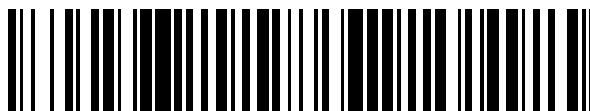


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 348**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/30** (2006.01)

**C07C 1/26** (2006.01)

**C07C 41/30** (2006.01)

**C07F 7/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2004 E 04016925 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 1500649**

54 Título: **Procedimiento para la puesta en práctica de una reacción de extinción in situ**

30 Prioridad:

**22.07.2003 DE 10333174**

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

**30.10.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SCHMALZ, HANS-GÜNTHER, PROF. DR.;  
SCHWALBE, THOMAS, DR.;  
SAKAMOTO, YUKI;  
MATSUMOTO, KEISUKE y  
GOTO, SACHIO**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 427 348 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).

## DESCRIPCION

Procedimiento para la puesta en práctica de una reacción de extinción in situ

## FONDO DE LA INVENCION

## 1. CAMPO TECNICO

- 5 La invención se refiere a un procedimiento para la puesta en práctica de una reacción de extinción in situ (ISQ) mediante generación de un producto intermedio reactivo (ZP) en presencia de un componente de reacción apropiado con ayuda de un micro-reactor.

## 2. ESTADO DE LA TECNICA

- 10 El concepto ISQ establece múltiples nuevas posibilidades para la síntesis orgánica, en especial en relación con reacciones en las que se genera, e inmediatamente se captura (in situ, o bien en la producción) un compuesto orgánico de litio mediante intercambio de halógeno-litio (rápido) en presencia de un electrófilo. Hasta el momento sólo hubo ejemplos a tal efecto en algunas reacciones intramoleculares y (brevemente) en la obtención de ácidos arilborónicos, o bien sus ésteres.

- 15 Un antiguo concepto evidente de la química consiste en generar y capturar directamente de este modo etapas intermedias reactivas en presencia de componentes de reacción apropiados. En el idioma moderno, tal modo de proceder se puede denominar "extinción in situ" (ISQ). En la síntesis, la técnica de ISQ se utiliza frecuentemente de manera selectiva para generar in situ y capturar directamente componentes reactivos para cicloadiciones. Son ejemplos conocidos a tal efecto dehidrobenzenos u o-quinodimetanos en reacciones de Diels-Alder (véase, por ejemplo: J. L. Segura, N. Martin. Chem. Rev. 1999, 99, 3199-3246). Esta técnica es completamente evidente en transformaciones a través de radicales y carbocatiónicas, en las que se generan intermedios de vida corta casi exclusivamente en presencia de los componentes de reacción.

- 20 La técnica ISQ se opone al control de reacción gradual, en el que en primer lugar se genera por separado un reactivo activo, y sólo después se hace reaccionar con un componente de reacción en una segunda operación de síntesis. Precisamente en la química de carbaniones reactivos (aniones enolato, compuestos de Grignard, compuestos orgánicos de litio) es habitual generar en primer lugar las etapas intermedias reactivas (en la mayor parte de los casos mediante desprotonación o intercambio de metal-halógeno), para hacer reaccionar las mismas a continuación con electrófilos de manera selectiva (y frecuentemente a bajas temperaturas). En la química de carbaniones, tales procedimientos de dos etapas son "normales", mientras que la metódica de ISQ forma la excepción poco frecuente.

- 30 En 1983 apareció por primera vez un trabajo poco considerado (T. D. Krizan y J. C. Martin, J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 6155-6157), en el que se mostró la posibilidad de capturar los compuestos aromáticos de litio, procedentes de la orto-litaci3n con compuestos aromáticos con tetrametilpiperiduro de litio (LiTMP) con un electrófilo presente desde el principio (TMSC1). Poco después, en un trabajo de concepci3n análoga, E. J. Corey presentó su "protocolo de extinción in situ" (E. J. Corey, A. W. Gross, Tetrahedron Lett. 1984, 25, 495-498). También pudo mostrar que las bases amidicas voluminosas de uso común para la desprotonaci3n de compuestos carbonílicos, como LDA, no reaccionan con TMSC1 a bajas temperaturas. Si se añade la base a una mezcla de compuesto carbonílico y TMSC1 (método ISQ), en lugar de generar previamente el anión enolato y extinguir el mismo a continuación con TMSC1, se pueden alcanzar rendimientos y regioselectividades elevados en la obtenci3n de éteres de silileno. Esta metódica se adoptó rápidamente también por otros, y aún en la actualidad encuentra múltiple aplicaci3n, entre otros, en el desprotonado/sililado enantioselectivo de sustancias quirales (Simpkins, Schmalz).

(Aplicaciones más recientes seleccionadas del método de Corey: C. D. Graf, C. Malan, K. Harms, P. Knochel, J. Org. Chem. 1999, 64, 5581-5588; H. Suzuki, N. Yamazaki, C. Kibayashi, J. Org. Chem. 2001, 66, 1494-1496).

- 45 La adici3n de organocupratos en compuestos carbonílicos ( $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados) en presencia de trimetilclorosilano (TMSC1), y en caso dado HMPA, se puede considerar igualmente proceso ISQ, no pareciendo completamente clara la naturaleza de etapas intermedias a capturar (Modern Organocopper Chemistry, Ed. N. Krause, Wiley-VCH, 2002, páginas 333 y siguientes).

- 50 Una reacción ISQ interesante utilizó Overman en la síntesis total de (+)-aloperina a través de una reacción de Diels-Alder intramolecular (A. D. Brosius, L. E. Overman, L. Schwink, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 700-709). En este caso se combinó una mezcla de una metilsulfonamida y clorofosfato de dietilo con hexametildisilazida de litio (LHMDS), fosforilándose in situ el anión primario procedente de la desprotonaci3n de sulfonamida de metilo, y desprotonándose el producto directamente de manera adicional para dar el reactivo de Wittig-Horner. La reacción de

Wittig subsiguiente y la [4+2]-ciclación intramolecular dan por resultado el esqueleto básico policondensado de la sustancia natural.

5 La síntesis de boronatos de arilo orto-sustituídos a través de intermedios de litio (inestables) generados a través ISQ mediante desprotonación con boratos de trialkilo se describió por dos grupos (J. Kristensen, M. Lysen, P. Vedso, M. Begtrup, Org. Lett. 2001, 3, 1435 y S. Caron, J. M. Hawkins, J. Org. Chem. 1998, 63, 2054).

Además se describió la litiación de cloruros de alilo sustituidos con arilo o heteroarilo bajo condiciones ISQ en presencia de compuestos carbonílicos. Resultaron epóxidos. (S. Florio, L. Troisi, Tetrahedron Lett. 1996, 37, 4777, 4780).

10 La síntesis de ácidos arilborónicos a partir de los compuestos aromáticos halogenados litiados se consiguió del mismo modo bajo condiciones ISQ (Li, W.; Nelson, D. P.; Jensen, M. S.; Hoerrner, R. S.; Cai, D.; Larsen, R. D.; Reider, P. J.; J. Org. Chem. 2002; 67, 5394). En el primer paso se somete 3-bromopiridina a una reacción de intercambio de halógeno-metal, permaneciendo intacto el éster triisopropilborónico presente igualmente en la disolución de reacción. La 3-litiopiridina reacciona a continuación para dar éster arilborónico, que se hidroliza con HCl para dar ácido borónico.

15 Además son conocidas síntesis en las que las etapas intermedias procedentes de un intercambio de halógeno-litio (o intercambio de estaño-litio) se capturan directamente por vía intramolecular (por ejemplo E. Piers et al Org. Lett. 2001, vol 3 (21), 3245-3247).

20 Como ejemplo de la puesta en práctica de reacciones en el micro-reactor cítense las siguientes solicitudes de patente: EP 1 160 241 "Verfahren zur Herstellung von Chinolon-3-carbonsäuren, WO 02/068403 "Kontinuierliches Verfahren zur Herstellung von Dihydropyronen", así como las descripciones de numerosos ejemplos de reacción adicionales en la página inicial de la firma CPC-Cellular Process Chemistry Systems GmbH (<http://www.cpc-net.com/reactions.shtml>).

25 En el sector de la química de síntesis orgánica, en las últimas décadas han adquirido un enorme significado reacciones de reactivos organometálicos altamente reactivos (compuestos de Grignard o compuestos orgánicos de litio). Por motivos técnicos de procedimiento existen aún restricciones para utilizar esta química productiva. En este contexto de disponibilidad de butil-litio y reactivos análogos a escala de toneladas, es un desafío el desarrollo de procedimientos seguros y productivos para la utilización en síntesis.

30 Mientras que las reacciones entre bromuros de arilo y butil-litio se llevan a cabo gradualmente en el caso normal (en funcionamiento discontinuo), la presente invención tomaba como base la tarea de emplear la metódica ISQ en estas reacciones. Sorprendentemente, ahora se descubrió que la metódica ISQ se puede emplear ventajosamente si tales reacciones se llevan a cabo en un micro-reactor.

#### BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

35 Por consiguiente, es objeto de la invención un procedimiento para la puesta en práctica de una reacción de extinción in situ (ISQ) mediante generación de un producto intermedio (ZP) en presencia de un componente de reacción apropiado, caracterizado porque se introduce una mezcla constituida por un producto previo (VP), que es un compuesto orgánico desprotonable mediante una base fuerte, o un compuesto orgánico halogenado, que se puede transformar en un compuesto organometálico a través de intercambio de metal-halógeno, un electrófilo (RP), y en caso dado un agente diluyente inerte en un micro-reactor, y en éste se mezcla con un reactivo de reactividad elevada (RG), que es un compuesto orgánico de litio, que es apropiado para transformar el VP en el ZP reactivo, y a partir de la mezcla de reacción obtenida, en caso dado después de pasar una unidad de tiempo de residencia, se aísla el producto final obtenido mediante reacción de ZP con el RP.

#### BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 describe la estructura esquemática de un sistema de micro-reactor para la puesta en práctica de una reacción ISQ.

#### 45 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En este caso se pueden conseguir las siguientes ventajas:

- procedimiento de una etapa;
- ahorro de tiempo en la preparación, control y elaboración:

- perfecto control de temperatura en el micro-reactor (temperaturas de reacción más elevadas permiten costes más reducidos para la refrigeración de las instalaciones);
- seguridad de funcionamiento elevada mediante volúmenes de reacción y reactores de acero reducidos;
- control de proceso continuo con la posibilidad de producción en 24 h/día;

5 - aumento de escala simple mediante paralelización de varios reactores (numbering-up). Ya que las condiciones son iguales en cada célula aislada, no es de esperar una influencia sobre los parámetros de reacción, como en el procedimiento de aumento de escala clásico.

10 El RG es preferentemente un compuesto orgánico de litio, en especial seleccionado a partir del grupo constituido por n-butillitio, sec-butillitio, terc-butillitio, n-hexillitio, metillitio, fenillitio, diisopropilamida de litio, tetrametilpiperiduro de litio y hexametilsilazida de litio.

15 El RP es preferentemente un electrófilo aquiral, proquiral o quiral, seleccionado a partir del grupo de alcanos halogenados, en caso dado substituidos, como por ejemplo yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de n-propilo, bromuro de pentilo o bromuro de bencilo, alquenos halogenados, como por ejemplo bromuro de alilo, oxiranos, aldehídos, como por ejemplo formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, butiraldehído o benzaldehído, cetonas, como por ejemplo acetona, butanona, ciclohexanona, acetofenona o benzofenona, derivados de ácido carboxílico, como por ejemplo carboxilatos, nitrilos o anhídridos, halogenuro de trihidrocarbilsililo, como por ejemplo trimetilclorosilano, terc-butildimetilclorosilano o terc-butildifenilclorosilano, acrilatos, como por ejemplo acrilato de metilo, metacrilato de metilo o acrilato de etilo, compuestos carbonílicos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados, como por ejemplo ciclohex-2-enona, 2-bromoacrilato de metilo, etil-vinilcetona, boratos, como por ejemplo borato de trimetilo, fosfonatos, sulfonatos de alquilo y sulfatos de dialquilo, como por ejemplo sulfato de dimetilo o sulfato de dietilo.

20 De modo muy especialmente preferente, el RP es una cetona, en caso dado substituida, no enolizable, con un grupo carbonilo pro-quiral, en especial fenchona.

Es especialmente preferente la reacción de bromuros de arilo con butil-litio para dar compuestos de aril-litio (intercambio de Br-Li) con subsiguiente reacción con un electrófilo.

25 En una forma de ejecución preferente, la mezcla de VP y RP se combinan con el RG en un micro-reactor, manteniéndose la zona de mezcla a una temperatura constante de  $-40^{\circ}\text{C}$  a  $+50^{\circ}\text{C}$ , en especial de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $+30^{\circ}\text{C}$ , a través de uno o varios elementos térmicos.

En otra forma de ejecución preferente, la mezcla de VP y RP se combinan con el RG en un micro-reactor a una velocidad de flujo de 0,5 a 20 ml/min, en especial 0,8 a 10 ml/min.

30 Como micro-reactores entran en consideración, por ejemplo, aquellos que se describen en las solicitudes de patente europeas EP 0 688 242, EP 1 031 375, EP 1 123 734, EP 1 123 735, EP 1 125 630, o la patente estadounidense US 5 811 062.

35 Entre una cubierta de carcasa y una carcasa están dispuestos una pluralidad de módulos de función, que se mantiene bajo presión mediante la estructura, para comprimir superficies de hermetización entre los módulos. Cada módulo funcional contiene una mitad de módulo que está configurada a modo de armazón en cada caso, para ofrecer superficies de sellado que hermetizan las mitades en el ensamblaje a presión. En la tapa están aplicadas tomas de líquido, que continúan en canales de líquido a través de las zonas marginales de los módulos de función. Desde éstos hay canales horizontales a espacios de función, que contienen, por regla general, un sistema de canales o sistema de laberinto. En general, los canales de los espacios de función transcurren en transversal o en oblicuo entre sí.

Los módulos de función ensamblados a partir de dos mitades muestran en sus superficies respectivamente orificios de canales, que están dispuestos a distancias estandarizadas, para coincidir exactamente en el caso de estructura apilada de módulos de función. Estos orificios están provistos de estructuras densas, para acoplar de manera hermética canales continuos.

45 En el ejemplo de ejecución representado supóngase que un módulo de función representa un cambiador de calor, que está constituido por una primera mitad de cambiador de calor para medio refrigerante y/o medio de calefacción, y una segunda mitad de cambiador de calor para control de reactivos. El siguiente módulo de función es un mezclador para dos componentes de reacción. El módulo de función sucesivo constituye un tramo de residencia, que está constituido por una mitad de tramo de residencia para producto de reacción y una mitad de tramo de residencia para medio refrigerante y/o medio de calefacción.

50

5 Las microestructuras en la zona de la guía de reactivos y mezcla de reacción presentan preferentemente anchuras de canal de 50-1000  $\mu\text{m}$ , en especial 100-700  $\mu\text{m}$ , y alturas de canal de 50-800  $\mu\text{m}$ , en especial 100-600  $\mu\text{m}$ , y las microestructuras presentan, en la zona de la guía de portador de calor, anchuras de canal de 20-800  $\mu\text{m}$ , en especial 100-600  $\mu\text{m}$ , y alturas de canal de 50-400  $\mu\text{m}$ , en especial 100-300  $\mu\text{m}$ , empleándose preferentemente geometrías que no forman zonas de agua detenida.

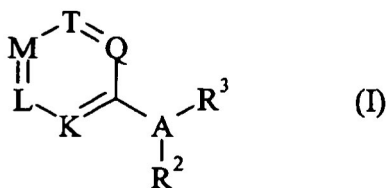
Ya que tales micro-reactores se accionan habitualmente de manera continua, no es recomendable cargar la mezcla de reacción procedente del micro-reactor en un reactor convencional, ni dejarla permanecer en el mismo.

Módulos de tiempo de residencia óptimos se describen, por ejemplo, en las solicitudes de patente europeas EP 1 157 738 y EP 1 188 476.

10 Tales módulos de tiempo de residencia sirven para el tratamiento térmico subsiguiente de medios de reacción químicos constituidos por micro-reactores.

15 Anteriormente y a continuación, el concepto tiempo de residencia significa el tiempo del que dispone el medio de reacción para la reacción subsiguiente tras el entremezclado en el módulo según la invención. Por regla general, éste es dependiente de la velocidad de flujo y del volumen de la acanaladura torcida en dos o tres dimensiones, preferentemente en forma de espiral o rosca, sobre al menos un lado del cuerpo moldeado. El volumen de la acanaladura se puede determinar previamente mediante la longitud y el diámetro del módulo, la altura de paso de la espiral en forma de rosca, así como la posición geométrica del orificio de extracción de producto.

Es preferente un procedimiento para la obtención de un compuesto de la fórmula (I)



20 donde

K, L, N, T y Q, en cada caso independientemente entre sí, representan  $\text{CR}^1$  o N;

A representa B,  $\text{CR}^4$  o  $\text{SiR}^5$ ,

25  $\text{R}^1$  representa en cada caso, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, arilo, ariloxi, aril-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, aril-alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, o flúor;

30  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , en el caso  $\text{A} = \text{CR}^4$ , en cada caso independientemente entre sí, significan hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, arilo, ariloxi, aril-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o aril-alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono;

$\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , en el caso  $\text{A} = \text{CR}^4$ , junto con el  $\text{CR}^4$  incluido, significan un anillo mono- o bicíclico con 4 a 8 átomos de carbono;

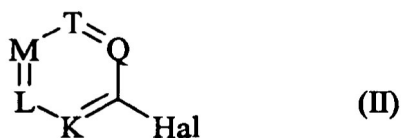
$\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , en el caso  $\text{A} = \text{SiR}^5$ , en cada caso independientemente entre sí, significan alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, arilo o aril-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono;

35  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , en el caso  $\text{A} = \text{B}$ , en cada caso independientemente entre sí, significan hidroxilo, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, ariloxi o aril-alquiloxi con 1 a 6 átomos de carbono;

$\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , en el caso  $\text{A} = \text{B}$ , forman conjuntamente un grupo de la fórmula  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-$ ;

$\text{R}^4$  significa hidrógeno o hidroxilo;

40  $\text{R}^5$  significa alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, arilo o aril-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, combinándose una mezcla constituida por un compuesto de la fórmula (II),

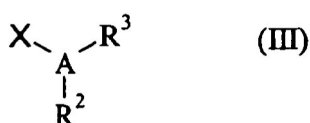


donde

K, L, M, T y Q presentan el significado indicado para la fórmula (I); y

Hal representa cloro, bromo o yodo;

5 y un compuesto de la fórmula (III)



donde

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> presentan el significado indicado en cada caso para la fórmula (I), y A-X representa B-R<sup>6</sup>, Si-Y, CH-Y o C=O,

10 R<sup>6</sup> significa alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, ariloxi o aril-alquiloxi con 1 a 6 átomos de carbono; e

Y representa un grupo saliente apropiado,

en un micro-reactor con un compuesto orgánico de litio.

15 Es especialmente preferente un procedimiento para la obtención de un compuesto de la fórmula (I), donde uno de los grupos K, L, N, T y Q, en cada caso independientemente entre sí, representan CR<sup>1</sup> o N, y los otros grupos significan CR<sup>1</sup>;

A representa B, CR<sup>4</sup> o SiR<sup>5</sup>,

20 R<sup>1</sup>, en cada caso independientemente entre sí, significa hidrógeno, alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, fenilo, fenoxi, bencilo, benciloxi o flúor;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, en el caso A = CR<sup>4</sup>, en cada caso independientemente entre sí, significan hidrógeno, alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, fenilo o bencilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, en el caso A = CR<sup>4</sup>, junto con el CR<sup>4</sup> incluido, significan un anillo mono- o bicíclico con 5 a 8 átomos de carbono;

25 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, en el caso A = SiR<sup>5</sup>, en cada caso independientemente entre sí, significan alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o bencilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, en el caso A = B, en cada caso independientemente entre sí, significan hidroxilo, alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, fenoxi o benciloxi;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, en el caso A = B, forman conjuntamente un grupo de la fórmula -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-;

30 R<sup>4</sup> significa hidrógeno o hidroxilo;

R<sup>5</sup> significa alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, fenilo o bencilo.

5 El procedimiento según la invención permite realizar reacciones ISQ en buen rendimiento y pureza, en especial con un exceso en enantiómeros, o bien diastereómeros, elevado, en el caso de empleo de materiales de partida quirales. Mediante paralelización, volúmenes de reacción mayores, trabajos a temperaturas más elevadas o bajo presión elevada, se pueden aumentar aún los índices de carga adicionalmente. El proceso se puede automatizar en gran medida, y se puede llevar a cabo de manera continua. Por lo tanto, el proceso según la invención se puede llevar a cabo de manera sensiblemente mas económica que el procedimiento discontinuo convencional, que requiere gran trabajo.

10 Para facilitar la comprensión de la presente invención se exponen los siguientes ejemplos ilustrativos para posibles tipos de reacción. La presente invención no está limitada a estas formas de ejecución específicas, sino que comprende la totalidad de las reivindicaciones.

### Ejemplos

#### Ejemplos 1 a 7

Reacción de 2-bromopiridina con fenchona mediante intercambio de halógeno-metal con n-butilitio

15 Se combina una mezcla constituida por 10 mmoles de 2-bromopiridina y 20 mmoles de fenchona en micro-reactor con 15 mmoles de n-butilitio en tetrahidrofurano. Las respectivas condiciones de reacción se pueden extraer de la siguiente tabla I. En este caso, se consiguen los resultados indicados en la tabla I.

Tabla I

| Ejemplo n° | Temperatura [°C] | Velocidad de flujo [ml/min] | Tiempo de residencia [min] | Rendimiento aislado [%] | d.e. [%]* |
|------------|------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------|-----------|
| 1          | -25              | 5                           | 3                          | 71                      | 100       |
| 2          | 0                | 5                           | 3                          | 64                      | 100       |
| 3          | -25              | 3                           | 5                          | 65                      | 100       |
| 4          | -25              | 1                           | 15                         | 65                      | 100       |
| 5**        | -25              | 5                           | 3                          | 43                      | 100       |
| 6***       | -25              | 5                           | 3                          | 46                      | 100       |
| 7***       | -25              | 1                           | 15                         | 57                      | 100       |

\*) determinado mediante cromatografía de gases

\*\*) 2-bromopiridina : fenchona : n-BuLi = 1 : 2 : 1

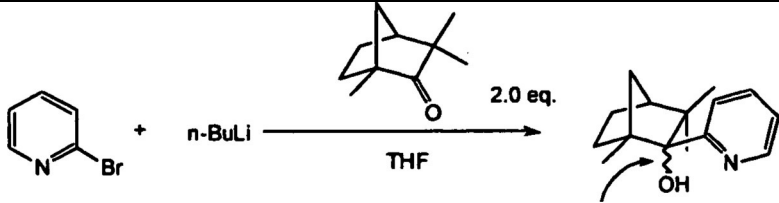
\*\*\*) 2-bromopiridina : fenchona : n-BuLi = 1 : 1 : 1

20 La reacción se llevó a cabo en un sistema de micro-reactor según la figura 1, representando la unidad (1), a modo de ejemplo, la alimentación de la mezcla de 2-bromopiridina y fenchona, y la unidad (2) la alimentación de n-butilitio. La unidad de micro-reactor (3) presenta, a modo de ejemplo, un volumen de 2 ml, y la unidad de tiempo de residencia (4) un volumen de 30 ml. En la unidad (5) se recoge el producto obtenido.

Como comparación

Los resultados de la puesta en práctica gradual de la misma reacción en un matraz de reacción se muestran en la tabla II.

Tabla II

|  |                  |                         |            |
|--|------------------|-------------------------|------------|
| Ejemplo nº   | Temperatura [°C] | Rendimiento aislado [%] | d.e. [%]*  |
| 1  | -70              | 88                      | 100 (endo) |
| 2  | -30              | 63                      | 51 (endo)  |
| 3  | 0                | <7                      | 9 (exo)    |
| 4**  | -78              | 56                      | 100 (endo) |

\*) determinado mediante cromatografía de gases

\*\*\*) J. Organomet. Chem. 63 (2000), 69-79

2-bromopiridin : fenchona : n-BuLi = 1 : 1,05 : 1,05; disolvente dietiléter

5

El hecho de que bajo las condiciones a temperaturas más elevadas se alcance una diastereoselectividad elevada, se puede interpretar como que la piridina de litio recién producida (in situ) se diferencia desde el punto de vista químico de las especies (idénticas sólo formalmente) que se obtienen por separado en el procedimiento de dos etapas, se presenta en concentración mucho más elevada, y tiene tiempo para formar los agregados más estables desde el punto de vista termodinámico (cluster).

10

#### Ejemplos 8 a 11

Análogamente al ejemplo 1 se llevan a cabo las siguientes reacciones según el esquema general:

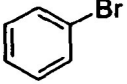
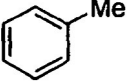
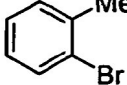
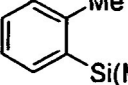
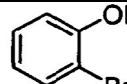
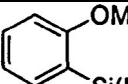
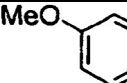
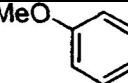
15



La siguiente tabla II reúne los resultados de estas reacciones.



Tabla II

| Nº | 1   | 2                               | 3   | Rendimiento<br>(matraz, T =<br>0°C) | Rendimiento<br>(MR, T = 25°C) |
|----|---|---------------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------|
| 8  |  | Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> |  | 33                                  | 58                            |
| 9  |  | TSMCl                           |  | 88                                  | 77                            |
| 10 |  | TSMCl                           |  | 91                                  | 87                            |
| 11 |  | Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> |  | 44                                  | 61                            |

Los resultados indicados muestran rendimientos comparables a mejores en la reacción ISQ en el micro-reactor en comparación con el control de reacción en el matraz.

### 5 Ejemplo 12

Se llevó a cabo la siguiente reacción, en comparación reacción ISQ en el micro-reactor y de manera convencional (matraz):



1      2      3      4      5      6

#### 10 Reacción ISQ convencional (matraz)

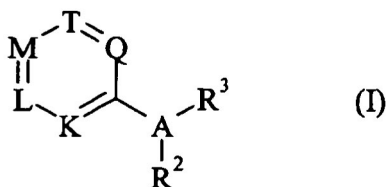
| Tra.  | % 4 | % 5 | % 6 |
|-------|-----|-----|-----|
| -35°C | 40  | 9   | 2,5 |

#### Reacción ISQ en micro-reactor

| Tra. | % 4 | % 5 | % 6 |
|------|-----|-----|-----|
| 0°C  | 39  | 8   | 2   |

## REIVINDICACIONES

- 1.- Procedimiento para la puesta en práctica de una reacción de extinción in situ (ISQ) mediante generación de un producto intermedio reactivo (ZP) en presencia de un componente de reacción apropiado, caracterizado porque se introduce una mezcla constituida por un producto previo (VP), que es un compuesto orgánico desprotonable mediante una base fuerte, o un compuesto orgánico halogenado, que se puede transformar en un compuesto organometálico a través de intercambio de metal-halógeno, un electrófilo (RP), y en caso dado un agente diluyente inerte en un micro-reactor, y en éste se mezcla con un reactivo de reactividad elevada (RG), que es un compuesto orgánico de litio, que es apropiado para transformar el VP en el ZP reactivo, y a partir de la mezcla de reacción obtenida, en caso dado después de pasar una unidad de tiempo de residencia, se aísla el producto final obtenido mediante reacción de ZP con el RP.
- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el RG es un compuesto orgánico de litio, preferentemente seleccionado a partir del grupo constituido por n-butillitio, sec-butillitio, terc-butillitio, n-hexillitio, metillitio, fenillitio, diisopropilamida de litio, tetrametilpiperiduro de litio y hexametilsilazida de litio.
- 3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el RP es un electrófilo aquiral, proquiral o quiral, seleccionado a partir del grupo de alcanos halogenados, en caso dado sustituidos, alquenos halogenados, oxiranos, aldehídos, cetonas, derivados de ácido carboxílico, halogenuro de trihidrocarbilsililo, acrilatos, compuestos carbonílicos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados, boratos, fosfonatos, sulfonatos de alquilo y sulfatos de dialquilo.
- 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el RP es una cetona, en caso dado substituida, no enolizable, con un grupo carbonilo pro-quiral.
- 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la mezcla constituida por el VP y el RP se combina con el RG en un micro-reactor, manteniéndose la zona de mezcla a una temperatura constante de  $-40^{\circ}\text{C}$  a  $+50^{\circ}\text{C}$  mediante uno o varios elementos térmicos.
- 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la mezcla constituida por el VP y el RP se combina con el RG en un micro-reactor a una velocidad de flujo de 0,5 a 20 ml/min.
- 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la obtención de un compuesto de la fórmula (I)



donde

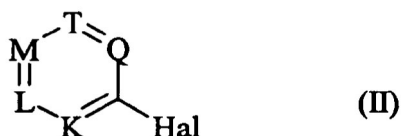
- K, L, N, T y Q, en cada caso independientemente entre sí, representan  $\text{CR}^1$  o N;
- A representa B,  $\text{CR}^4$  o  $\text{SiR}^5$ ,
- $\text{R}^1$  representa en cada caso, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, arilo, ariloxi, aril-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, aril-alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, o flúor;
- $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , en el caso  $\text{A} = \text{CR}^4$ , en cada caso independientemente entre sí, significan hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, arilo, ariloxi, aril-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o aril-alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono;
- $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , en el caso  $\text{A} = \text{CR}^4$ , junto con el  $\text{CR}^4$  incluido, significan un anillo mono- o bicíclico con 4 a 8 átomos de carbono;
- $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , en el caso  $\text{A} = \text{SiR}^5$ , en cada caso independientemente entre sí, significan alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, arilo o aril-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono;

$R^2$  y  $R^3$ , en el caso  $A = B$ , en cada caso independientemente entre sí, significan hidroxi, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, ariloxi o aril-alquiloxi con 1 a 6 átomos de carbono;

$R^2$  y  $R^3$ , en el caso  $A = B$ , forman conjuntamente un grupo de la fórmula  $-O-(CH_2)_m-$ ;

$R^4$  significa hidrógeno o hidroxi;

5  $R^5$  significa alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, arilo o aril-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, caracterizado porque se combina una mezcla constituida por un compuesto de la fórmula (II),

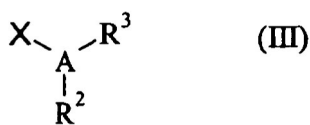


donde

K, L, M, T y Q presentan el significado indicado para la fórmula (I); y

10 Hal representa cloro, bromo o yodo;

y un compuesto de la fórmula (III)



donde

15  $R^2$  y  $R^3$  presentan el significado indicado en cada caso para la fórmula (I), y A-X representa B- $R^6$ , Si-Y, CH-Y o C=O,

donde

$R^6$  significa alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, ariloxi o aril-alquiloxi con 1 a 6 átomos de carbono; e

Y representa un grupo saliente apropiado,

20 en un micro-reactor con un compuesto orgánico de litio.

8.- Empleo de un micro-reactor para la puesta en práctica de una reacción de extinción in situ (ISQ), combinándose una mezcla constituida por un producto previo (VP), que es un compuesto orgánico desprotonable mediante una base fuerte, o un compuesto orgánico halogenado, que se puede transformar en un compuesto organometálico a través de intercambio de metal-halógeno, un electrófilo (RP), y en caso dado un agente diluyente inerte en un micro-reactor, y en éste se mezcla con un reactivo de reactividad elevada (RG), que es un compuesto orgánico de litio, que es apropiado para transformar el VP en un ZP reactivo.

25

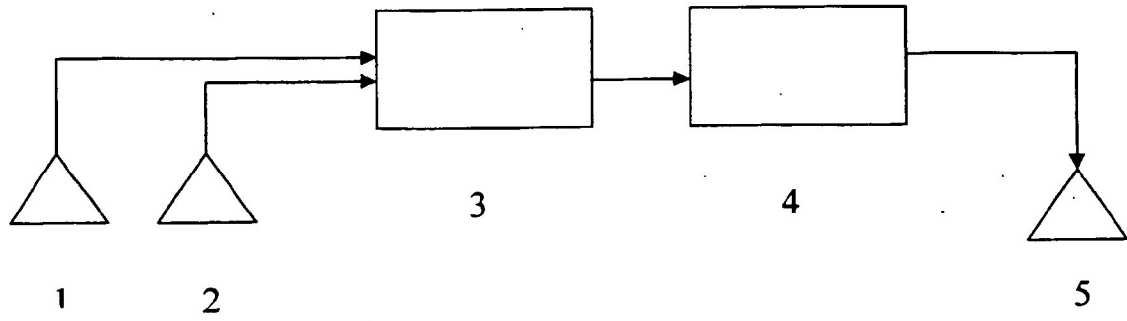


Figura 1