

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 780**

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 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2007** **E 09011852 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012** **EP 2138500**

54 Título: **Reacciones Grignard en microrreactores**

30 Prioridad:

18.07.2006 EP 06014883

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

03.04.2013

73 Titular/es:

**LONZA AG (100.0%)
MÜNCHENSTEINERSTRASSE 38
4052 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**BIELER, NIKOLAUS;
DUCRY, LAURENT y
ROBERGE, DOMINIQUE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 399 780 T3

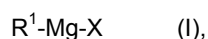
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

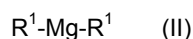
Reacciones Grignard en microrreactores

La presente invención se relaciona con un proceso para las reacciones tipo Grignard que comprenden la mezcla por lo menos de 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 la fórmula



o



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



- 15 en donde R^2 es alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo y arilalquilo, 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 la fórmula I se llama reactivo de Grignard. Otros usos de los compuestos de las fórmulas I o II son el intercambio de átomos de halógeno de boro, sílice, estaño o compuestos de antimonio o la preparación de compuestos Grignard altamente reactivos los cuales son, de otro modo, difíciles de obtener.

- 20 En EP-A-1285924 se describe la manera en que se llevan a cabo las reacciones Grignard utilizando micro mezcladores sencillos. El método descrito no es aplicable a producciones de escala industrial.

- Un objetivo persistente de la industria química es mejorar, de manera constante, y controlar las reacciones químicas. El control mayor sobre las reacciones puede conducir a, por ejemplo, mejorías en seguridad, incremento en el rendimiento y/o pureza del producto de reacción, o el aislamiento de productos intermedios útiles altamente reactivos. En particular, es conveniente un mayor control sobre la mezcla del reactivo, flujo del fluido, profundización/abastecimiento de calor y eficacia catalítica.

- 25 Por lo tanto, sería conveniente un método general que proporcione dicho control mejorado sobre las reacciones. En particular, se buscan métodos para llevar a cabo reacciones exotérmicas en gran escala en una forma controlada.

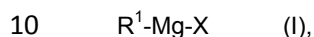
- De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para llevar a cabo una reacción Grignard que comprende la mezcla por lo menos de dos fluidos, por lo menos uno de los dos fluidos que comprende un compuesto capaz de reaccionar con un reactivo de Grignard en una reacción tipo Grignard (primer reaccionante) y otro fluido que comprende un reactivo de Grignard (segundo reaccionante), y fluidos adicionales de manera opcional, dicha mezcla se lleva a cabo en un microrreactor (6) que comprende por lo menos una trayectoria de flujo (1) para por lo menos uno de los dos fluidos (A) que comprende ya sea el primero o el segundo reaccionante, dicha trayectoria(s) de fluido que comprende por lo menos dos regiones de reacción (2), cada región de reacción que comprende un punto de inyección (3) para alimentar el otro fluido (B) que comprende ya sea el segundo o el primer reaccionante, una zona de mezclado (4) en la cual por lo menos dos fluidos entran en contacto y una zona de reacción (5), y en donde el microrreactor proporciona, de manera opcional, uno o más volúmenes de tiempo de residencia adicional y en donde, en dicho método, por lo menos uno de los dos fluidos que comprende ya sea el primero o segundo reaccionante establece un primer flujo y en donde el otro por lo menos de los dos fluidos que comprende ya sea el segundo o el primer reaccionante es inyectado en dicho primer flujo por lo menos en dos puntos de inyección (3) a lo largo de dicha trayectoria(s) de flujo de tal forma que en cada punto de inyección sólo se inyecte una fracción de la cantidad necesaria para lograr la terminación de la reacción tipo Grignard.

- Por lo regular, la expresión "microrreactor" se utiliza para un reactor en el que los volúmenes de reacción tienen dimensiones (perpendicular a la dirección de flujo) de aproximadamente 10000 micrómetros y menos.

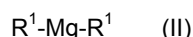
- 45 La expresión "necesario para lograr la terminación de la reacción" significa la cantidad que tendría que ser añadida para alcanzar la terminación "teórica" de la reacción por ejemplo en un recipiente sencillo. En una estequiometría de reacción 1:1 sencilla esto serían cantidades equimolares. Para un primer reaccionante como BCl₃ como en

reacción (xvi) a continuación dependiendo del producto deseado, dos o tres equivalentes molares de un reactivo de Grignard que origina un grupo MgX son necesarios para completar la reacción. En el caso en donde el reactivo de Grignard comprende dos grupos MgX como en la reacción (xviii) a continuación dos equivalentes molares del primer reaccionante son necesarios para la terminación.

- 5 El uso más importante del magnesio en la química orgánica preparativa es la formación reductiva de los compuestos Grignard de haluros orgánicos con inversión de polaridad (*umpolung*) del halógeno que origina átomo de carbono. En compuestos orgánicos de magnesio o compuestos Grignard, el enlace carbono-magnesio está fuertemente polarizado y el átomo de carbono anexado al magnesio porta una carga negativa. Los reactivos de Grignard adecuados para la reacción en el método inventivo son compuestos de la fórmula

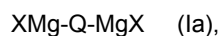


o



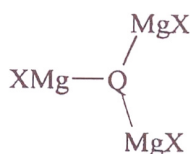
- 15 en donde R^1 es seleccionado del grupo que consta de alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo y arilalquilo, y en donde X es un átomo de halógeno seleccionado del grupo que consta de cloro, bromo y yodo. En una modalidad preferida se utiliza un compuesto Grignard de la fórmula I. Bajo condiciones adecuadas, los compuestos Grignard pueden ser almacenados como tales. Los compuestos de la fórmula I y II existen en el equilibrio Schlenk. Dependiendo de los sustituyentes, el equilibrio cambia más hacia un lado. Ambos compuestos pueden ser utilizados de manera equivalente a pesar de que los compuestos de la fórmula II, por lo regular, actúan más lento que los compuestos de la fórmula I.

- 20 En una modalidad preferida, el reactivo de Grignard puede contener dos o más grupos MgX, que se conectan a través de un grupo carbocíclico o ramificado, lineal. Por consiguiente, aquí y en lo sucesivo, los compuestos de la fórmula I pueden también representar, por ejemplo, los compuestos de las fórmulas



o

- 25 (Ib),



- 30 y similares en donde Q es seleccionado del grupo que consta de porciones de hidrocarburo di o trivalente, tal como cicloalcanos, alqueno, alquino, arilo y arilalquilo como se definió anteriormente en donde uno, dos o más átomos de hidrógeno son reemplazados con el respectivo número de grupos MgX.

Cada uno de los radicales antes mencionados puede, de manera opcional, portar grupos funcionales adicionales que no son capaces de reaccionar con el compuesto Grignard bajo condiciones de reacción tipo Grignard.

Entre otros compuestos de la fórmula



- 35 en donde R^2 es seleccionado del grupo que consta de alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo y arilalquilo, y X es halógeno, así como los compuestos que comprenden uno o más enlaces múltiples polares como $C=O$, $C=N$, $C\equiv N$, $C=S$, $N=O$ y $S=O$ o compuestos que tienen por lo menos un átomo de hidrógeno activado son capaces de reaccionar con reactivos de Grignard en una reacción tipo Grignard y pueden ser utilizados de acuerdo con el método de la presente invención.

- 40 Los compuestos que comprenden un enlace múltiple polar como se definió anteriormente pueden ser seleccionados del grupo que consta de 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 portan uno o más grupos hidroxilo, amino, imino o tio.

- 45 Aquí y en lo sucesivo el término "alquilo" representa un grupo alquilo ramificado o lineal. Al utilizar la forma "C1-n-alquilo", el grupo alquilo se supone debe tener 1 a n átomos de carbono. C1-6-alquilo representa, por ejemplo,

metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo y hexilo. Un grupo R¹ "alquilo" en la fórmula I puede portar uno más grupos MgX adicionales.

Aquí y en lo sucesivo el término "cicloalquilo" representa un grupo cicloalifático que tiene 3 átomos de carbono o más. El cicloalquilo representa sistemas de anillo mono y policíclicos tales como ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo o norbornilo. Un grupo R¹ cicloalquilo en la fórmula I puede portar uno o más grupos MgX adicionales.

Aquí y en lo sucesivo el término "alquenilo" representa un radical ramificado o lineal que origina un enlace doble C=C sustituido, de manera opcional, con uno o más átomos de halógeno y/o sustituido, de manera opcional, con grupos C1-6-alquilo, C1-6-alcoxi o di-C1-6-alquilamino. Los ejemplos son etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo. Un grupo R¹ alquenilo en la fórmula I puede portar uno o más grupos MgX adicionales.

Aquí y en lo sucesivo el término "alquinilo" representa un radical ramificado o lineal que origina un enlace triple C≡C sustituido, de manera opcional, con uno o más átomos de halógeno y/o sustituido, de manera opcional, con grupos C1-6-alquilo, C1-6-alcoxi o di-C1-6-alquilamino. Los ejemplos son etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo. Un grupo R¹ alquinilo en la fórmula I puede portar uno o más grupos MgX adicionales.

Aquí y en lo sucesivo el término "arilo" representa un grupo aromático, de preferencia fenilo o naftilo sustituidos, de manera opcional, además con uno o más átomos de halógeno y/o sustituidos, de manera opcional, con grupos C1-6-alquilo, C1-6-alcoxi o di-C1-6-alquilamino. Un grupo R¹ arilo en la fórmula I puede portar uno o más grupos MgX adicionales.

Aquí y en lo sucesivo el término "arilalquilo" representa un grupo alquilo C1-8 como se definió anteriormente, sustituido con una porción de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consta de fenilo, naftilo, furanilo, tienilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tienilo, dicha porción de arilo o heteroarilo es sustituida, de manera opcional, con uno o más átomos de halógeno, grupos amino, y/o sustituido con, de manera opcional, grupos C1-6 alquilo, C1-6 alcoxi o di-C1-6-alquilamino. Un grupo R¹ arilalquilo en la fórmula I puede portar uno o más grupos MgX adicionales.

Aquí y en lo sucesivo el término "alcoxi" representa un grupo alcoxi ramificado o lineal. Al utilizar la forma "C1-n-alcoxi", el grupo alquilo se supone debe tener 1 a n átomos de carbono. C1-6-alcoxi representa, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *tert*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

Aquí y en lo sucesivo el término "cicloalcoxi" presenta un grupo cicloalcoxi que tiene 3 átomos de carbono o más. Cicloalquilo representa, por ejemplo, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, ciclooctiloxi o ciclodeciloxi.

Aquí y en lo sucesivo el término "di-C1-6-alquilamino" representa un grupo dialquilamino que comprende dos porciones de alquilo que tienen, de forma independiente, 1 a 6 átomos de carbono. Di-C1-6-alquilamino 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.

Con frecuencia, el producto de reacción primario de una reacción tipo Grignard es un intermediario que porta, por ejemplo, un grupo -O-MgX o -S-MgX. Dicho intermediario es convertido para proporcionar el producto de reacción deseado después de la solvólisis, tal como hidrólisis.

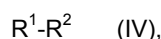
Las reacciones (i) a (xviii) muestran las modalidades preferidas de las reacciones Grignard y las secuencias de reacción que se van a llevar a cabo en un microrreactor de multi-inyección de acuerdo con el presente método.

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



en donde R² es como se definió anteriormente y X es halógeno, en donde el halógeno en los compuestos de la fórmula I y III puede ser el mismo o diferente,

compuestos de la fórmula



en donde R¹ y R² se obtienen como se definió anteriormente.

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

(a) formaldehído, o

(b) un aldehído de la fórmula

5 R^2-CHO (V),

en donde R^2 es seleccionado del grupo que consta de alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo y arilalquilo, o

(c) una cetona de la fórmula

R^3-CO-R^4 (VI),

10 en donde R^3 y R^4 son el mismo o diferente y son seleccionados del grupo que consta de alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo y arilalquilo, alcoholes primario, secundario y terciario de las fórmulas

(a)

R^1-CH_2-OH (VII),

(b)

$R^1-CHOH-R^2$ (VIII),

15 y

(c)

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

de manera respectiva, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se obtienen como se definió anteriormente.

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

R^1-COOH (X),

en donde R^1 es como se definió anteriormente.

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

25 R^2-COX (XI),

en donde R^2 es como se definió anteriormente, y en donde X es cloro, bromo y yodo,

una cetona de la fórmula

R^1-CO-R^2 (XII),

en donde R^1 y R^2 se obtienen como se definió anteriormente.

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

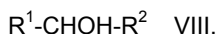
$HCOOR^2$ (XIII),

en donde R^2 es como se definió anteriormente,

dependiendo de las condiciones de la reacción.

35 (a) un aldehído de la fórmula R^1-CHO , en donde R^1 es como se definió anteriormente, o

(b) se obtiene un alcohol secundario de la fórmula



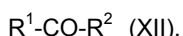
(vi) Al hacer reaccionar un reactivo de Grignard de la fórmula I o II, en donde R^1 y X son como se definió anteriormente con un carboxilato de la fórmula



5 en donde R^2 y R^3 son como se definió anteriormente,

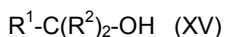
dependiendo de las condiciones de la reacción.

(a) una cetona de la fórmula



en donde R^1 y R^2 son como se definió anteriormente, o

10 (b) un alcohol terciario de la fórmula



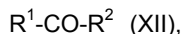
en donde R^1 y R^2 se obtienen como se definió anteriormente.

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

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



en donde R^2 es como se definió anteriormente, un compuesto de la fórmula



20 en donde R^1 y R^2 se obtienen como se definió anteriormente.

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

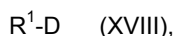


en donde R^2 y R^3 son como se definió anteriormente, un compuesto de la fórmula

25 $R^1(R^2)_2\text{C-NHR}^3 \quad (\text{XII}),$

en donde R^1 , R^2 y R^3 se obtienen como se definió anteriormente.

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



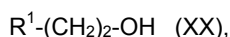
30 en donde R^1 se obtiene como se definió anteriormente.

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



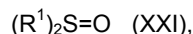
en donde R^1 se obtiene como se definió anteriormente.

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



en donde R^1 se obtiene como se definió anteriormente.

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

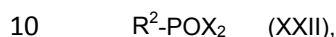


5 en donde R^1 se obtiene como se definió anteriormente.

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

(a) un haluro de fosforilo, o

(b) un dihaluro de ácido fosfónico de la fórmula



en donde R^2 y X son como se definió anteriormente, o

(c) un haluro de ácido fosfónico de la fórmula



15 en donde R^2 y R^3 son el mismo o diferente y son como se definió anteriormente, y en donde X es como se definió anteriormente,

por sustitución de los haluros, óxidos de fosfina de las fórmulas

(a)



(b)



y

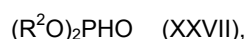
(c)



de manera respectiva, en donde R^1 , R^2 y R^3 se obtienen como se definió anteriormente.

25 El método es, de forma particular, importante para la preparación del óxido de trioctilfosfina.

(xiv) Los óxidos de fosfina mezclados se pueden obtener en un proceso de dos etapas al hacer reaccionar, en primer lugar, el reactivo de Grignard de la fórmula I o II, en donde R^1 y X son como se definió anteriormente con un fosfito secundario de la fórmula



30 en donde R^1 es como se definió anteriormente, para proporcionar un compuesto de la fórmula



en donde R^1 y X son como se definió anteriormente, y

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



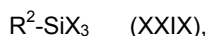
35 en donde R^2 y X son como se definió anteriormente, para obtener un compuesto de la fórmula



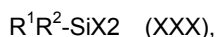
en donde R^1 y R^2 son como se definió anteriormente.

En una modalidad preferida de secuencia de reacción (xiv) la alimentación del compuesto de la fórmula III en el segundo paso puede ser llevada a cabo (a) fuera del microrreactor, (b) en un segundo microrreactor o (c) en el mismo microrreactor como la primera reacción, la última por lo menos en un punto de inyección "próximo" después de la formación del compuesto de la fórmula XXVIII.

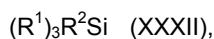
(xv) Al hacer reaccionar un reactivo de Grignard de la fórmula I o II, en donde R^1 y X son como se definió anteriormente con un compuesto de la fórmula



en donde R^2 y X son como se definió anteriormente, compuestos de la fórmula



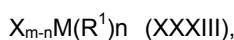
y



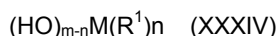
en donde R^1 , R^2 y X se obtienen como se definió anteriormente.

Cuando se lleva a cabo la reacción para alcanzar los compuestos de terminación de la fórmula XXXII, éste será el producto principal. El método es adecuado, de manera especial, para haluros de arilmagnesio, de preferencia bromuros de arilmagnesio.

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

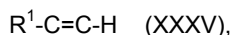


en donde M, R^1 y m son como se definió anteriormente, y en donde n corresponde a la cantidad de átomos de halógeno intercambiados X o, de manera opcional, después de que la hidrólisis es un compuesto de la fórmula

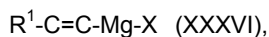


en donde M, R^1 , m y n se obtienen como se definió anteriormente.

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

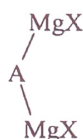


en donde R^1 es como se definió anteriormente, un reactivo de Grignard adicional de la fórmula



en donde R^1 y X se obtienen como se definió anteriormente.

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

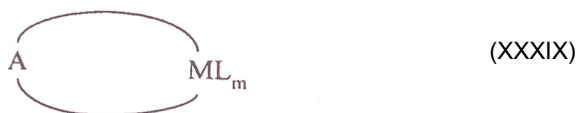


(XXXVII)

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



- 5 en donde L es un ligante seleccionado del grupo que consta de 1,5-ciclooctadieno, monóxido de carbono, y arenas como benceno, *p*-cimeno o pentadienilo, en donde m es un entero igual o mayor que 1, un compuesto de la fórmula

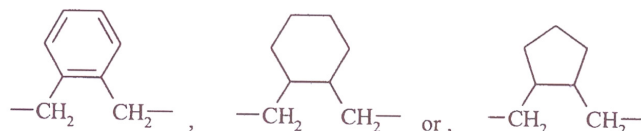


10

en donde M, L, A y m se obtienen como se definió anteriormente.

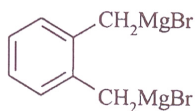
En una modalidad preferida del esquema de reacción xviii) en los compuestos de las fórmulas XXXVII y XXXIX, A es un anillo carbocíclico como

15



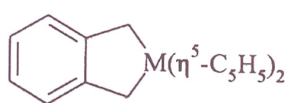
en donde cada anillo puede contener uno o más sustituyentes adicionales tales como los grupos alquilo o alcoxi. De esta manera, en una modalidad preferida adicional del esquema de reacción (xviii), $(\eta^5-C_5H_5)_2MCl_2$ reacciona con

20



para proporcionar un metalacido de la fórmula

25



en donde M es Ti, Zr, Hf, Nb.

- 30 La Figura 1 y la Figura 2 muestran dos ejemplos de alimentación a un flujo B en diversos puntos de inyección a un flujo A. El microrreactor (6) en la Figura 1 comprende una trayectoria de flujo con tres puntos de inyección, el microrreactor (6) en la Figura 2 comprende dos trayectorias de flujo cada una tiene tres puntos de inyección. Pueden existir más de dos trayectorias de flujo presentes, así como más de tres puntos de inyección en cada trayectoria de flujo. De esta manera, el segundo reaccionante puede ser alimentado en los puntos de inyección a un primer flujo generado por el fluido que comprende el primer reaccionante. Desde un punto de vista económico, entre más caro y/o más reactivo sea el reaccionante, se alimenta de forma ventajosa al primer flujo que comprende el reaccionante más barato y/o menos reactivo. En la mayoría de los casos, el reactivo de Grignard será más caro y/o el reaccionante más reactivo.

40

Además, no hay límites estructurales en cuanto a los puntos de inyección, las zonas de mezclado y/o las zonas de reacción. Sólo para un mejor entendimiento de las partes del microrreactor utilizadas en la presente invención, los microrreactores en la Figura 1 y la Figura 2 son mostrados como un espacio hueco influenciado lineal. No obstante, la trayectoria(s) de flujo (1) pueden ser dobladas de forma tortuosa como se conoce en la técnica. Además, las

diferentes zonas de mezclado y/o zonas de reacción no necesitan tener las mismas dimensiones en ancho o largo. No es necesario, además, utilizar un microrreactor que contenga todas las características mencionadas anteriormente en una entidad física. También es posible conectar, de forma externa, los puntos de inyección adicionales, las zonas de mezclado, las zonas de reacción, cada uno enfriado o calentado, de manera opcional, a una trayectoria de flujo.

Alimentar sólo una fracción de la cantidad necesaria para alcanzar la terminación de la reacción Grignard mientras se utiliza más de un punto de inyección conduce a un incremento del número de situaciones difíciles en el microrreactor mientras que el incremento de temperatura en cada situación difícil es reducida en comparación con los microrreactores comunes con sólo una zona de reacción y mezclado. Además, debido a que uno de los dos compuestos es diluido en el primer flujo que comprende el otro compuesto, se reduce la formación de productos secundarios e incrementan los rendimientos. Así, el método inventivo proporciona un control mejorado sobre las reacciones.

En la presente invención, cada uno por lo menos de los dos fluidos pueden ser, de forma independiente, un líquido, un gas o un fluido súper crítico. Dependiendo de las propiedades de mezclado de la zona de mezclado, no es necesario que por lo menos los dos fluidos sean miscibles por completo.

Además de por lo menos una trayectoria de flujo general, por lo menos un punto de inyección, por lo menos una zona de mezclado y por lo menos una zona de reacción, un microrreactor adecuado para el método inventivo puede comprender elementos estructurales adicionales tales como los volúmenes de retención ajustable de temperatura, volúmenes de pre-mezclado ajustables de temperatura y otros conocidos en la técnica.

Se ha encontrado que el uso de un microrreactor es ventajoso, de forma particular, para las reacciones tipo Grignard en caso de que se utilice con puntos de inyección múltiple. De acuerdo con el presente método, se puede lograr el control mejorado sobre una reacción tipo Grignard de fluido, lo cual puede resultar en mejoras significativas en el rendimiento del producto de reacción y/o pureza, así como otros beneficios. La reacción comienza después de contactar los fluidos del reactivo A y B en la zona de mezclado (3) y continúa en una zona de reacción (3). En una modalidad preferida, la trayectoria(s) de flujo (1) tiene una anchura en el rango de 10 a 10000 micrómetros y una sección transversal de 0.1 centímetros cuadrados o menos. Con mayor preferencia, el ancho de la trayectoria de flujo está en un rango de 10 a 500 micrómetros o aún, con mayor preferencia, en un rango de 10 a 200 micrómetros.

En una modalidad preferida adicional, el calor o enfriamiento es suministrado, de manera independiente, a los depósitos de reaccionantes, punto(s) de inyección (3), la zona(s) de mezclado (4) y/o la zona(s) de reacción (5) o cualquier otra entidad estructural del microrreactor utilizado. De preferencia, el calor o enfriamiento es suministrado mediante una fuente externa. Dicho calor o enfriamiento puede ser suministrado para iniciar, mantener y/o retardar la reacción. De preferencia, el calor es suministrado para iniciar y/o conservar la reacción, en donde el enfriamiento es suministrado para retardar la reacción. En casos poco comunes, el calor puede ser suministrado para retardar la reacción, en donde el enfriamiento puede ser suministrado para iniciar y/o mantener la reacción.

En el caso de reacciones rápidas que se llevan a cabo, de manera esencial, en la zona de mezclado, la zona de reacción puede ser utilizada 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.

Por lo general, el primer flujo (1) de fluidos que contienen la reacción, el producto es matado después de haber sido descargado del microrreactor. Las reacciones exotérmicas rápidas que son casi completadas cuando la mezcla de la reacción ha pasado la zona de mezclado pueden requerir enfriamiento adicional mientras pasa a la zona de reacción para suprimir la formación del producto secundario. Llevar a cabo reacciones lentas para completar la conversión, con frecuencia conduce a productos secundarios. En una modalidad preferida, el producto es aislado después de matar la reacción. En el caso de que la reacción no alcance la terminación en la zona de mezclado durante diversas reacciones Grignard, puede ser conveniente alimentar el primer flujo descargado de la zona de reacción o el microrreactor en un volumen de retención externo para la reacción adicional, para otras reacciones Grignard puede ser adecuado después del último punto de inyección matar el primer flujo directamente después de haber sido descargado de la zona de reacción o del microrreactor antes de que alcance la terminación para evitar la sobre-reacción.

Hemos mostrado en los ejemplos a continuación que en las reacciones Grignard el rendimiento incrementa con el número de puntos de inyección. La comparación del beneficio de cada zona de inyección adicional con los esfuerzos y desventajas de conectar o construir una zona de inyección adicional (nuevo diseño de microrreactor, en general el

incremento del hardware requerido, trabajo adicional de programación, presión incrementada de fluido, peligro incrementado de derrame) se ha encontrado que el método inventivo es llevado a cabo, de forma ventajosa, con un microrreactor que comprende no más de 7 regiones de reacción (puntos de inyección, zonas de mezclado, zonas de reacción), de preferencia de 3 a 6 regiones de reacción.

- 5 Los éteres de glicol, de preferencia bis(2-metoxietil) éter(diglima) y 1,2-dimetoxietano (monoglima, DME), son solventes preferidos para llevar a cabo reacciones Grignard al instante en micro rectores. De forma especial, a bajas temperaturas de 0°C o menos, los reactivos de Grignard tienden a flocular, coagular o incluso cristalizar y, de esta manera, conectar las micro estructuras. Se puede mostrar que llevar a cabo las reacciones Grignard en microrreactores en la presencia por lo menos de un éter de glicol previene la floculación, coagulación o cristalización
- 10 de los reactivos de Grignard y así las conexiones de las micro estructuras (canales, micro mezcladores, trayectoria(s) de flujo interno, en particular, en temperaturas bajas. Se puede mostrar que (bajo condiciones idénticas) las soluciones Grignard que comprenden por lo menos un éter de glicol tienen una vigencia de almacenamiento prolongada en comparación con las soluciones Grignard sin éteres de glicol. Además, dichas soluciones Grignard pueden contener hasta aproximadamente 20% en peso del reactivo de Grignard o mientras
- 15 están almacenadas y/o alimentadas al microrreactor a una temperatura aproximadamente de 0°C o menos, de preferencia aproximadamente -5°C o menos, aún con mayor preferencia aproximadamente -15°C o menos. En una modalidad preferida adicional, el reactivo de Grignard es disuelto en una mezcla que comprende entre 10 y 50% en peso por lo menos de un éter de glicol, con mayor preferencia entre 20 y 40% en peso, aun con mayor preferencia aproximadamente 30% en peso. En otra modalidad preferida adicional, el éter de glicol es bis(2-metoxietil)éter y/o
- 20 1,2-dimetoxietano. Otros solventes adecuados que pueden ser utilizados en el presente método son dietil-éter anhidro y/o tetrahidrofurano.

Los objetos adicionales, ventajas y características pueden derivar de las reivindicaciones pendientes y las modalidades descritas de la presente invención.

Descripción de los dibujos:

- 25 La Figura 1 es un dibujo esquemático de un microrreactor (6) que comprende un camino de flujo (1) a través del microrreactor completo y que incluye tres regiones de reacción (2), comprendiendo cada reacción un punto de inyección (3), una zona de mezcla (4) y una zona de reacción (5), en donde el fluido B es alimentado al fluido A.

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

Ejemplos

- 30 Los microrreactores utilizados en los ejemplos y el ejemplo de comparación fueron elaborados con diferentes materiales (vidrio o metal) y sistemas de construcción de manera diferente. Algunos fueron entidades de microrreactores integrados en donde los puntos de inyección, zonas de mezclado y zonas de reacción son contruidos en una entidad física. Otros son elaborados a partir de elementos sencillos (puntos de inyección, zonas de mezclado y zonas de reacción que están conectados mediante accesorios externos. A algunos microrreactores se les ajustó la temperatura por inmersión en un baño de temperatura controlada sin tener ningún sistema de ajuste de temperatura elaborado adicional en el sitio. Otros también contenían un sistema de ajuste de temperatura interno eficiente en donde un fluido controlado de temperatura es alimentado a la superficie exterior del punto(s) de inyección, zona(s) de mezclado y zona(s) de reacción para proporcionar un ajuste de temperatura rápido y eficiente. Para permitir la evaluación de la influencia del número de puntos de inyección en todos los
- 35 ejemplos, el reactivo de Grignard (segundo reaccionante) fue alimentado a un primer reaccionante en una forma proporcional que corresponde con el número de puntos de entrada. Con dos, tres, cuatro, cinco o seis puntos de entrada aproximadamente de 50, 33.3, 25, 20 o 16.6% de moles del segundo reaccionante necesarios para alcanzar la terminación de la reacción, de manera respectiva, son alimentados a cada punto de entrada. Por lo regular, el efluente del microrreactor (que comprende el producto) ha sido matado y recolectado. En la mayoría de
- 40 los casos, el efluente ha sido matado con HCl.
- 45

Ejemplo 1:

- En dos microrreactores de multi-inyección auto-ensamblados que tienen 2 a 6 regiones de reacción ensamblados de puntos de inyección separados, las zonas de mezclado y zonas de reacción (cada reacción comprende un punto de inyección, una zona de mezclado y una zona de reacción), cloruro 2-cloro propiónico (13.5% en peso) en
- 50 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 reaccionaron. Los microrreactores fueron colocados en un baño a 20°C. El ajuste de temperatura de los microrreactores dependió del intercambio de calor en la superficie externa de las partes sencillas de los módulos. El microrreactor de los ejemplos 1.1 a 1.5 comprendió zonas de reacción aproximadamente de 0.2 mL del volumen interno que casi no permite el enfriamiento entre los puntos de inyección. El microrreactor de los

ejemplos 1.6 a 1.10 comprendió las zonas de reacción aproximadamente de 2.0 mL del volumen interno que permite por lo menos un enfriamiento bajo efectivo (LEC) entre los puntos de inyección. Se realizaron las tasas de flujo de 20 a 40 g/min. El segundo reaccionante fue alimentado al primer reaccionante en relación equimolar. Los rendimientos del producto 4-cloro-1-fenil-pentan-3-ona recolectados después de la zona de reacción respectiva son mostrados en la tabla 1 y 2 en relación con la tasa de alimentación y condiciones de enfriamiento.

Ejemplo de comparación 1:

En un microrreactor de inyección sencilla equipado con un punto de inyección, una zona de mezclado y una zona de reacción, los reaccionantes del ejemplo 1 reaccionaron con y sin enfriamiento. Se realizaron las tasas de flujo de 20 y 40 g/min. El flujo B (reactivo de Grignard) fue alimentado al flujo A (primer reaccionante) de tal que forma que en la zona de mezclado ambos reaccionantes estuvieron presentes en la relación equimolar. Los rendimientos del producto 4-cloro-1-fenil-pentano-3-ona que son recolectados después de la zona de reacción respectiva y matados son mostrados en la tabla 1 en relación con la tasa de alimentación y condiciones de enfriamiento.

Ejemplo 2:

En dos microrreactores de multi-inyección que tienen 4 regiones de reacción (cada uno comprende un punto de inyección, una zona de mezclado y una zona de reacción de 1.08 mL de volumen de reacción interna), cloruro 2-cloro propiónico (13.5% en peso) en tetrahidrofurano (THF, 86.5% en peso) como flujo A y bromuro de fenetil-magnesio (1 eq., 10% en peso) en THF (1 eq., 90% en peso) como flujo B reaccionaron. El microrreactor MR1 comprendió estructuras de intercambio de calor interno y proporcionaron un enfriamiento muy eficiente (VEC) mientras que el ajuste de temperatura del microrreactor de metal MR2 fue elaborado al sumergir el microrreactor en un baño ajustado de temperatura y proporcionó sólo un enfriamiento bajo eficiente (LEC) entre los puntos de inyección. Las temperaturas fueron mostradas en la tabla 3. Se realizaron las tasas de flujo total de 20 y 40 g/min después de la última inyección. El segundo reaccionante (flujo B) es alimentado al primer reaccionante en una proporción que corresponde al número de puntos de entrada. Con dos, tres o cuatro puntos de entrada aproximadamente 25% en moles de flujo B necesarios para alcanzar la terminación de la reacción, de manera respectiva, fueron alimentados a cada punto de entrada al primer flujo. Después de la última inyección, los reactivos del flujo B y del flujo A fueron alimentados en cantidades equimolares. Los rendimientos del producto 4-cloro-1-fenilo-pentano-3-ona son recolectados después de la zona de reacción respectiva y matados y se muestran en la tabla 3 en relación con la tasa de alimentación y condiciones de enfriamiento.

Ejemplo 3:

La reacción del ejemplo 1 ha sido realizada en dos diferentes microrreactores con un flujo de 18 g/min. MR2 es un microrreactor de metal sumergido en un baño de enfriamiento sin facilidades de enfriamiento adicional (LEC), MR3 es un microrreactor de vidrio con un sistema de enfriamiento activo con estructuras de intercambio de calor interno para que MR1 proporcione un enfriamiento muy eficiente (VEC). Los rendimientos obtenidos con microrreactores que tienen dos puntos de inyección a -20,0 y 20°C, de manera respectiva (Ejemplos 3.1 y 3.3), o tres puntos de inyección a -20,0 y 20°C, de manera respectiva (Ejemplos 3.2 y 3.4) son recolectados en la tabla 4.

Ejemplo de comparación 2:

Los rendimientos de la reacción del ejemplo 1 llevados a cabo bajo las condiciones del ejemplo 3 con microrreactores que tienen un punto de inyección (Ejemplos de Comparación 2.1 y 2.2), son recolectados en la tabla 4.

Ejemplo 4:

En un microrreactor de inyección múltiple disponible de manera comercial de Corning (cada reacción comprende un punto de inyección, una zona de mezclado y una zona de reacción) oxalato de dimetilo (10, 15 o 20% en peso, de manera respectiva) en bis(2-metoxietil)éter (adicionar 100% en peso) como flujo A y cloruro de etil-magnesio (19.1% en peso) en una mezcla de bis(2-metoxietil)éter (30% en peso) y tetrahidrofurano (THF, adicionar 100% en peso) como flujo B reaccionaron. HCl en una relación molar de HCl/Mg de aproximadamente 1.15 ha sido utilizada para matar la reacción en el efluente del microrreactor. La Tabla 5 muestra el contenido de oxalato de dimetilo respectivo en el flujo A [% en peso], la estequiometría de oxalato/Grignard [mol/mol], el flujo total [g/min], la temperatura del depósito de calor utilizada para el ajuste térmico del microrreactor, así como el rendimiento (Y, [%]) de producto (2-MOB=metilo 2-oxo-butirato), conversión (C, [%]) y selectividad (S, [%]).

Ejemplo de comparación 3:

5 En un microrreactor NIM de mono inyección disponible de manera comercial de oxalato de dimetilo Corning (10, 15 o 20% en peso, de manera respectiva) en bis(2-metoxietil)éter (adicionar 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, adicionar 100% en peso) como flujo B reaccionaron. HCl en una relación molar de HCl/Mg de aproximadamente 1.15 ha sido utilizado para matar la reacción en el efluente del microrreactor. La Tabla 6 muestra el contenido de oxalato de dimetilo respectivo en el flujo A [% en peso], la estequiometría de oxalato/Grignard [mol/mol], el flujo total [g/min], la temperatura del depósito de calor utilizado para el ajuste térmico del microrreactor, así como el rendimiento (Y,[%]) del producto (2-MOB=metilo 2-oxo-butirato), conversión (C,[%]) y 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, no enfriamiento	22.5%	27.0%	n.a.	30.0%	31.0%	33.0%
20 g/min, no enfriamiento	21.5%	26.7%	31.0%	32.7%	35.0%	36.0%

n.a=no disponible; LEC="enfriamiento bajo eficiente"; VEC="enfriamiento muy eficiente"

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, LEC	22.5%	29.5%	33.5%	n.a.	37.5%	37.5%
20 g/min, LEC	21.5%	29.0%	33.5%	36.3%	37.5%	38.5%

n.a=no disponible; LEC="enfriamiento bajo eficiente"; VEC="enfriamiento muy eficiente"

Tabla 3:

	Ejemplo 2.1, MR1, 0°C, VEC	Ejemplo 2.2, MR1, 20°C, VEC	Ejemplo 2.3, MR2, 20°C, LEC
10 g/min	n.a.	n.a.	n.a.
20 g/min	n.a.	n.a.	36.3%
38 g/min	n.a.	n.a.	35.0%
40 g/min	46.3%	40.7%	n.a.
60 g/min	43.5%	37.1%	n.a.
80 g/min	42.3%	35.9%	n.a.
100 g/min	40.1%	33.7%	n.a.

10 n.a=no disponible; LEC="enfriamiento bajo eficiente";

VEC="enfriamiento muy eficiente"

Tabla 4

	-20°C	0°C	20°C
Ejemplo de comparación 2.1, MR2, LEC	29.8%	25.6%	21.6%
Ejemplo 3.1, MR2, LEC	n.a.	32.5%	28.1%
Ejemplo 3.2, MR2, LEC	n.a.	36.7%	30.0%
Ejemplo de comparación 2.2, MR3, VEC	36.1%	30.6%	22.8%
Ejemplo 3.3, MR3, VEC	n.a.	36.7%	30.0%
Ejemplo 3.4, MR3, VEC	n.a.	30.0%	32.9%

n.a=no disponible; LEC="enfriamiento bajo eficiente"; VEC="enfriamiento muy eficiente"

Tabla 5

Ej. #	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
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:

C.-Ex. #	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 en un microrreactor, estando dicho microrreactor equipado con puntos de inyección múltiples, y en donde la mezcla de reacción comprende por lo menos un éter de glicol.
2. El método de la reivindicación 1, en donde está presente de 10 a 50% en peso de por lo menos un éter de glicol.
- 5 3. El método de las reivindicaciones 1 ó 2, donde el éter de glicol es bis(2-metoxietil)éter y/o 1,2-dimetoxietano.
4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la temperatura del reactivo de Grignard alimentado al microrreactor es de 0° C o inferior.

Fig. 1

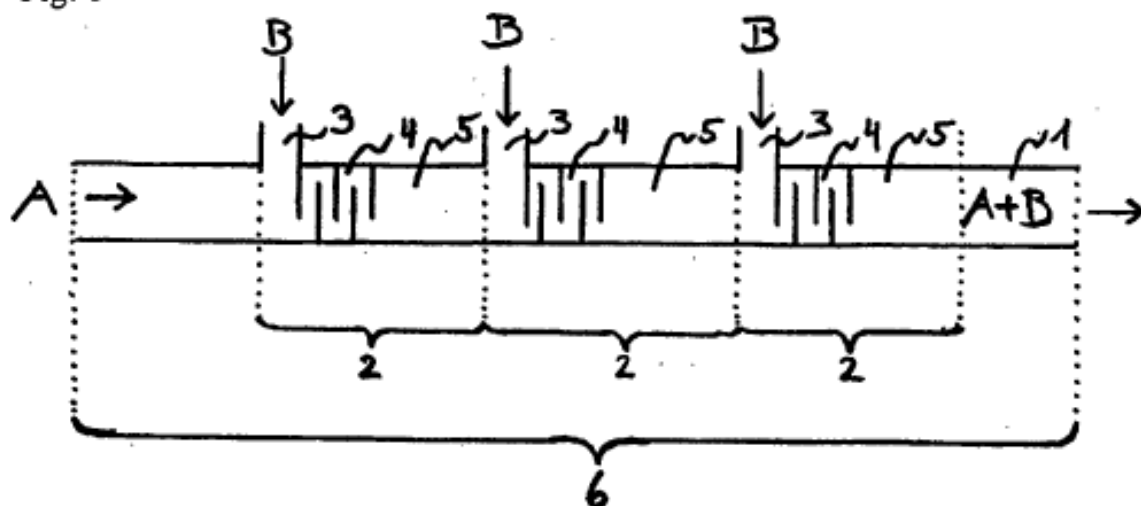


Fig. 2

