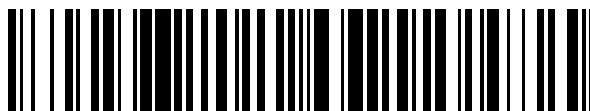


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 926**

51 Int. Cl.:

C07C 67/00 (2006.01)

C07C 69/78 (2006.01)

C07C 245/14 (2006.01)

C07C 245/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.11.2011 E 11778584 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2635548**

54 Título: **Producción continua y reacción de un compuesto diazo**

30 Prioridad:

01.11.2010 EP 10189601

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

06.04.2015

73 Titular/es:

**DPX FINE CHEMICALS AUSTRIA GMBH & CO KG
(100.0%)**

**St. Peter-Strasse 25, P.O. Box 933
4021, Linz, AT**

72 Inventor/es:

**REINTJENS, RAFAEL WILHELMUS ELISABETH
GHISLAIN;**

**DIELEMANS, HUBERTUS JOHANNES
ADRIANUS;**

THATHAGAR, MEHUL;

**KONINGS, JEROEN HUBERTINA GERARDUS y
POECHLAUER, PETER**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 532 926 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

Producción continua y reacción de un compuesto diazo

La presente invención se refiere a la reacción continua y a la producción de compuestos diazo, y a un aparato para estos usos.

- 5 Compuestos diazo tales como diazometano son reactivos muy versátiles para la preparación tanto de enlaces carbono-carbono como carbono-heteroátomo.

10 El diazometano es uno de los reactivos más comunes para introducir grupos metilo, por ejemplo en la preparación de ésteres metílicos a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes. Además, se utiliza en la alquilación de fenoles, enoles y heteroátomos tales como nitrógeno y azufre. El diazometano también se ha utilizado en la expansión de anillo de cicloalcanona; la preparación de α -diazocetonas; formación de pirazolina; y ciclopropanación catalizada por Pd.

A pesar de su versatilidad sintética, el diazometano apenas se ve en la producción industrial debido a los enormes riesgos de seguridad en los que está implicado. Estos riesgos comprenden su toxicidad, sus propiedades cancerígenas y su potencial explosivo.

- 15 Diazometano y diazoetano se pueden producir a partir de los derivados de N-nitroso-N-alkil-urea. Se conocen adicionalmente síntesis de diazometano a partir de N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (MNNG) y N-metil-N-nitroso-p-toluenosulfonamida (Diazald®).

20 N-nitroso-N-metilurea (NMU) es un carcinógeno, mutágeno y teratógeno. NMU es un agente alquilante, y exhibe su toxicidad mediante la transferencia de su grupo metilo a nucleobases en ácidos nucleicos. NMU es el precursor tradicional en la síntesis de diazometano. Sin embargo, ya que es inestable a temperaturas superiores a 20°C y sensible a los golpes hasta cierto punto, para este fin se ha vuelto obsoleto y ha sido reemplazado por otras (N-metil)nitrosamidas.

MNNG es tóxico, un irritante severo, un carcinógeno y un mutágeno potente. Mientras que Diazald® también se considera un irritante severo, no ha demostrado la toxicidad aguda de MNNG.

- 25 Dado que los dos compuestos diazo y sus precursores son compuestos peligrosos e inestables, se han sugerido un cierto número de métodos para eludir problemas relacionados con su manipulación.

30 El documento US 6962983 B2 describe un método para la producción de diazometano, que comprende las etapas de a) alimentar una base y un precursor de diazometano a un recipiente reactor; b) generar diazometano gaseoso permitiendo que reaccionen la base y el precursor de diazometano; y c) separando el diazometano utilizando un gas diluyente. El documento DE 102004030371 describe un procedimiento para la producción de diazoalcanos gaseosos, en el que un precursor de diazoalcano en un primer disolvente y una base en un segundo disolvente se mezclan en un reactor para formar el diazoalcano que se separa bajo presión reducida como un gas. En Chemie Ingenieur Technik, 2004, 76 (9), 1326, Loebbecke et.al. describen un microrreactor para la mezcla de un precursor de diazometano y una base. La mezcla de reacción formada que contiene diazometano se enfría rápidamente directamente en una disolución que contiene un participante en la reacción para diazometano. Estos procesos reducen el riesgo de manipular grandes cantidades o concentraciones elevadas de diazometano, pero todavía conllevan el riesgo de manipulación de precursores de diazometano peligrosos.

40 El documento US 5.854.405 describe un procedimiento para la producción de diazometano disolviendo una N-metil-N-nitroso-amina en una mezcla de un disolvente orgánico miscible en agua que disuelve la N-metil-N-nitroso-amina y un disolvente orgánico inmiscible en agua que disuelve diazometano y combinando una corriente de esta disolución con una corriente de una base inorgánica acuosa, permitiendo que las fases acuosa y orgánica se depositen después de un tiempo de permanencia adecuado, y separando las fases, todo sobre una base continua. Además, cuando N-metil-N-nitroso-urea se utiliza como la amina, el proceso de diazometano es precedido por una nitrosación continua que implica la combinación de disoluciones acuosas de metil-urea y una sal nitrito con una disolución orgánica de un ácido mineral u orgánico, siendo el disolvente en la disolución orgánica una mezcla de los dos disolventes orgánicos a los que se alude arriba, permitiendo que las fases acuosa y orgánica se depositen después de un tiempo de permanencia adecuado, y separando las fases, todo sobre una base continua. La fase orgánica resultante se alimenta continuamente a las etapas de diazometano. Este proceso describe una producción continua tanto del precursor de diazometano como del diazometano en sí. Sin embargo, todavía conlleva los riesgos

de realizar diversas operaciones unitarias (sedimentación y separación de fases) en disoluciones del precursor y del diazometano.

Streumpel *et al.* en *Organic Process Research & Development* 2009, 13, 1014-1021 describen un procedimiento para la producción de Diazald® en un sistema de microrreactor.

5 El proceso implica dos etapas de reacción continuas (amidación de cloruro de *p*-toluen-sulfonilo y nitrosación de la *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-tolueno-sulfonamida resultante, cada una de las cuales termina en un recipiente de lotes para recoger grandes cantidades antes de llevar a cabo la posterior etapa de separación de fases en un embudo de separación. Por lo tanto, todavía existe un riesgo en realizar estas separaciones en disoluciones de un precursor y de diazometano.

10 En *Green Chem.*, 2008, 10, 41-43, Streumpel *et al.* describe la formación de diazometano a partir de Diazald® y la subsiguiente reacción de diazometano con ácido benzoico, a través del uso de la tecnología de microrreactor. La corriente de producto resultante contiene el producto deseado de éster metílico del ácido benzoico, junto con una mezcla de disolventes y productos de desecho. El método, por lo tanto, no evita la manipulación de un precursor de diazometano. También, tiene el inconveniente de producir una corriente de producto que requiere un trabajo sustancial hasta separar los productos de desecho.

15 Por consiguiente, existe la necesidad de un procedimiento de producir de manera eficaz, con un buen rendimiento, productos de reacción de compuestos diazo directamente a partir de los respectivos precursores, mediante la formación continua del compuesto diazo seguido por la reacción continua del compuesto diazo para formar un producto de reacción desprovisto de las propiedades peligrosas del compuesto diazo. En un procedimiento de este tipo, deberían minimizarse las cantidades del precursor peligroso y el compuesto diazo peligroso.

20 Ahora se ha encontrado que el objeto anterior se puede alcanzar mediante un procedimiento en el que la generación continua del compuesto diazo y la reacción continua del compuesto diazo con un sustrato se llevan a cabo en un reactor de membrana de funcionamiento continuo, en el que la membrana selectivamente permite el paso de diazometano.

25 Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un producto de reacción de un compuesto diazo, procedimiento que comprende:

- a) suministrar continuamente a un primer reactor un precursor de un compuesto diazo; un disolvente miscible en agua; una base y agua;
- 30 b) mezclar el precursor de un compuesto diazo; el disolvente miscible en agua; la base y agua para generar un compuesto diazo;
- c) separar continuamente del primer reactor, a través de una membrana hidrófoba, en un segundo reactor, el compuesto diazo formado;
- d) separar continuamente del primer reactor todos los productos de reacción que no han pasado al segundo reactor;
- e) suministrar continuamente al segundo reactor un sustrato en un disolvente no miscible con agua;
- 35 f) mezclar los componentes anteriores para generar un producto de reacción de un compuesto diazo; y
- g) separar continuamente del segundo reactor el disolvente no miscible en agua y el producto de reacción del compuesto diazo.

Componentes anteriores en la etapa f) son componentes introducidos en el segundo reactor. Esto es, el compuesto diazo formado y el sustrato en el disolvente no miscible en agua.

40 Además, la presente invención proporciona un aparato adecuado para llevar a cabo el procedimiento anterior, comprendiendo dicho aparato un primer reactor separado de un segundo reactor por una membrana hidrófoba.

Reactores de funcionamiento continuo que comprenden una membrana son conocidos, por ejemplo, en Fogler, H. Scott, *Elements of Chemical Reaction Engineering*, 4ª Ed. Prentice-Hall: Upper Saddle River, NJ, 2005.

Una ventaja de llevar a cabo la formación continua de un compuesto diazo, seguido de la reacción continua del compuesto diazo para formar un producto de un compuesto diazo es la seguridad mejorada del procedimiento, ya que ningún volumen significativo del compuesto diazo está presente en cualquier momento. Además, un procedimiento de este tipo no requiere una alta dilución de compuesto diazo y, por lo tanto, es a escala relativamente pequeña y, por lo tanto, a un menor coste.

La Figura 1 representa un aparato de la presente invención adecuado para generar un compuesto diazo a partir de un precursor y hacer reaccionar el compuesto diazo para producir un producto de reacción de un compuesto diazo.

La Figura 2 representa un aparato de la presente invención, que además del de la Figura 1, es adecuado para formar un precursor del compuesto diazo.

La Figura 3 representa un aparato para proporcionar un flujo constante de un precursor de un compuesto diazo.

Tal como se utiliza en esta memoria, compuesto diazo significa cualquier compuesto que comprende el grupo terminal $C = N=N^+$. Por consiguiente, producto de reacción de un compuesto diazo significa el producto de la reacción entre un compuesto diazo y un sustrato. Típicamente, el compuesto diazo es diazometano o diazoetano.

Sustratos adecuados son aquellos que reaccionará con el compuesto diazo para formar el producto deseado a una velocidad suficiente para permitir que la concentración del compuesto diazo en el segundo reactor se mantenga baja y para inhibir el escape de altas concentraciones (por lo tanto, peligrosos) del compuesto diazo que abandonan el segundo reactor. Ejemplos de tales sustratos se describen, por ejemplo, en Black, T.H. *et al.* *Aldrichimica Acta*, 1983, 16 (1), 3. Sustratos adecuados incluyen olefinas, por ejemplo estireno y acrilato de etilo; cetonas, por ejemplo ciclohexanona; aldehídos, por ejemplo, benzaldehído; ácidos carboxílicos, por ejemplo ácido acético y ácido benzoico; y cloruros de ácido carboxílico, por ejemplo cloruro de butirilo o cloruro de fenilacetilo. Típicamente, el sustrato es una olefina, una cetona, un aldehído, un ácido carboxílico o un cloruro de ácido carboxílico.

Un precursor de un compuesto diazo es un compuesto que se puede hacer reaccionar para formar un compuesto diazo. Típicamente, el precursor del compuesto diazo es una N-alkil-N-nitroso-tolueno-sulfonamida, N-alkil-N-nitroso-urea o una N-alkil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina. Preferiblemente, es N-metil-N-nitroso-urea, N-etil-N-nitroso-urea, N-metil-N-nitroso-tolueno-sulfonamida, N-etil-N-nitroso-toluensulfonamida, N-metil-N'-nitro-N-nitroso-guanidina, N-etil-N'-nitro-N-nitroso-guanidina. Precursores de compuestos diazo son conocidos y están comercialmente disponibles o se pueden producir por lotes por procedimientos conocidos.

El precursor de un compuesto diazo se puede disolver en el disolvente miscible en agua, formando una primera corriente de alimentación. La base se puede disolver en agua o en un disolvente miscible en agua, o en ambos, formando una segunda corriente de alimentación.

Un disolvente miscible en agua adecuado disuelve cantidades suficientes del precursor y la base para permitir una reacción rápida del precursor con la base para formar el compuesto diazo. Un disolvente miscible en agua adecuado no reaccionará con el compuesto diazo o el sustrato. Disolventes miscibles en agua típicos son capaces de difundir a través de la membrana hidrófoba. Ejemplos de disolventes adecuados son alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, butanol o carbitol; y polioles, por ejemplo etilenglicol, propilenglicol o glicerol o mezclas de los mismos. Típicamente, el disolvente miscible en agua es butanol, etanol, tetrahidrofurano, DMSO o una mezcla de los mismos.

Una base adecuada es una base acuosa, por ejemplo una disolución acuosa de hidróxido de metal alcalino. Típicamente la base es hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o una mezcla de los mismos. Una concentración típica de una base es de 2 a 50% en peso.

Tal como se utiliza en esta memoria, un reactor es típicamente un microrreactor o minirreactor. Cada uno de estos sólo difiere de los reactores de tamaño convencional en las dimensiones y construcciones de las estructuras de los canales de reacción. Un microrreactor o minirreactor es un reactor miniaturizado con dimensiones características (anchura y profundidad del canal, o anchura de la placa) en micrómetros (microrreactor) a milímetros (minirreactor). Las dimensiones características son las dimensiones perpendiculares al flujo de la mezcla de reacción a través del microrreactor. Las dimensiones características son, por ejemplo, de 0,1 mm a 20 mm; típicamente de 1 a 10 mm, por ejemplo de 2 a 5 mm.

Preferiblemente, un microrreactor o minirreactor se define como un reactor que tiene un canal con un diámetro hidráulico de 20 mm o menos. El diámetro hidráulico D_h se define como $4A/U$, en donde A es el área de la sección transversal del canal del reactor y U es el perímetro de dicha sección transversal.

Reactores de este tipo se describen en la técnica, por ejemplo, en: V. Hessel y H. Löwe, "Mikroverfahrenstechnik: Komponenten, Anlagen-konzeption, Anwenderakzeptanz ", Chem. Ing. Techn. 74, 2002, páginas 17-30, 185-207 y 381-400. S. Löbbecke et al., "The Potential of Microreactors for the Synthesis of Energetic Materials", 31^a Conf. Anu. Int. TIC; Energetic Materials-Analysis, Diagnostics and Testing, 33, 27-30 de junio de 2000, Karlsruhe, Alemania.

5 Microrreactores, micromezcladores, micro-intercambiadores de calor han sido desarrollados, por ejemplo, en Alemania (es decir: IMM, Mainz, y Forschungszentrum Karlsruhe) y en los EE.UU. (es decir: MIT y DuPont).

Una ventaja de utilizar un microrreactor o minirreactor es que éstos tienen una transferencia de calor muy eficaz hacia y desde el reactor, permitiendo un buen control de una reacción altamente exotérmica. También los volúmenes de reactivos y productos son bajos, lo que significa que la seguridad se mejora porque cualquier explosión es sólo a pequeña escala.

10

La mezclado de corrientes de reactivos se lleva a cabo típicamente por mezcladores en T, que son conocidos en la técnica. Típicamente, en la etapa a) del procedimiento descrito anteriormente, el precursor de un compuesto diazo; el disolvente miscible en agua; la base y el agua se mezclan en primer lugar para formar una sola corriente de alimentación, y luego dicha corriente de alimentación se suministra al primer reactor.

15 Los primero y segundo reactores están separados por una membrana hidrófoba. La propia membrana hidrófoba puede formar la división entre el primer y el segundo reactores. En ese caso, esto puede comprender un solo recipiente, dividido en dos por una membrana hidrófoba.

Una membrana adecuada permitirá la difusión del compuesto diazo formado a partir del primer reactor en el segundo reactor, al tiempo que inhibe que otros componentes de la mezcla de reacción pasen del primer reactor al segundo reactor. Por lo tanto, la membrana es, en efecto, selectiva para el compuesto diazo.

20

La membrana debe resistir las condiciones de las mezclas de reacción en cada uno de los primero y segundo reactores, sin afectar a las reacciones, ni verse afectada en sí. Membranas adecuadas no iniciarán ni acelerarán la descomposición del compuesto diazo. Ejemplos de membranas adecuadas son membranas poliméricas tales como membranas basadas en polipropileno, basadas en PTFE o basadas en polietileno. Se han descrito membranas capaces de separar fases acuosas y orgánicas. Véase, por ejemplo, J.A. Apfel, U.A. Th Brinkman y R.W. Frei, Chromatographia 18(1), 1984, 5-10; y Separation and Purification Technology, 17(1), 1999, 77-82. Típicamente, la membrana es una membrana microporosa que comprende polipropileno, politetrafluoroetileno (PTFE) o polietileno.

25

La superficie específica de la membrana debería ser lo suficientemente grande como para que el volumen del primer reactor permita la eliminación rápida del compuesto diazo a través de la membrana. Además, puede haber una o más membranas presentes. Cada una de las membranas puede tener una forma diferente; puede ser, por ejemplo, de forma plana o tubular.

30

La mezclado puede tener lugar por cualquier medio adecuado conocido en la técnica. La misma puede ser activa, por ejemplo por agitación mecánica, o pasiva, por ejemplo, simplemente por la turbulencia de la corriente de alimentación que penetra en el reactor.

35 El procedimiento como se describió anteriormente, comprende típicamente, además,

- h) suministrar continuamente a un tercer reactor un compuesto de N-alquilo, un ácido y una disolución de nitrito acuosa;
- i) mezclar el compuesto de N-alquilo, ácido y disolución de nitrito acuosa para generar un precursor de un compuesto diazo; y
- 40 j) separar continuamente del tercer reactor el precursor de un compuesto diazo y suministrarlo continuamente a la etapa (a).

Una ventaja particular de combinar la generación del precursor de un compuesto diazo con la conversión directa en un compuesto diazo y luego una reacción adicional para dar un producto de reacción de un compuesto diazo es la seguridad adicionalmente mejorada del procedimiento, ya que en ningún momento está presente un volumen significativo del precursor peligroso del compuesto diazo. En otras palabras, sólo están presentes en cantidades sustanciales materiales de partida inocuos y productos finales inocuos, mientras que el precursor peligroso del compuesto diazo, así como el compuesto diazo en sí sólo están presentes en pequeñas cantidades dentro de los reactores. Por lo tanto, en esta realización de la invención se alcanza una mejora particularmente grande en la seguridad de fabricación para el personal y el medio ambiente.

45

50 Preferiblemente, el procedimiento comprende en la etapa (h) suministrar continuamente al tercer reactor un disolvente no miscible con agua; y, en la etapa (j), opcionalmente separar del precursor del compuesto diazo la fase

acuosa y disolvente no miscible en agua antes de suministrar el precursor del compuesto diazo a la etapa (a). El uso de un disolvente no miscible en agua facilita la separación en esta etapa del precursor del compuesto diazo de los subproductos acuosos.

5 El compuesto de N-alquilo se disuelve típicamente en agua. El compuesto de N-alquilo y nitrito acuoso pueden mezclarse antes de la entrada al tercer reactor, para formar una sola corriente de alimentación. El ácido se disuelve típicamente en un disolvente orgánico.

10 Típicamente, el aparato comprende un tercer reactor conectado aguas arriba del primer reactor. Preferiblemente, el aparato comprende, además, un separador que comprende una membrana hidrófoba entre el tercer reactor y el primer reactor. Más preferiblemente, cada uno de los primer, segundo y, cuando está presente, tercer reactores es un minirreactor o un microrreactor.

15 En una realización de la presente invención, una disolución de una N-alquil-N-nitroso-tolueno sulfonamida en etanol o etilenglicol e hidróxido de sodio acuoso se añade y se mezcla continuamente en un primer reactor que está separado por una membrana de PTFE de un segundo reactor. Una corriente que comprende una olefina y un disolvente de hidrocarburo se añaden continuamente al segundo reactor. Los efluentes procedentes del primer reactor se desechan; los efluentes del segundo reactor contienen el producto de reacción de un alcano diazo y se procesan para aislar el producto de un alcano diazo.

20 En otra realización de la presente invención, una corriente continua de una N-alquil-N-nitroso-tolueno-sulfonamida y una corriente continua de una base adecuada según se describe arriba se hacen reaccionar en un primer reactor para formar un compuesto diazo. A esta corriente se añaden entonces corrientes continuas de un disolvente orgánico adecuado y agua o una disolución salina acuosa para efectuar una rápida separación de fases continua y una disolución del compuesto diazo en la fase orgánica. La fase orgánica atraviesa entonces la membrana para penetrar en el segundo reactor y reacciona con una disolución del sustrato en un disolvente orgánico. De nuevo, se desechan los efluentes del primer reactor; los efluentes del segundo reactor contienen el producto de un alcano diazo y se procesan para aislar el producto de un alcano diazo.

25 Una realización adicional del procedimiento comprende una combinación de uno de los procedimientos de membrana continua antes mencionados para generar un producto de reacción de un compuesto diazo con la generación continua del compuesto de N-alquil-N-nitroso (un precursor del compuesto diazo) a partir del correspondiente compuesto de N-alquilo.

30 En esta realización una corriente continua del compuesto N-alquil-N-nitroso respectivo en un disolvente adecuado es creada por una mezclado continua de una corriente que contiene el compuesto de N-alquilo y un ácido adecuado con una corriente que contiene disolución de nitrito acuosa en un reactor. Se seleccionan relaciones de flujo para conseguir un alto grado de conversión del compuesto de N-alquilo en el compuesto N-alquil-N-nitroso. El disolvente se selecciona para permitir que el compuesto N-alquil-N-nitroso se disuelva en el disolvente, mientras que el ácido y los subproductos (tal como el compuesto de N-alquilo que no ha reaccionado y nitrito) permanecen en la fase acuosa. La separación de las fases acuosa y orgánica se puede efectuar por diferencia de gravedad específica o, preferiblemente, mediante una membrana que permite que pase el disolvente orgánico que contiene el compuesto N-alquil-N-nitroso al tiempo que conserva la fase acuosa. Además, el disolvente se selecciona para permitir el uso inmediato de la disolución del compuesto N-alquil-N-nitroso en el procedimiento, generando el producto del diazoalcano.

40 La Figura 1 representa un aparato de la presente invención. En particular, es adecuado para realizar un procedimiento de acuerdo con el Ejemplo 1. (1) y (2) son entradas a un primer reactor (3). Una primera corriente de alimentación que comprende un precursor de un compuesto diazo; y un disolvente miscible con agua pasan a través de la entrada (1). Una segunda corriente de alimentación que comprende una base y agua penetra por la entrada (2). El compuesto diazo formado y parte del disolvente miscible con agua pasan a través de la membrana hidrófoba (8) en un segundo reactor (10). Los productos de desecho pasan a través de la salida (4). Una camisa de calentamiento/enfriamiento (6) tiene una entrada (5) y una salida (7), a través de las cuales pasa un fluido termostático. Un sustrato en un disolvente no miscible con agua se hace pasar al segundo reactor a través de la entrada (9) y el producto de un compuesto diazo sale a través de la salida (11). La camisa de calentamiento/enfriamiento (13) tiene una entrada (12) y una salida (14) a través de las cuales pasa un fluido termostático. Las camisas de calentamiento/enfriamiento (6) y (13) pueden comprender juntas una camisa de calentamiento/enfriamiento.

La Figura 2 representa un aparato adicional de acuerdo con la presente invención. En particular, es adecuado para realizar un procedimiento de acuerdo con el Ejemplo 2. Los componentes 3 a 14 funcionan como se describe con respecto a la Figura 1. Además, una corriente que comprende un compuesto de N-alquilo y una corriente que

comprende una disolución acuosa de nitrito penetran en la entrada (15) y un ácido penetra en la entrada (16). Éstos se mezclan en una zona de mezcladura (17). El precursor de producto de un compuesto diazo sale a través de la conexión (18) en el mezclador (19). Un disolvente no miscible con agua penetra en la entrada (20) y una base penetra en la entrada (21) también en el mezclador (19). El fluido pasa a través de la conexión (22) y se convierte en la alimentación para el reactor (3). Un fluido termostático se hace pasar a través de la entrada (23) en la cámara (24) de enfriamiento y sale a través de la salida (25).

La Figura 3 representa un aparato para proporcionar un flujo constante de un precursor de un compuesto diazo. Una corriente que comprende un compuesto de N-alquilo y una disolución acuosa de nitrito pasa a través de la entrada (26) y una corriente que comprende un ácido pasa a través de la entrada (27) al reactor (28). El precursor de producto de un compuesto diazo pasa a través del conector (29) al separador (30). La fase acuosa sale a través de la salida (33); mientras que la fase orgánica que comprende el precursor del compuesto diazo pasa a través de la membrana (31) y sale a través de la salida (32). Un fluido termostático se hace pasar a través de la entrada (34) a la camisa de calentamiento/enfriamiento (35) y sale a través de la salida (36). El precursor para el compuesto diazo puede ser aislado de la corriente de salida (32) o la corriente de salida 32 puede ser utilizada para alimentar la corriente a la entrada (1) al primer reactor en la Figura 1.

La presente invención se ilustra, pero no se limita a los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Se configuró un aparato según la figura 1, que comprende un primer reactor y un segundo reactor controlados en temperatura y una membrana (de polipropileno) hidrófoba que separa dichos reactores. El aparato se hizo funcionar de forma continua a los caudales listados en la Tabla 1. Las entradas de fluido termostáticas son cargadas con una corriente de 100 g/min de agua a la Temperatura T2 listada en la Tabla 1.

Una de las 2 entradas del primer reactor se cargó con el caudal indicado de Diazald® en el disolvente indicado. La otra entrada del primer reactor se cargó con el caudal indicado de disolución acuosa de hidróxido potásico (KOH).

La entrada del segundo reactor se cargó con el caudal indicado de ácido benzoico (BzCOOH) en el disolvente indicado. (MTBE es metil-*terc.*-butil-éter).

Las dimensiones de la unidad de membrana se eligieron para proporcionar suficiente área de la membrana que separa el primer reactor y el segundo reactor para permitir que el diazometano formado se difunda desde el primer reactor al segundo reactor, y para alcanzar un tiempo de permanencia de 1 minuto de la mezcla de reacción en el primer reactor y de 3 minutos de la mezcla de reacción en el segundo reactor. El reactor comprendía un tubo con un diámetro interno de 3,2 mm y una longitud de 1 m. Dentro del tubo se colocó un tubo de la membrana hidrófoba con un diámetro interno de 1,5 mm y una longitud de 1 m. El primer reactor es el volumen entre el tubo exterior y el tubo interior y el segundo reactor es el volumen dentro del tubo interior de la membrana hidrófoba. El área de la membrana hidrófoba es de 47 cm².

Tras el funcionamiento continuo, la corriente a la salida del primer reactor se mezcló continuamente con un exceso volumétrico de diez veces de disolución de ácido acético acuoso al 10% p/p para efectuar una destrucción completa de cualquier traza de compuesto diazo que pudiera haber abandonado el primer reactor.

Tabla 1

Diazald®/disolvente 0,4 M 1 ml/min de disolvente	KOH/disolvente 1,2 M 0,5 ml/min de disolvente	Eq. de BzCOOH	BzCOOH M/disolvente (p/p) 0,6	T2 °C	Rendimiento de benzoato de metilo %
carbitol	agua	5,0	MTBE-heptano (50/50)	20	0
carbitol	agua/carbitol	5,0	MTBE-heptano (50/50)	40	11

Los resultados demuestran que se puede generar diazometano y se puede hacer reaccionar con ácido benzoico para formar benzoato de metilo, mientras que el ácido benzoico en el segundo reactor no se neutraliza por la disolución de hidróxido de potasio en el primer reactor.

Ejemplo 2

Para mejorar la eficacia de la extracción, se realizaron experimentos adicionales en una planta ligeramente modificada.

El aparato configurado según la Figura 2, comprende:

- 5 • una zona de mezclado de un precursor del compuesto diazo y una base;
- zonas de mezclado para añadir un disolvente orgánico y agua o una disolución acuosa a esta corriente, que después penetra en el primer reactor controlado en temperatura;
- un segundo reactor; y
- un membrana hidrofóbica que separa dichos reactores.

10 El aparato se hizo funcionar continuamente a los caudales listados en la Tabla 2.

Tabla 2

Diazald®/ disolvente 0,4 M 1 ml/min de disolvente	KOH/disol- vente 1,2 M 0,5 ml/min de disolvente	Eq. de BzCOOH	BzCOOH/d isolvente 0,6 M (p/p)	NaCl/agua a la entrada disolución acuosa ml/min	MTBE/ heptano a la entrada disolución acuosa ml/min	T1 °C	T2 °C	Rendi- miento de benzoato de metilo %
carbitol	2-propanol	4,0	MTBE- heptano (50/50)	2	1	60	20	35
carbitol	2-propanol	4,0	MTBE- heptano (50/50)	2	2	60	20	47
carbitol	2-propanol	2,67	MTBE- heptano (50/50)	2	3	60	20	60
carbitol	2-propanol	1,33	MTBE- heptano (50/50)	2	4	60	20	62
carbitol	2-propanol	1,25	MTBE- heptano (50/50)	2	3	60	2	61

15 El ejemplo demuestra que la adición de disolución acuosa y disolvente orgánico después de mezclar Diazald® y KOH mejora la extracción del diazometano en el disolvente orgánico y su paso a través de la membrana para reaccionar con ácido benzoico. Se requiere un pequeño exceso de ácido benzoico para alcanzar un rendimiento equiparable a los valores de la bibliografía (A. Stark et al, Green Chem., 2008, 10, páginas 41-43) logrados con un
20 exceso mucho mayor de ácido benzoico sin una membrana.

Ejemplo 3

El aparato según se describe en el Ejemplo 1 se combina con el aparato según se representa en la Figura 3, proporcionando una corriente continua de una disolución al 10% p/p de N-metil-N-nitroso-toluenosulfonamida en tetrahidrofurano (disolvente orgánico). Esta corriente se prepara continuamente como sigue:

25 Una corriente continua de 10 g/min de tetrahidrofurano que contiene 10% p/p de N-metil-toluenosulfonamida y 5% p/p de nitrito de sodio se mezcla con una corriente continua de 5 g/min de HCl 3M en un tercer reactor durante un tiempo de permanencia de 2 minutos. El efluente del tercer reactor se separa de forma continua, ya sea por gravedad o por medio de una membrana, en la fase orgánica y la fase acuosa. La fase acuosa se desechó y la fase orgánica se cargó de forma continua a una entrada del primer reactor según se describe en el Ejemplo 1.

30 El funcionamiento continuo de los procedimientos combinados suministra una corriente que está exenta del compuesto diazo y está lista para su tratamiento adicional aguas abajo.

Ejemplo 4

En una configuración de reactor continuo, según se describe en el Ejemplo 2, se realizó la cicloadición de diazometano a acrilato de metilo.

El diazometano se prepara mezclando KOH/2-propanol 1,2 M (0,5 ml/min) y una disolución 0,4 M de Diazald®/carbitol (1,0 ml / min) y haciéndolos reaccionar a 60°C. El tiempo de reacción fue de 85 s. A la disolución homogénea se añadieron las corrientes continuas de NaCl-agua (2,0 ml/min) y MTBE/heptano (50/50) (3,0 ml/min) para extraer el diazometano a la capa orgánica. La capa orgánica, incluido el diazometano, se hizo pasar a través de la membrana en donde se hizo reaccionar con la disolución 0,4 M de acrilato de metilo/MTBE-heptano a una temperatura de reacción T2 (tiempo de permanencia 49-74 s). La disolución orgánica se analizó mediante GC-MS, en que se confirmó la masa molecular del producto (masa 128). Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Diazald®/disolvente 0,4 M	KOH/disolvente 1,2 M	Acrilato de metilo	Acrilato de metilo/disolvente 0,4 M	Temp. de reacción T2	Rendimiento
1,0 ml/min	0,5 ml/min	Eq.		°C	%
Carbitol	2-propanol	2	MTBE-heptano (50/50)	20	39
Carbitol	2-propanol	1	MTBE-heptano (50/50)	40	40

Resultados: Aunque acrilato de metilo reaccionó más lentamente que el ácido benzoico, se generó un rendimiento considerable por la reacción con una disolución de diazometano que traspasa la membrana. No se detectó producto de hidrólisis de acrilato de metilo.

Ejemplo 5

En una configuración de reactor continuo tal como se describe en el Ejemplo 2 se llevó a cabo la cicloadición de diazometano a estireno.

El diazometano se preparó mezclando KOH/2-propanol 1,2 M (0,5 ml/min) y una disolución de Diazald®/carbitol 0,4 M (1,0 ml/min) y haciéndolos reaccionar a 60°C. El tiempo de reacción fue de 85 s. A la disolución homogénea se añadieron corrientes continuas de NaCl-agua (2,0 ml/min) y MTBE/heptano (50/50) (3,0 ml/min) para extraer el diazometano a la capa orgánica. La capa orgánica, incluido el diazometano, se hizo pasar a través de la membrana en donde se hizo reaccionar con la disolución 0,5 M de estireno/MTBE-heptano a la temperatura de reacción T2 (tiempo de permanencia 49-74 s). La disolución orgánica se analiza a través de H-RMN. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Diazald®/disolvente 0,4 M	KOH/disolvente 1,2 M	estireno	estireno/disolvente 0,5 M	Temp. de reacción T2	Tiempo de permanencia	Rendimiento (diazometano)
1,0 ml/min	0,5 ml/min	Eq.		°C	s	%
carbitol	2-propanol	1,25	MTBE-heptano (50/50)	2	74	47
carbitol	2-propanol	2,50	MTBE-heptano (50/50)	28	59	70
carbitol	2-propanol	1,25	MTBE-heptano (50/50)	50	74	13

5 Durante la síntesis se formó un sólido a temperatura más elevada en el interior del reactor de membrana, lo que indica la polimerización. Cuanto más alta sea la temperatura de reacción, tanto más sólido se formará. Por lo tanto, el rendimiento disminuye a temperatura elevada. No se detectó la isomerización del doble enlace en el producto. La reacción es aún más lenta que la reacción con acrilato de metilo. El consumo completo del diazometano mediante reacción con estireno tarda varias horas a 24°C. El producto de cicloadición se detectó en un rendimiento de ~70%.

Ejemplo 6

10 En una configuración de reactor continuo tal como se describe en el Ejemplo 2 se realizó la cicloadición de diazometano a beta-nitro-estireno. El diazometano se preparó mezclando KOH/2-propanol 1,2 M (0,5 ml/min) y disolución 0,4 M de Diazald®/carbitol (1,0 ml/min) y haciéndolos reaccionar a 60°C. El tiempo de reacción fue de 85 s. A la disolución homogénea se añadieron corrientes continuas de NaCl-agua (2,0 ml/min) y MTBE/heptano (50/50) (3,0 ml/min) para extraer el diazometano a la capa orgánica. La capa orgánica, incluido el diazometano, se hizo pasar a través de la membrana en donde se hizo reaccionar con la disolución 0,5 M de beta-nitro-estireno/MTBE-heptano a una temperatura de reacción T2 (tiempo de permanencia 49-74 s). La disolución orgánica se analizó mediante ¹H-RMN. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

15 Tabla 5

Diazald®/disolvente 0,4 M	KOH/disolvente 1,2 M	Beta-nitro-estireno	Beta-nitro-estireno/disolvente 0,5 M	Temp. de reacción T2	Tiempo de permanencia t2	Rendimiento (diazometano)
1,0 ml/min	0,5 ml/min	Eq.		°C	s	%
Carbitol	2-propanol	1,25	MTBE-heptano (50/50)	20	74	41

Se detectó isomerización parcial del doble enlace. Los dos productos que se formaron son < 5% de 3-nitro-4-fenil-4,5-dihidro-3H-pirazol y ~ 36% de 3-nitro-4-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol.

Ejemplo 7

20 En una configuración de reactor continuo, según se describe en el Ejemplo 2, se llevó a cabo la cicloadición de diazometano a cinamato de metilo. El diazometano se preparó mezclando KOH/2-propanol 1,2 M (0,5 ml/min) y disolución 0,4 M de Diazald®/carbitol (1,0 ml/min) y haciéndolos reaccionar a 60°C. El tiempo de reacción fue de 85 s. A la disolución homogénea se añadieron corrientes continuas de NaCl-agua (2,0 ml/min) y MTBE/heptano (50/50) (3,0 ml/min) para extraer el diazometano a la capa orgánica. La capa orgánica, incluido el diazometano, pasa a través de la membrana en donde reacciona con la disolución 0,5 M cinamato de metilo/MTBE-heptano a la temperatura de reacción T2 (tiempo de permanencia 49-74 s). La disolución orgánica se analizó mediante ¹H-RMN. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

25 Tabla 6

Diazald®/disolvente 0,4 M	KOH/disolvente 1,2 M	Cinamato de metilo	Cinamato de metilo/disolvente 0,5 M	Temp. de reacción T2	Tiempo de permanencia t2	Rendimiento (diazometano)
1,0 ml/min	0,5 ml/min	Eq.		°C	s	%
Carbitol	2-propanol	1,25	MTBE-heptano (50/50)	2	74	62

30 Se detecta isomerización parcial del doble enlace. Los dos isómeros que se forman son 10% de 4-fenil-4,5-dihidro-3H-pirazol-3-carboxilato de metilo y 52% de 4-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo.

Ejemplo 8

35 Un flujo continuo (0,50 ml/min) de una disolución 1.0 M de N-metil-urea y 1,1 M de nitrito de sodio en agua se alimentó a un reactor de flujo continuo y se mezcló continuamente con un caudal continuo (1.3 ml/min) de ácido nítrico 0,5 M en MTBE/THF/agua (96/4/1,5 vol.). Después de un tiempo de reacción de 3 min a 60°C, la mezcla de

- 5 reacción penetró en un reactor de flujo en el que se combinó con un caudal continuo (0,6 ml/min) de una disolución 4,0 M de hidróxido de potasio en agua. Después de un tiempo de reacción de 30 s a 0°C, el disolvente orgánico y el diazometano formado atravesaron entonces una membrana y se pusieron en contacto con un caudal (1 ml/min) de ácido benzoico 1,0 M en MTBE/heptano (50/50 vol.). Después de un tiempo de reacción de 2 min a 20°C, la fase orgánica contenía benzoato de metilo, lo que indica un rendimiento de 48% basado en N-metil-urea según se determinó mediante CG.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un producto de reacción de un compuesto diazo, procedimiento que comprende:
 - a. suministrar continuamente a un primer reactor un precursor de un compuesto diazo; un disolvente miscible en agua; una base y agua;
 - 5 b. mezclar el precursor de un compuesto diazo; el disolvente miscible en agua; la base y agua para generar un compuesto diazo;
 - c. separar continuamente del primer reactor, a través de una membrana hidrófoba, en un segundo reactor, el compuesto diazo formado;
 - 10 d. separar continuamente del primer reactor todos los productos de reacción que no han pasado al segundo reactor;
 - e. suministrar continuamente al segundo reactor un sustrato en un disolvente no miscible con agua;
 - f. mezclar los componentes anteriores para generar un producto de reacción de un compuesto diazo; y
 - g. separar continuamente del segundo reactor el disolvente no miscible en agua y el producto de reacción del compuesto diazo.
- 15 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en la etapa (a) el precursor de un compuesto diazo; el disolvente miscible en agua; la base y agua se mezclan primero para formar una sola corriente de alimentación, y luego dicha corriente de alimentación se suministra al primer reactor.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el compuesto diazo es diazometano o diazoetano.
- 20 4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el disolvente miscible con agua es butanol, etanol, tetrahidrofurano, DMSO o una mezcla de los mismos.
5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la base es hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o una mezcla de los mismos.
- 25 6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el precursor del compuesto diazo es N-metil-N-nitroso-urea, N-etil-N-nitroso-urea, N-metil-N-nitroso-tolueno-sulfonamida, N-etil-N-nitroso-toluenosulfonamida, N-metil-N'-nitro-N-nitroso-guanidina, N-etil-N'-nitro-N-nitroso-guanidina.
7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la membrana es una membrana microporosa que comprende polipropileno, politetrafluoroetileno (PTFE) o polietileno.
- 30 8. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el sustrato es una olefina, una cetona, un aldehído, un ácido carboxílico o un cloruro de ácido carboxílico.
9. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende, además,
 - h. suministrar continuamente a un tercer reactor un compuesto de N-alquilo, un ácido y una disolución de nitrito acuosa;
 - 35 i. mezclar el compuesto de N-alquilo, ácido y disolución de nitrito acuosa para generar un precursor de un compuesto diazo; y
 - j. separar continuamente del tercer reactor el precursor de un compuesto diazo y suministrarlo continuamente a la etapa (a).
- 40 10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende en la etapa (h) suministrar continuamente al tercer reactor un disolvente no miscible con agua; y, en la etapa (j), opcionalmente separar del precursor del compuesto diazo la fase acuosa y disolvente no miscible en agua antes de suministrar el precursor del compuesto diazo a la etapa (a).
11. Aparato, adecuado para llevar a cabo un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, comprendiendo dicho aparato un primer reactor separado de un segundo reactor mediante una membrana hidrófoba.
- 45 12. Aparato de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende, además, un tercer reactor conectado aguas arriba del primer reactor.

13. Aparato de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende, además, un separador que comprende una membrana hidrófoba entre el tercer reactor y el primer reactor.

14. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde cada uno de los primer, segundo y, si está presente, tercer reactores es un minirreactor o un microrreactor.

FIGURA 1/3

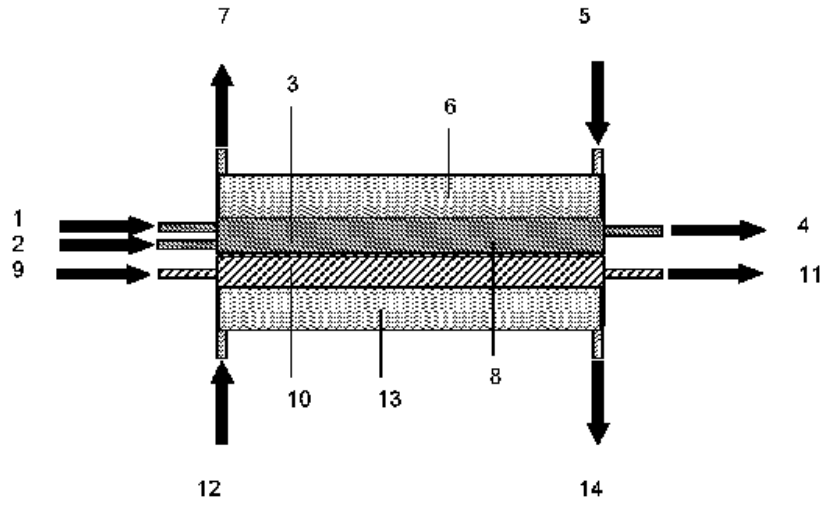


FIGURA 2/3

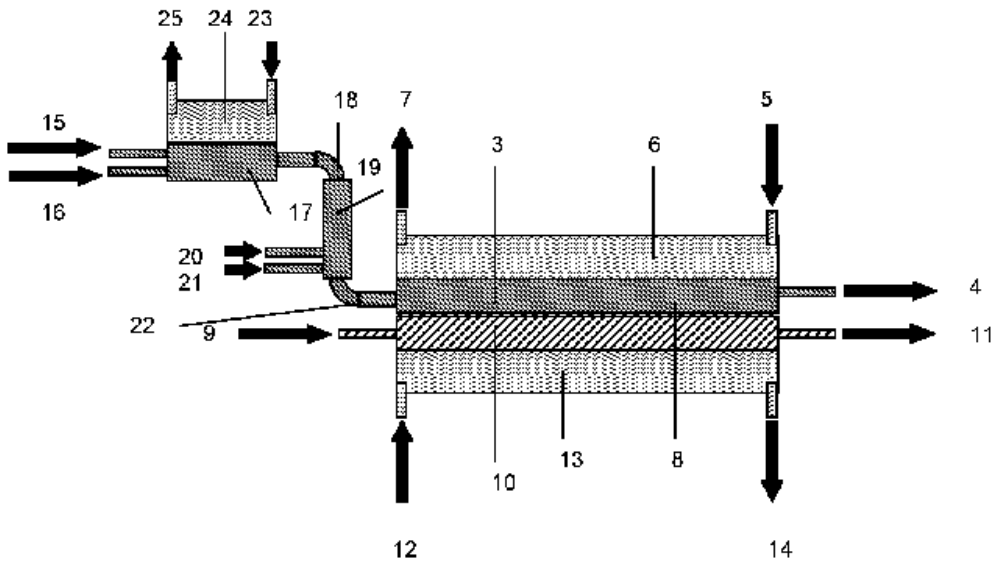


FIGURA 3/3

