperatura controlada sin tener en su lugar ningún sistema de ajuste de temperatura elaborado adicional. Otros contenían además un sistema de ajuste de la temperatura interna eficaz en el que un fluido de temperatura controlada se alimenta a la superficie exterior del punto o puntos de inyección, la zona o zonas de mezcladura y la zona o zonas de reacción para proporcionar un ajuste de temperatura eficaz y rápido. Para facilitar la evaluación de la influencia del número de puntos de inyección en todos los ejemplos, el reactivo de Grignard (2º reaccionante) se alimentó a un 1º reaccionante de un modo proporcional correspondiente al número de puntos de entrada. Con dos, tres, cuatro, cinco o seis puntos de entrada, aproximadamente 50, 33,3, 25, 20 o 16,6% en moles del 2º reaccionante necesario para alcanzar la terminación de la reacción se alimenta respectivamente en cada punto de entrada. Normalmente, el efluente del microrreactor (que comprende el producto) se ha extinguido y recogido. En la mayoría de los casos, el efluente se ha extinguido con HCl.

Ejemplo 1:

En dos microrreactores de múltiples inyecciones automontados que tienen de 2 a 6 regiones de reacción montadas a partir de puntos de inyección, zonas de mezcladura y zonas de reacción separados (comprendiendo cada reacción un punto de inyección, una zona de mezcladura y una zona de reacción), se hicieron reaccionar cloruro 2-cloropropiónico (13,5% en peso) en tetrahidrofurano (THF, 86,5% en peso) como flujo A y bromuro de fenetilmagnesio (1 eq., 10% en peso) en THF (1 eq., 90% en peso) como flujo B. Los microrreactores se pusieron en un baño a 20°C. El ajuste de temperatura de los microrreactores dependía del intercambio térmico sobre la superficie externa de las partes simples de los módulos. El microrreactor de los ejemplos 1.1 a 1.5 comprendía zonas de reacción de aproximadamente 0,2 ml de volumen interno que permitían casi ausencia de enfriamiento entre los puntos de inyección. El microrreactor de los ejemplos 1.6 a 1.10 comprendía zonas de reacción de aproximadamente 2,0 ml de volumen interno que permitían al menos un enfriamiento poco eficaz (EPE) entre los puntos de inyección. Se producían caudales de 20 y 40 g/min. El 2º reaccionante se alimentó al 1º reaccionante en una relación equimolar. Los rendimientos del producto 4-cloro-1-fenilpentan-3-ona recogidos después de la zona de reacción respectiva se muestran en las tablas 1 y 2 en relación con la velocidad de alimentación y las condiciones de enfriamiento.

Ejemplo de comparación 1:

En un microrreactor de una sola inyección equipado con un punto de inyección, una zona de mezcladura y una zona de reacción, los reaccionantes del ejemplo 1 se hicieron reaccionar con y sin enfriamiento. Se producían caudales de 20 y 40 g/min. El flujo B (reactivo de Grignard) se alimentó al flujo A (1º reaccionante) de tal modo que en la zona de mezcladura ambos reaccionantes estuvieran presentes en una relación equimolar. Los rendimientos del producto 4-cloro-1-fenil-pentan-3-ona que se recogía después de la zona de reacción respectiva y se extinguía se muestran en la tabla 1 en relación con la velocidad de alimentación y las condiciones de enfriamiento.

Ejemplo 2:

En dos microrreactores de múltiples inyecciones que tenían 4 regiones de reacción (comprendiendo cada una un punto de inyección, una zona de mezcladura y una zona de reacción de 1,08 ml de volumen de reacción interno), se hicieron reaccionar cloruro 2-cloropropiónico (13,5% en peso) en tetrahidrofurano (THF, 86,5% en peso) como flujo A y bromuro de fenetilmagnesio (1 eq., 10% en peso) en THF (1 eq., 90% en peso) como flujo B. El microrreactor MR1 comprendía estructuras de intercambio térmico internas y proporcionaba un enfriamiento muy eficaz (EME) mientras el ajuste de temperatura del microrreactor metálico MR2 se realizaba al sumergir el microrreactor en un baño de temperatura ajustada y provisto sólo de un enfriamiento poco eficaz (EPE) entre los puntos de inyección. Las temperaturas se presentaron en la tabla 3. Se producían caudales totales de 20 y 40 g/min después de la última inyección. El 2º reaccionante (flujo B) se alimenta al primer reaccionante en una proporción correspondiente al número de puntos de entrada. Aproximadamente 50, 33,3 o 25% en moles de flujo B necesarios para alcanzar la terminación de la reacción se alimentaron respectivamente en cada punto de entrada al primer flujo. Después de la última inyección los reactivos del flujo B y el flujo A se alimentaron en una cantidad equimolar. Los rendimientos del producto 4-cloro-1-fenilpentan-3-ona que se recogía después de la zona de reacción respectiva y se extinguía se muestran en la tabla 3 en relación con la velocidad de alimentación y las condiciones de enfriamiento.

Ejemplo 3:

La reacción del ejemplo 1 se ha realizado en dos microrreactores diferentes con un flujo de 18 g/min. MR2 es un microrreactor metálico sumergido en un baño de enfriamiento sin dispositivos de enfriamiento adicionales (EPE). MR3 es un microrreactor de vidrio con un sistema de enfriamiento activo con estructuras de intercambio térmico internas similares a MR1 que proporcionan un enfriamiento muy eficaz (EME). Los rendimientos obtenidos con microrreactores que tenían dos puntos de inyección a -20, 0 y 20°C, respectivamente (Ejemplos 3.1 y 3.3), o tres puntos de inyección a -20, 0 y 24°C, respectivamente (Ejemplos 3.2 y 3.4), se recogen en la tabla 4.

Ejemplo de comparación 2:

Los rendimientos de la reacción del ejemplo 1 realizada bajo las condiciones del ejemplo 3 con microrreactores que tienen un punto de inyección (Ejemplos de Comparación 2.1 y 2.2) se recogen en la tabla 4.

Ejemplo 4:

- 5 En un microrreactor de múltiples inyecciones disponible comercialmente de Coming (comprendiendo cada reacción un punto de inyección, una zona de mezclado y una zona de reacción) se hicieron reaccionar oxalato de dimetilo (10, 15 o 20% en peso, respectivamente) en bis(2-metoxietil)éter (añádase 100% en peso) como flujo A y cloruro de etilmagnesio (19,1% en peso) en una mezcla de bis(2-metoxietil)éter (30% en peso) y tetrahidrofurano (THF, añádase 100% en peso) como flujo B. Se ha usado HCl en una relación molar de HCl/Mg de aproximadamente 1,15 para extinguir la reacción en el efluente del microrreactor. La Tabla 5 presenta el contenido de oxalato de dimetilo respectivo en el flujo A [% en peso], la relación estequiométrica Grignard/oxalato [mol/mol], el flujo total [g/min], la temperatura del depósito de calor usado para el ajuste térmico del microrreactor, así como el rendimiento (Y, [%]) de producto (2-MOB = 2-oxo-butirato de metilo), la conversión (C, [%]) y la selectividad (S, [%]).

Ejemplo de comparación 3:

- 15 En un microrreactor NIM de una sola inyección disponible comercialmente de Coming se hicieron reaccionar oxalato de dimetilo (10, 15 o 20% en peso, respectivamente) en bis(2-metoxietil)éter (añádase 100% en peso) como flujo A y cloruro de etilmagnesio (19,1% en peso) en una mezcla de bis(2-metoxietil)éter (30% en peso) y tetrahidrofurano (THF, añádase 100% en peso) como flujo B. Se ha usado HCl en una relación molar de HCl/Mg de aproximadamente 1,15 para extinguir la reacción del efluente del microrreactor. La Tabla 6 presenta el contenido de oxalato de dimetilo respectivo en el flujo A [% en peso], la estequiometría de Grignard/oxalato [mol/mol], el flujo total [g/min], la temperatura del depósito de calor usado para el ajuste térmico del microrreactor, así como el rendimiento (Y, [%]) de producto (2-MOB = 2-oxo-butirato de metilo), la conversión (C, [%]) y la selectividad (S, [%]).

Tabla 1:

	Ejemplo de comparación 1, 1 punto de inyección	Ejemplo 1.1, 2 puntos de inyección	Ejemplo 1.2, 3 puntos de inyección	Ejemplo 1.3, 4 puntos de inyección	Ejemplo 1.4, 5 puntos de inyección	Ejemplo 1.5, 6 puntos de inyección
40 g/min, sin enfriamiento	22.5%	27.0%	n.d.	30.0%	31.0%	33.0%
20 g/min, sin enfriamiento	21.5%	26.7%	31.0%	32.7%	35.0%	36.0%
n.d. = no disponible; EPE = "enfriamiento poco eficaz"; EME = "enfriamiento muy eficaz"						

Tabla 2:

	Ejemplo de comparación 1, 1 punto de inyección	Ejemplo 1.6, 2 puntos de inyección	Ejemplo 1.7, 3 puntos de inyección	Ejemplo 1.8, 4 puntos de inyección	Ejemplo 1.9, 5 puntos de inyección	Ejemplo 1.10, 6 puntos de inyección
40 g/min, EPE	22,5%	29,5%	33,5%	n.d.	37,5%	37,5%
20 g/min, EPE	21,5%	29,0%	33,5%	36,3%	37,5%	38,5%
n.d. = no disponible; EPE = "enfriamiento poco eficaz"; EME = "enfriamiento muy eficaz"						

Tabla 3:

	Ejemplo 2.1, MR1, 0°C, EME	Ejemplo 2.2, MR1, 20°C, EME	Ejemplo 2.3, MR2, 20°C, EPE
10 g/min	n.d.	n.d.	n.d.
20 g/min	n.d.	n.d.	36.3%
38 g/min	n.d.	n.d.	35.0%
40 g/min	46,3%	40,7%	n.d.
60 g/min	43,5%	37,1%	n.d.
80 g/min	42,3%	35,9%	n.d.
100 g/min	40,1%	33,7%	n.d.
n.d. = no disponible; EPE = "enfriamiento poco eficaz"; EME = "enfriamiento muy eficaz"			

Tabla 4:

	-20°C	0°C	20°C
Ejemplo de comparación 2.1, MR ² , EPE	29,8%	25,6%	21,6%
Ejemplo 3.1, MR ² , EPE	n.d.	32,5%	28,1%
Ejemplo 3.2, MR ² , EPE	n.d.	36,7%	30,0%
Ejemplo de comparación 2.2, MR ³ , EME	36.1%	30,6%	22,8%
Ejemplo 3.3, MR ³ , EME	n.d.	36,7%	30,0%
Ejemplo 3.4, MR ³ , EME	n.d.	30,0%	32,9%
n.d. = no disponible; EPE = "enfriamiento poco eficaz"; EME = "enfriamiento muy eficaz"			

Tabla 5:

Ej. Nº	Alimentación-1 [% en peso]	Estequiometría [mol/mol]	Flujo [g/min]	T [°C]	Y [%]	C [%]	S [%]
4.1	10,0	1,17	39,9	-5	84,6	98,9	85,6
4.2	10,0	1,17	40,0	-15	89,2	100,0	89,2
4.3	15,0	1,15	39,9	-5	81,7	97,8	83,5
4.4	15,0	1,11	40,0	-15	87,4	98,4	88,9
4.5	20,0	1,14	39,9	-5	78,0	98,2	79,4
4.6	20,0	1,16	40,0	5	84,7	99,0	85,5
4.7	20,0	1,07	40,0	5	70,9	92,6	76,5

(continuación)

Ej. N°	Alimentación-1 [% en peso]	Estequiometría [mol/mol]	Flujo [g/min]	T [°C]	Y [%]	C [%]	S [%]
4.8	20,0	1,11	40,0	-5	77,6	95,6	81,2
4.9	20,0	1,05	40,0	-15	82,7	95,0	87,1

Tabla 6:

Ej. C. N°	Alimentación-1 [% en peso]	Estequiometría [mol/mol]	Flujo [g/min]	T [°C]	Y [%]	C [%]	S [%]
3.1	10,0	1,17	40,2	-15	81,6	96,1	84,9
3.2	10,0	1,16	40,1	-5	77,3	94,9	81,5
3.3	10,0	1,17	40,0	5	73,4	94,4	77,7
3.4	15,0	1,17	39,9	-5	67,7	94,9	71,3
3.5	15,0	1,17	40,0	-15	74,0	96,6	76,6
3.6	20,0	1,23	38,7	-5	53,3	90,9	58,6

REIVINDICACIONES

1. Un método para llevar a cabo una reacción de Grignard que comprende mezclar al menos dos fluidos, que comprenden un compuesto capaz de reaccionar con un reactivo de Grignard en una reacción tipo Grignard (1^{er} reaccionante) y otro fluido que comprende un reactivo de Grignard (2^o reaccionante), y opcionalmente fluidos adicionales, teniendo lugar dicha mezclado en un microrreactor (6) que comprende al menos un camino (1) de flujo para uno de los al menos dos fluidos (A) que comprende bien el 1^{er} reaccionante o bien el 2^o, comprendiendo dicho camino o caminos de flujo al menos dos regiones (2) de reacción, comprendiendo cada región de reacción un punto (3) de inyección para alimentar el otro de los dos fluidos (B) que comprende bien el 2^o o bien el 1^{er} reaccionante, una zona (4) de mezclado en la que al menos dos fluidos entran en contacto entre sí y una zona (5) de reacción, y en el que el microrreactor proporciona opcionalmente uno o más volúmenes de tiempo de permanencia adicionales, y en el que en dicho método uno de los al menos dos fluidos que comprende bien el 1^{er} reaccionante o bien el 2^o establece un primer flujo y en el que el otro de los al menos dos fluidos que comprende bien el 2^o reaccionante o bien el 1^o se inyecta en dicho primer flujo al menos en dos puntos (3) de inyección a lo largo de dicho camino o caminos (1) de flujo de tal modo que en cada punto de inyección sólo se inyecte una fracción de la cantidad necesaria para alcanzar la terminación de la reacción tipo Grignard.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el camino o los caminos (1) de flujo tienen una anchura en el intervalo de 10 a 10000 micrómetros y una sección transversal de 0,1 centímetros cuadrados o menos.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la anchura del camino de flujo está en un intervalo de 10 a 500 micrómetros.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la anchura del camino de flujo está en un intervalo de 10 a 200 micrómetros.
5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se suministra independientemente calor o enfriamiento al punto o puntos (3) de inyección, la zona o zonas (4) de mezclado y/o la zona o zonas (5) de reacción.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que se suministra calor o enfriamiento para iniciar, mantener y/o frenar la reacción.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que se suministra calor para iniciar y/o mantener la reacción.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que se suministra enfriamiento para frenar la reacción.
9. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el microrreactor (6) comprende de 3 a 6 regiones (2) de reacción.
10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que en las reacciones lentas la reacción se extingue después de la última zona de reacción antes de que alcance la terminación.
11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el reactivo de Grignard (2^o reaccionante) es un compuesto de fórmula
- $$\text{R}^1\text{-Mg-X} \quad (\text{I}),$$
- o
- $$\text{R}^1\text{-Mg-R}^1 \quad (\text{II}),$$
- en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo y aralquilo, y en la que X se selecciona del grupo que consiste en cloro, bromo y yodo.
12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el 1^{er} reaccionante es un compuesto de fórmula
- $$\text{R}^2\text{-X} \quad (\text{III}),$$
- en la que R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo y aralquilo y X se selecciona del grupo que consiste en cloro, bromo y yodo.

13. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el 1^{er} reaccionante es un compuesto que comprende uno o más enlaces múltiples polares como C=O, C=N, C≡N, C=S, N=O y S=O.
14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el 1^{er} reaccionante se selecciona de un grupo que consiste en dióxido de carbono, aldehídos, cetonas, haluros de ácido carboxílico, ésteres, iminas, tioaldehídos, tiocetonas y tioésteres.
15. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el 1^{er} reaccionante es un compuesto que tiene un átomo de hidrógeno activado.
16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el 1^{er} reaccionante se selecciona de un grupo que consiste en ácidos carboxílicos y compuestos que soportan uno o más grupos hidroxilo, amino, imino o tio.
17. Un método para llevar a cabo una reacción de Grignard de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en un microrreactor en el que la mezcla de reacción comprende al menos un éter glicólico.
18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en el que está presente de 10 a 50% en peso de al menos un éter glicólico.
19. El método de acuerdo con las reivindicaciones 17 o 18, en el que el éter glicólico es bis(2-metoxi)éter y/o 1,2-dimetoxietano.
20. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en el que la temperatura del reactivo de Grignard alimentado al microrreactor es 0°C o menos.

Fig. 1

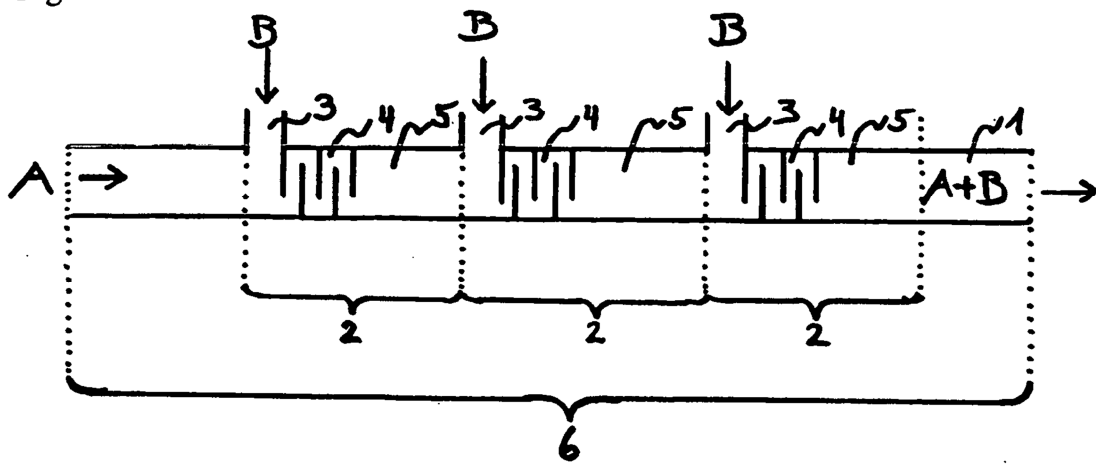


Fig. 2

