

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 968**

51 Int. Cl.:

**C07B 37/10** (2006.01)

**C07B 61/00** (2006.01)

**C07D 333/78** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2009 E 09748813 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2370377**

54 Título: **Procedimiento para la producción de derivados de ciclopropano**

30 Prioridad:

**14.11.2008 EP 08169209**

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

**11.01.2016**

73 Titular/es:

**DSM FINE CHEMICALS AUSTRIA NFG GMBH &  
CO KG (100.0%)  
St.-Peter-Strasse 25  
4021 Linz, AT**

72 Inventor/es:

**THATHAGAR, MEHUL;  
POECHLAUER, PETER y  
BRAUNE, SASCHA**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 555 968 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

Procedimiento para la producción de derivados de ciclopropano

5 La presente invención se refiere a un proceso para preparar un derivado de ciclopropano mediante la adición de un carbeno a una olefina, utilizando cobre metálico u óxido de cobre como catalizador.

10 Los derivados de ciclopropano son intermedios útiles para la producción de compuestos farmacéuticamente activos. A menudo se preparan mediante la adición de un resto de carbeno a una olefina en presencia de un catalizador de complejo de un metal de transición, tal como un complejo de rodio o de paladio. Debido a los costes elevados de metales tales como rodio o paladio, es deseable un proceso alternativo que evite la utilización de tales catalizadores.

15 Adicionalmente, llevar a cabo la reacción de adición de carbeno utilizando un catalizador de complejo metálico requiere una etapa de separación del catalizador del producto, de forma que se pueda reutilizar el catalizador. Es deseable encontrar un catalizador que no requiera una etapa de separación, de forma que la reacción se pueda realizar de forma simple y por ello a bajo coste. Esto permitiría un proceso continuo eficiente para la producción del derivado de ciclopropano deseado a utilizar.

20 La adición catalítica de carbenos a olefinas está bien documentada en el estado de la técnica, por ejemplo por Doyle en Chem. Rev. (1986) 86, 919-39. Los catalizadores de complejos de cobre, plata y oro son analizados por Díaz-Requejo y Pérez en J. Organometallic Chemistry (2005) 690, 5441-50. El uso de catalizadores de rodio y paladio en la ciclopropanación se menciona en el documento EP0774461A1. Se describen más catalizadores de complejos de cobre en JACS (1973) 95:10, 3300-3310.

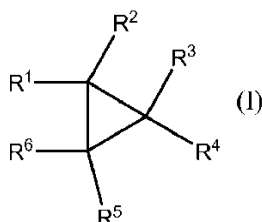
25 Los carbenos se pueden generar por eliminación de N<sub>2</sub> de diazocompuestos. La síntesis de diazocompuestos está bien establecida, por ejemplo el diazometano se puede producir a partir de N-metil-N-nitroso-p-toluensulfonamida, y los diazoacetatos se pueden producir por nitrosación de éster de glicina. En las siguientes referencias se describen reacciones de diazocompuestos: Brückner, Reaktionsmechanismen, 3 Auflage (2004), Spectrum Akad. Verlag. ISBN 3-8274-1579-9; Greiss, Annalen der Chemie, 1858, 106, 123; y Bollinger, Tuma, L.D. Synlett (1996) 407. Sin embargo, los diazocompuestos son compuestos potencialmente peligrosos; la eliminación de N<sub>2</sub> causa una rápida reacción, lo que podría generar grandes cantidades de calor y una potencial explosión, por lo que se debe tener un gran cuidado al utilizarlos.

35 El uso de reactores de flujo continuo es descrito por Wiles y Watts en Eur. J. Org. Chem. (2008) 10, 1655-71.

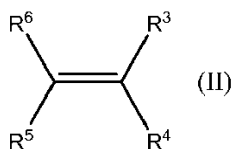
40 Sigue existiendo la necesidad de una síntesis de derivados de ciclopropano que sea económica y práctica a escala industrial. También existe la necesidad de síntesis de ciclopropanos a partir de materias primas fácilmente accesibles con un método que sea no solo económico y práctico, sino también seguro y fiable. Más aún, existe el propósito de reducir el impacto en el medio ambiente por la producción a escala industrial de derivados de ciclopropano minimizando la generación de productos residuales, o la energía empleada para tratar los productos residuales.

45 Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que el cobre metálico y el óxido de cobre tienen un efecto catalítico en la adición de ciertos carbenos a olefinas. Se ha encontrado que el grado de catálisis permite un proceso económicamente favorable comparado con el uso de catalizadores conocidos de complejos de rodio metálico.

50 De esta forma, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un derivado de ciclopropano de Fórmula (I),



por reacción de una olefina de Fórmula (II),



55

con un carbeno de fórmula:  $CR^1R^2$ , en un recipiente de reacción, opcionalmente en presencia de un disolvente, en la que

5  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , alquenilo de  $C_2-C_6$ , arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbociclilo, heterociclilo,  $-C(O)R^7$  o  $-NR^8_2$ ;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , alcoxi de  $C_1-C_6$ , alquenilo de  $C_2-C_6$ , arilo, ariloxi, heteroarilo, heterociclilo, carbociclilo, heterociclilo,  $-C(O)R^9$ ,  $-NR^{10}_2$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-S(O)R^{11}$ , o  $-SO_2R^{11}$ , o

10  $R^3$  y  $R^6$  son como se definen anteriormente, y  $R^4$  y  $R^5$  forman juntos un anillo, anillo que es carbociclilo, heterociclilo, aromático o heteroaromático;

$R^7$  es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de  $C_1-C_6$ , alcoxi de  $C_1-C_6$ , arilo, ariloxi, heteroarilo o  $-NR^{10}_2$ ;

15  $R^8$  es hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , alquenilo de  $C_1-C_6$ , arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

$R^9$  es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de  $C_1-C_6$ , alcoxi de  $C_1-C_6$ , arilo, ariloxi o heteroarilo;

20  $R^{10}$  es hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , alquenilo de  $C_2-C_6$ , arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo,  $-C(O)R^{12}$ ;

$R^{11}$  es hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , alquenilo de  $C_2-C_6$ , arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

y

25  $R^{12}$  es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de  $C_1-C_6$ , alcoxi de  $C_1-C_6$ , arilo o ariloxi,

en presencia de cobre metálico u óxido de cobre, en el que el proceso es un proceso continuo.

30 Según se utiliza en el presente documento, alquilo de  $C_1-C_6$  significa un grupo alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono. Puede ser ramificado o no. Típicamente es un grupo alquilo de  $C_1-C_4$ , preferiblemente un grupo alquilo de  $C_1-C_2$ . Ejemplos incluyen metilo etilo, <sup>m</sup>propilo, <sup>i</sup>propilo, <sup>n</sup>butilo, <sup>s</sup>butilo y <sup>t</sup>butilo. Si no se indica lo contrario, un grupo alquilo puede estar sustituido o no.

35 Según se utiliza en el presente documento, alquenilo de  $C_2-C_6$  significa un grupo alquilo que comprende de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un enlace  $C=C$ . Puede ser ramificado o no. Típicamente es un grupo alquenilo de  $C_2-C_4$ . Ejemplos incluyen etenilo, propenilo y butenilo. Si un grupo alquenilo contiene más de un enlace  $C=C$ , son preferiblemente conjugados. Si no se indica lo contrario, un grupo alquenilo puede estar sustituido o no, pero está preferiblemente no sustituido.

40 Según se utiliza en el presente documento, alcoxi de  $C_1-C_6$  significa un grupo alquilo de  $C_1-C_6$  como se define anteriormente, enlazado mediante un átomo de oxígeno. De forma similar, un grupo alcoxi de  $C_1-C_4$  significa un grupo alquilo de  $C_1-C_4$  como se define anteriormente, enlazado mediante un átomo de oxígeno.

45 Según se utiliza en el presente documento, arilo significa un sistema de anillo de hidrocarburo aromático mono-, bi- o tricíclico. Arilo incluye sistemas de anillos condensados en los que un grupo arilo se condensa con un grupo carbociclilo o heterociclilo monocíclico. Ejemplos de grupos arilo incluyen los grupos fenilo, naftilo y antracilo. El fenilo es preferido. Excepto que se especifique de otro modo, un grupo arilo puede estar sustituido o no.

50 Según se utiliza en el presente documento, ariloxi significa un grupo arilo como se define anteriormente, enlazado mediante un átomo de oxígeno.

Según se utiliza en el presente documento, heteroarilo significa un sistema de anillo aromático mono-, bi- o tricíclico en el que al menos un anillo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N y S. Heteroarilo incluye sistemas de anillos condensados en los que un grupo heteroarilo se condensa con un grupo carbociclilo o heterociclilo monocíclico. Contiene típicamente uno o dos heteroátomos, preferiblemente uno, en un anillo aromático. Preferiblemente es un sistema monocíclico. Ejemplos incluyen piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo. Particularmente preferidos son tienilo y furanilo, más preferiblemente tienilo. Excepto que se especifique de otro modo, un grupo heteroarilo puede estar sustituido o no, pero está preferiblemente no sustituido.

Según se utiliza en el presente documento, un grupo carbociclilo significa un anillo de hidrocarburo no aromático saturado o insaturado. Tiene típicamente de 3 a 7 átomos de carbono. Preferiblemente es un anillo de hidrocarburo saturado (es decir, un grupo cicloalquilo). Preferiblemente tiene 5 o 6 átomos de carbono. Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Excepto que se especifique de otro modo, un grupo carbociclilo puede estar sustituido o no, pero está preferiblemente no sustituido.

Según se utiliza en el presente documento, heterociclilo significa un anillo no aromático carbocíclico monocíclico saturado o insaturado, que tiene típicamente de 5 a 10 átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos de carbono, por ejemplo 1, 2 o 3, se sustituye por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S. Son preferibles grupos heterocíclicos saturados. Ejemplos incluyen tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, dioxolanilo, tiazolidinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, dioxanilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tioxanilo. Excepto que se especifique de otro modo, un grupo heterociclilo puede estar sustituido o no, pero está preferiblemente no sustituido.

Según se utiliza en el presente documento, halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo. Preferiblemente es flúor o cloro, más preferiblemente cloro.

Un grupo está sustituido cuando uno o más átomos de hidrógeno del grupo están reemplazados por una resto diferente. Si está sustituido, un grupo lleva típicamente uno o dos sustituyentes, preferiblemente uno. Un sustituyente puede no estar a su vez sustituido. Sustituyentes típicos son halógenos, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, ariloxi, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo, -C(O)R<sup>13</sup> o -NR<sup>14</sup>, en el que R<sup>13</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo o ariloxi; y cada R<sup>14</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo.

Un disolvente se selecciona entre los apropiados para disolver el diazocompuesto y la olefina. El disolvente debe ser inerte en las condiciones de reacción. De este modo, son preferibles los disolventes saturados. Disolventes particularmente preferidos incluyen dicloroetano y diclorometano. El disolvente también podría ser una mezcla de disolventes. Para sustratos dados (diazocompuesto y olefina), el experto puede determinar un disolvente apropiado mediante pruebas rutinarias de su solubilidad e inercia a la reacción en un disolvente propuesto. Preferiblemente, sin embargo, no se usa disolvente.

Según se utiliza en el presente documento, cobre metálico significa metal sólido que comprende al menos 90% en peso de átomos de Cu(0). Los átomos de Cu(0) se pueden definir como cobre elemental. Preferiblemente, el metal comprende al menos 95% en peso de átomos de Cu(0). Más preferiblemente, comprende al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o de la forma más preferible 99,5% en peso de átomos de Cu(0). Preferiblemente, el metal es cobre metálico puro, o al menos sustancialmente puro. Puesto que el cobre metal tiene un efecto catalítico, no se requiere más catalizador en la reacción descrita anteriormente. Típicamente, en el proceso de la presente invención no se usa otro catalizador distinto del cobre metal descrito anteriormente.

El cobre metálico puede estar en cualquier forma apropiada, por ejemplo partículas de cobre metal, un recubrimiento de cobre metal sobre partículas de sustrato, un recubrimiento de cobre metal en el interior del recipiente de reacción, o el propio recipiente de reacción. Los mencionados recubrimientos pueden estar en forma de nanopartículas.

El cobre metálico se puede aplicar mediante técnicas conocidas en la bibliografía. Cuando el interior del recipiente de reacción está recubierto de cobre metálico, por ejemplo, se puede verter cobre metálico fundido por el recipiente de reacción. Cuando el cobre metálico está presente sobre partículas de sustrato, el cobre metálico se puede aplicar depositando una sal de cobre, por ejemplo CuCl<sub>2</sub>, en la superficie del sustrato y reduciéndola utilizando, por ejemplo, NaBH<sub>4</sub> o hidrógeno a alta temperatura.

Según se utiliza en el presente documento, óxido de cobre significa CuO o Cu<sub>2</sub>O sólido. Preferiblemente, el óxido de cobre es CuO. El óxido de cobre puede estar en cualquier forma apropiada, por ejemplo partículas de óxido de cobre, un recubrimiento de óxido de cobre sobre partículas de sustrato o un recubrimiento de óxido de cobre en el interior del recipiente de reacción.

El óxido de cobre se puede aplicar mediante técnicas conocidas en la bibliografía. Por ejemplo, puesto que el cobre metálico se puede oxidar fácilmente en presencia de oxígeno en el aire o algún otro agente oxidante, el óxido de cobre se puede producir simplemente haciendo fluir un gas que contenga oxígeno sobre una superficie de cobre metálico. Un ejemplo es hacer pasar aire por un recipiente de reacción de cobre (o recubierto de cobre). Otro ejemplo es electrodepositar una capa fina de Cu<sub>2</sub>O sobre cobre metálico por reducción de lactato de cobre.

Cuando se utilizan partículas de cobre metálico o de óxido de cobre, o un recubrimiento de cobre metálico o de óxido de cobre sobre partículas de sustrato, dichas partículas se pueden mantener en su lugar dentro del recipiente de reacción mediante una estructura de soporte, por ejemplo una jaula de malla fina. Una ventaja de utilizar partículas dentro de una estructura de soporte es que la caída de presión a través del reactor se aumenta. Esto lleva a una mayor turbulencia en el caudal de la mezcla de reacción que atraviesa el reactor y a una mejor mezcla de los reactivos.

Se entiende por proceso continuo un proceso en el que el material de partida se puede añadir continuamente a un recipiente de reacción y el producto es retirado continuamente del recipiente de reacción. La velocidad de adición y de extracción de materiales mantiene el volumen de reacción en un nivel específico. En otras palabras, una reacción continua es aquella en la que se alcanza un estado estacionario de volumen de reacción. Por ejemplo, la olefina de

fórmula (II) se puede añadir continuamente y el derivado de ciclopropano de fórmula (I) se puede retirar continuamente del recipiente de reacción. Un proceso continuo es por tanto distinto de un proceso por lotes. Un proceso continuo implica la introducción de una o más corrientes de alimentación en el recipiente de reacción, y la retirada de una corriente de producto del recipiente de reacción. La corriente de producto contiene al menos el producto deseado, por ejemplo, el derivado de ciclopropano de fórmula (I).

Por recipiente de reacción se entiende bien un aparato diferenciado o una porción de un aparato, en la que ocurre la reacción definida.

El carbeno de fórmula  $:CR^1R^2$  se genera preferiblemente *in situ* a partir de un diazocompuesto de fórmula  $N_2CR^1R^2$ , en el que  $R^1$  y  $R^2$  son como se define más arriba. En este proceso se genera  $N_2$ . Por generado *in situ* se entiende generado en el recipiente de reacción en el que tiene lugar la adición del carbeno a la olefina. El material de partida para este proceso es el diazocompuesto, mientras que la especie reactiva es el compuesto de carbeno.

En el estado de la técnica se enseñan métodos para la síntesis del diazocompuesto de fórmula  $N_2CR^1R^2$  y de la olefina de fórmula (II), ya sea directamente o por analogía con una síntesis descrita directamente.

Típicamente  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ ,  $-C(O)R^7$  o  $-NR^8$ . Preferiblemente  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente hidrógeno,  $-C(O)R^7$  o  $-NR^8$ . Más preferiblemente,  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente hidrógeno,  $-C(O)R^7$  o  $-NR^8$ , siendo  $R^7$  hidroxilo o alcoxi de  $C_1-C_6$  (preferiblemente metilo o etilo), y cada  $R^8$  es hidrógeno. Cuando uno de los residuos  $R^1$  y  $R^2$  es  $-NR^8$ , preferiblemente el otro residuo  $R^1$  o  $R^2$  es hidrógeno. Son particularmente preferidas las combinaciones:  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno  $-CO_2Me$ ;  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno  $-CO_2Et$ ;  $R^1$  es  $-CO_2Me$  y  $R^2$  es H;  $R^1$  es  $-CO_2Me$  y  $R^2$  es H;  $R^1$  es  $-NH_2$  y  $R^2$  es H.

Típicamente,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , alqueno de  $C_2-C_6$ , arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbociclilo o heterociclilo, o  $R^3$  y  $R^6$  se definen como arriba y  $R^4$  y  $R^5$  forman juntos un anillo, anillo que es carbociclilo, heterociclilo, aromático o heteroaromático. Preferiblemente,  $R^4$  y  $R^5$  forman juntos un anillo.

Cuando  $R^4$  y  $R^5$  forman un anillo, preferiblemente el anillo es aromático o heteroaromático. Más preferiblemente es heteroaromático; por ejemplo furano o tiofeno; lo más preferible es que sea tiofeno. Preferiblemente, cuando  $R^4$  y  $R^5$  forman un anillo,  $R^3$  y  $R^6$  son cada uno hidrógeno o alquilo de  $C_1-C_6$ , lo más preferiblemente hidrógeno. Lo más preferible es que la olefina de Fórmula (II) sea tiofeno.

Cuando  $R^4$  y  $R^5$  forman un anillo, típicamente,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , alqueno de  $C_2-C_6$ , arilo o heteroarilo. Preferiblemente  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno hidrógeno, alqueno de  $C_2-C_6$  o arilo. Más preferiblemente  $R^3$  es hidrógeno, alqueno de  $C_2-C_6$  o arilo, y cada uno de  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son hidrógeno. Aún más preferiblemente  $R^3$  es hidrógeno, etenilo o fenilo, y cada uno de  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son hidrógeno.

$R^7$  es típicamente hidroxilo, alcoxi de  $C_1-C_6$  o arilo. Preferiblemente  $R^7$  es hidroxilo o alcoxi de  $C_1-C_6$ . Más preferiblemente  $R^7$  es hidroxilo, metoxi o etoxi.

Cada  $R^8$  es típicamente hidrógeno o alquilo de  $C_1-C_6$ . Preferiblemente al menos un  $R^8$  en un átomo de nitrógeno dado es hidrógeno. Más preferiblemente ambos  $R^8$  en un átomo de nitrógeno dado son hidrógeno.

$R^9$  es típicamente hidroxilo, alcoxi de  $C_1-C_6$  o arilo. Preferiblemente  $R^9$  es hidroxilo o alcoxi de  $C_1-C_6$ . Más preferiblemente  $R^9$  es hidroxilo, metoxi o etoxi.

Cada  $R^{10}$  es típicamente hidrógeno o alquilo de  $C_1-C_6$ . Preferiblemente al menos un  $R^{10}$  en un átomo de nitrógeno dado es hidrógeno. Más preferiblemente ambos  $R^{10}$  en un átomo de nitrógeno dado son hidrógeno.

$R^{11}$  es típicamente hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$  o arilo. Preferiblemente  $R^{11}$  es hidrógeno alquilo de  $C_1-C_6$ , por ejemplo metilo o etilo, o fenilo.

$R^{12}$  es típicamente hidroxilo, alcoxi de  $C_1-C_6$  o arilo. Preferiblemente  $R^{12}$  es hidroxilo o alcoxi de  $C_1-C_6$ . Por ejemplo metoxi o etoxi.

En una realización de la presente invención, para simplificar el presente proceso adicionalmente y así reducir el costo del proceso, el cobre metálico descrito más arriba puede formar parte del recipiente de reacción. Esto evita la necesidad de añadir un material catalizador separado al recipiente de reacción y de separarlo de la corriente de producto. De este modo, el proceso de la presente invención típicamente se lleva a cabo en un recipiente de reacción en el que una porción de la superficie interna del recipiente de reacción es cobre metálico. Preferiblemente la superficie interna de dicho recipiente de reacción es sustancialmente, preferiblemente completamente, cobre metálico. Más preferiblemente dicho recipiente de reacción es propiamente de cobre metálico. En su forma más simple el recipiente de reacción puede ser un tubo de cobre.

Por una porción de la superficie interna del recipiente de reacción se entiende cualquier cantidad. Sin embargo, una cantidad preferida se puede definir por la razón de área superficial por unidad de volumen del área superficial de cobre por unidad de volumen de la mezcla de reacción en el recipiente de reacción. En un tubo de diámetro interno de  $D$  mm esta razón es  $(D\pi)/[(D/2)^2\pi]$  mm<sup>2</sup>/mm<sup>3</sup>. Por ejemplo, en un tubo de 1 mm de diámetro interno, la razón es 4 mm<sup>2</sup>/mm<sup>3</sup>, o 4000 m<sup>2</sup>/m<sup>3</sup>. Típicamente el área superficial de cobre por unidad de volumen de mezcla de reacción en el recipiente de reacción es de al menos 500 m<sup>2</sup>/m<sup>3</sup>.

Preferiblemente, es al menos 1000 m<sup>2</sup>/m<sup>3</sup>. En realizaciones de la invención en las que el cobre metálico no necesariamente forma parte de la superficie interna del recipiente de reacción, el área superficial de cobre por unidad de volumen de mezcla de reacción en el recipiente de reacción también es típicamente al menos 500 m<sup>2</sup>/m<sup>3</sup>, preferiblemente al menos 1000 m<sup>2</sup>/m<sup>3</sup>.

Tal como se menciona más arriba, la eliminación de N<sub>2</sub> de un diazocompuesto para generar un carbeno puede generar grandes cantidades de calor y una potencial explosión. Los propios carbenos son también altamente reactivos, liberando su energía de reacción rápidamente y causando un rápido aumento de la temperatura de la mezcla de reacción. Tal reacción tiene el potencial de “embalarse”, o de perder selectividad del producto, a no ser que se controle, por ejemplo mediante baja temperatura o baja dilución del carbeno. Por lo tanto, se debe tener gran cuidado en el manejo de la reacción de diazocompuestos. En un proceso preferido de la presente invención, el diazocompuesto se convierte en un carbeno que se añade entonces, sin aislarlo, a una olefina para producir un derivado de ciclopropano. Por tanto, la reacción de la presente invención se lleva a cabo preferiblemente en unas condiciones y utilizando un equipamiento que minimizan el riesgo de reacción “embalada” explosiva. Típicamente, la reacción de la presente invención se realiza en un recipiente de reacción, siendo el recipiente de reacción un microrreactor.

Según se utiliza en el presente documento, un microrreactor significa un micro o minirreactor. Cada uno de estos solo se diferencia de los reactores de tamaño convencional en las dimensiones y construcciones de las estructuras del canal de reacción.

Según se utiliza en el presente documento, un microrreactor es un reactor miniaturizado con dimensiones características (anchura y profundidad del canal, o anchura de placa) en micrómetros a milímetros. Las dimensiones características son las dimensiones en perpendicular al flujo de la mezcla de reacción a través del microrreactor. Típicamente las dimensiones características son 20 mm o menos. Preferiblemente, las dimensiones características están entre 0,01 mm y 10 mm; más preferiblemente entre 0,5 y 2 mm.

Un número de microrreactores se puede combinar en paralelo para formar un reactor microestructurado. Así, el volumen disponible para la reacción depende del diámetro y la longitud del microrreactor y, en el caso de utilizar un reactor microestructurado, de la dimensión de los canales paralelos y del número de canales paralelos. El volumen total de un microrreactor o de un reactor microestructurado se sitúa típicamente en el intervalo entre 1 ml a 1 m<sup>3</sup>, preferiblemente entre 10 ml y 50 litros.

Preferiblemente, un microrreactor se define como un reactor con un canal con diámetro hidráulico de 20 mm o menos. El diámetro hidráulico  $D_h$  se define como  $4A/U$ , donde  $A$  es el área de la sección recta del canal del reactor y  $U$  es el perímetro de dicha sección recta. Más preferiblemente, el diámetro hidráulico está entre 0,01 mm y 10 mm, aún más preferiblemente entre 0,5 y 2 mm.

Para un tubo redondo, el diámetro hidráulico  $D_h$  es igual al diámetro del tubo. Para un conducto rectangular, que tiene una sección recta con forma rectangular, el diámetro hidráulico es igual a  $4LW/2(L+W)$ , donde  $L$  es la longitud de la cara más larga del rectángulo y  $W$  es la anchura del rectángulo. Para el caso especial del conducto cuadrado, el diámetro hidráulico  $D_h$  es igual a  $L$ . Para un conducto anular, el diámetro hidráulico es  $D_h = (4 \cdot 0,25\pi(D_o^2 - D_i^2))/\pi(D_o - D_i) = D_o - D_i$ , donde  $D_o$  es el diámetro exterior del anillo y  $D_i$  es el diámetro interior. Sin embargo, se debe notar que la fórmula general  $4A/U$ , donde  $A$  es el área de sección recta del canal de reacción y  $U$  es el perímetro de dicha sección recta, permite el cálculo del diámetro hidráulico de cualquier forma de canal de reacción.

El microrreactor utilizado en el proceso de la presente invención es apto para procesos continuos. La configuración de reacción a utilizar en el proceso de acuerdo a la invención comprende un reactor miniaturizado con pasos de corriente discretos para recibir corrientes de alimentación y para emitir una corriente de producto.

El microrreactor consiste en un dispositivo que permite a los reactivos entrar en él y fluir continuamente a través de él. Los reactivos se ponen en contacto entre sí en el dispositivo, permitiendo que tenga lugar una reacción química en un espacio confinado estrecho como un canal o entre dos placas. Una (en el caso de las placas) o dos (en el caso de canales o ranuras) dimensiones del microrreactor se eligen de forma que los tiempos característicos para transferencia de calor y/o masa sean muy bajos. Por tanto se pueden manejar altas velocidades de reacción y transferencia de calor de manera controlada. La transferencia de calor se realiza a un fluido o desde un fluido de transferencia de calor que no entra en contacto con los reactivos ni los productos.

Un número de microrreactores se puede combinar en paralelo para formar un reactor microestructurado. Los reactivos entrantes se distribuyen en una multitud de sistemas u otros sistemas de distribución a los microrreactores individuales. Cada reactor microestructurado puede incluir zonas de mezclado para mezclar los reactivos entrantes y/o el medio de reacción. Cada reactor microestructurado puede contener zonas de residencia para permitir que el medio de reacción alcance suficiente conversión. El reactor microestructurado puede construirse con, o contener, un número de subunidades paralelas (zonas de mezclado con zonas de residencia) en un concepto de multiplicación para obtener suficiente capacidad de producción. Un ejemplo es un reactor monolítico multicanal, por ejemplo.

Se han desarrollado microrreactores, micromezcladores, microintercambiadores de calor, por ejemplo en Alemania (es decir: IMM, MAINZ, y Forschungszentrum Karlsruhe) y en los EE.UU. (es decir: MIT y DuPont).

El proceso de la presente invención se realiza preferiblemente en un reactor multicanal microestructurado, tal como por ejemplo un reactor monolítico, un reactor HEX o un reactor de intercambio de calor de circuito impreso. El diámetro hidráulico del canal está preferiblemente entre 0,01 y 10 mm, mas preferiblemente entre 0,1 y 1 mm. La corriente de líquido puede ser un sistema monofásico o multifásico. La longitud de los canales depende del tiempo de residencia deseado, que puede variar por ejemplo entre 0,01 segundos y 1000 segundos, y está preferiblemente entre 1 segundo y 100 segundos.

Preferiblemente la superficie interna del microrreactor es sustancialmente cobre metálico, preferiblemente completamente. Más preferiblemente, el propio microrreactor es de cobre metálico.

Un microrreactor proporciona una alta capacidad de transferencia de masa y de calor a la reacción. Realizando el proceso en un microrreactor, se reducen los problemas de seguridad y se minimiza la existencia de condiciones peligrosas. Se elimina el peligro de explosión o al menos los riesgos de explosiones se reducen drásticamente. De hecho, una ventaja de usar un microrreactor es que permite el uso de condiciones más duras, por ejemplo temperaturas más altas o concentración de reactivos más elevada. Esto aumenta el rendimiento de la reacción y hace el uso de catalizadores menos eficientes económicamente más factible que, por ejemplo, los catalizadores de complejos de rodio previamente conocidos más eficientes.

Una ventaja de que el microrreactor esté hecho de cobre es el coste de fabricación del microrreactor. Tal dispositivo es más simple, al estar hecho todo él de un solo material. Es más, el cobre es un material fácil de mecanizar y fácil de grabar químicamente, y por ello el dispositivo se puede fabricar fácilmente y a un coste relativamente bajo. Es en sí mismo una materia prima de bajo coste.

Los carbenos son todas especies altamente reactivas, teniendo prácticamente todos tiempos de vida inferiores a 1 segundo. La reacción de un carbeno con una olefina para formar un derivado de ciclopropano ocurre en competición con la dimerización del carbeno, una reacción secundaria no deseable. Para reducir las posibilidades de dimerización del carbeno, convencionalmente la reacción se lleva a cabo con una baja concentración del diazocompuesto a partir del que se genera el carbeno. Una concentración típica del diazocompuesto en un disolvente es de 0,5% en peso a 5% en peso, preferiblemente 1% en peso a 2% en peso. En consecuencia se requeriría un elevado volumen de disolvente para llevar a cabo la reacción. En el presente proceso, para evitar gastos excesivos, cuando existe un disolvente, es preferible por tanto reciclar el disolvente. Esto quiere decir separar una porción del disolvente de la corriente de producto, añadir diazocompuesto al disolvente separado y alimentar el diazocompuesto en disolvente en el recipiente de reacción, en una corriente de alimentación. El disolvente se separa del producto típicamente destilando mediante métodos conocidos en la técnica.

Un disolvente apropiado es uno que no interfiere con la reacción de ciclopropanación de la presente invención, por ejemplo un disolvente saturado. La persona con experiencia puede seleccionar disolventes preferidos.

Adicionalmente, para aumentar la tasa de adición a la olefina y producir un derivado de ciclopropano, es preferible una alta proporción molar de olefina comparada con el diazocompuesto. En consecuencia, la corriente de producto contendría olefina sin reaccionar. Para evitar el gasto, por las mismas razones que el reciclado de disolvente, se prefiere por tanto reciclar la olefina no reaccionada. Mediante esto se entiende separar la olefina no reaccionada de la corriente de producto y alimentar la olefina sin reaccionar de nuevo en el recipiente de reacción. La olefina se separa típicamente del producto por destilación mediante métodos conocidos en la técnica.

Preferiblemente, el diazocompuesto es soluble en la olefina. En tal caso, no es necesario disolvente en la reacción. La persona experimentada puede determinar mediante experimentos rutinarios si un diazocompuesto dado es soluble en una olefina dada. Un ejemplo es diazoacetato de etilo soluble en tiofeno. Una ventaja de un proceso como este es que no se requiere otro disolvente. Por tanto habrá poco o preferiblemente ningún desperdicio de disolvente u olefina de Fórmula (II), porque se puede reciclar y, como reactivo, se puede hacer reaccionar con carbeno. En otras palabras, preferiblemente no hay disolvente presente.

Según se ha discutido más arriba, el diazocompuesto de fórmula  $N_2CR^1R^2$  puede obtenerse con métodos conocidos en la técnica. Un peligro asociado a la utilización de diazocompuestos en general es que tienen la capacidad potencial de descomponerse, con eliminación de  $N_2$ , en una reacción muy exotérmica y explosiva. Por tanto es

deseable minimizar el almacenamiento y transporte de diazocompuestos. Un método de hacer esto es preparando el diazocompuesto inmediatamente antes de requerirlo. En una realización de la presente invención, el propio diazocompuesto se produce en un proceso continuo. Preferiblemente el proceso de la presente invención comprende las etapas de producir el diazocompuesto de fórmula  $N_2CR^1R^2$  en un proceso continuo y continuamente con la preparación del ciclopropano de Fórmula (I). En otras palabras, hay un proceso continuo desde los reactivos para producir el diazocompuesto al derivado de ciclopropano de Fórmula (I). Este proceso implica producir un diazocompuesto y hacer reaccionar el diazocompuesto mediante un carbeno con una olefina para producir un derivado de ciclopropano.

La formación de diazocompuesto implicará típicamente varios pasos. Un diazocompuesto preferido es el diazoacetato de etileno ( $N_2CHCO_2Et$ ). Su preparación típicamente implica i) disolver sal de éster de glicina en agua con tiofeno; ii) añadir  $NaNO_2$  en agua, y a continuación iii) añadir ácido sulfúrico para efectuar la transferencia diazo. Estas tres etapas se pueden realizar en continuo. El diazoacetato de etileno producido se puede aportar en continuo como corriente alimentada al recipiente de reacción para la reacción continua con la olefina de Fórmula (II).

Las ventajas de utilizar una reacción totalmente continua son la facilidad de utilización, la eficiencia global del proceso y el hecho de que se evita el almacenamiento y el transporte de materiales potencialmente explosivos.

Otra dificultad de la utilización de diazocompuestos es que las reacciones utilizadas para su formación implican típicamente una etapa altamente exotérmica, por ejemplo la transferencia diazo, reacciones que en recipientes de reacción convencionales deberían por tanto efectuarse a baja temperatura. Por ejemplo, la síntesis de diazoacetato de etileno por transferencia diazo se efectúa convencionalmente a  $-23^\circ C$ . Si la transferencia diazo de esta reacción se efectúa en un ambiente que puede operar a mayor temperatura por la rápida transferencia de calor, la velocidad de reacción se puede aumentar de manera controlada y segura.

Un ambiente que puede disipar rápidamente el calor generado se puede producir mediante un microrreactor. Así pues, preferiblemente el diazocompuesto de fórmula  $N_2CR^1R^2$  se produce mediante un proceso que utiliza al menos un microrreactor. Preferiblemente el diazocompuesto de fórmula  $N_2CR^1R^2$  se produce por un proceso que implica transferencia diazo. Si el diazocompuesto de fórmula  $N_2CR^1R^2$  se produce por un proceso que implica transferencia diazo, preferiblemente al menos esta etapa se efectúa en un microrreactor. Más preferiblemente, todas las etapas de la síntesis del diazocompuesto se efectúan en un microrreactor, o en una serie de microrreactores.

El microrreactor apropiado para su utilización en la producción del diazocompuesto es como el descrito más arriba, excepto porque no requiere comprender cobre metálico.

Así pues, la presente invención puede efectuarse en una serie de dos o más microrreactores. Se entenderá que el sistema de reacción alternativamente podría comprender dos o más reactores microestructurados en continuo, en vez de dos o más microrreactores en continuo.

En una realización, todas las etapas del proceso de la presente invención se efectúan en una secuencia de microrreactores de forma que el proceso se puede llevar a cabo de forma segura con baja acumulación del reactivo o de los intermediarios peligrosos. Otra ventaja de tal proceso es la productividad o rendimiento incrementado resultante de la conversión directa de intermediarios inestables.

Típicamente, en el proceso de la presente invención, la adición de carbeno a olefina se efectúa a una temperatura de entre  $50^\circ C$  y  $300^\circ C$ , preferiblemente entre  $100^\circ C$  y  $200^\circ C$ .

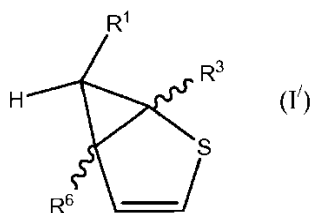
Típicamente, en el proceso de la presente invención, la adición de carbeno a olefina se realiza a una presión de entre la atmosférica y 150 bares, preferiblemente 100 bares.

Típicamente, en el proceso de la presente invención, la reacción de adición de carbeno a olefina se efectúa con un tiempo de residencia de entre 0,5 segundos y 20 minutos, preferiblemente entre 1 segundo y 10 minutos, más preferiblemente entre 5 segundos y 5 minutos, aún más preferiblemente entre 10 segundos y 3 minutos. El tiempo de residencia es el tiempo medio que la mezcla de reacción permanece en el recipiente de reacción. Puesto que, en un proceso continuo, la mezcla de reacción fluye a través del recipiente de reacción, este se puede medir como el tiempo que le toma a la mezcla de reacción pasar a través del recipiente de reacción.

Típicamente, en el proceso de la presente invención, la reacción de adición de carbeno a olefina se efectúa con una concentración de entre 0,5% en peso y 5% en peso, preferiblemente entre 1% en peso y 2% en peso de diazocompuesto en el disolvente. La concentración de olefina es típicamente superior a la de diazocompuesto, por ejemplo típicamente entre 0,5% en peso y 5% en peso, preferiblemente entre 1% en peso y 2% en peso. Preferiblemente la olefina se utiliza en estado puro. Las concentraciones relativas de la olefina y el diazocompuesto se determinarán por la cantidad de cada componente introducida en el reactor en las corrientes de alimentación. Típicamente la relación molar de olefina de Fórmula (II) a diazocompuesto de fórmula  $N_2CR^1R^2$  está entre 1 y 20, preferiblemente entre 2 y 10, más preferiblemente entre 3 y 5.



Una realización preferida de la presente invención es un proceso según se describe más arriba, en el que el derivado de ciclopropano de Fórmula (I) es un derivado de ciclopropano de Fórmula (I'),

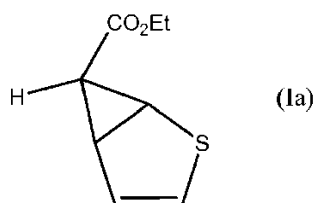


5

En el que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son como se describe más arriba.

Una realización particularmente preferida de la invención es un proceso según se describe más arriba, en el que el derivado de ciclopropano de Fórmula (I) es un derivado de ciclopropano de Fórmula (Ia),

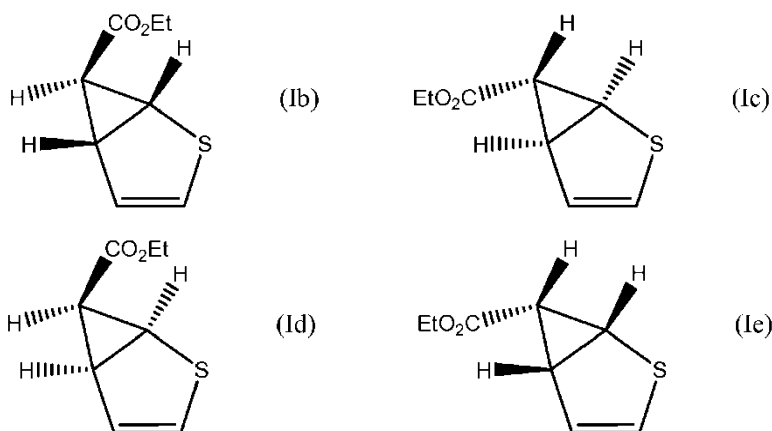
10



la olefina de Fórmula (II) es tiofeno, el carbeno de fórmula :CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> es etoxicarbonilcarbeno (:CHCO<sub>2</sub>Et) y el diazocompuesto de fórmula N<sub>2</sub>CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> es diazoacetato de etilo (N<sub>2</sub>CHCO<sub>2</sub>Et).

15

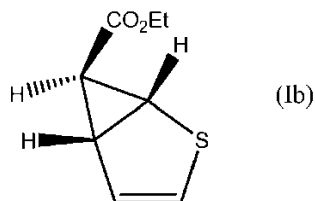
El derivado de ciclopropano de Fórmula (Ia) tiene los estereoisómeros (Ib) a (Ie),



20

Los principales estereoisómeros del derivado de ciclopropano de Fórmula (Ia) producidos por el proceso de la invención son (Ib) y (Ic). El compuesto (Ib) es especialmente preferido. El derivado de ciclopropano de Fórmula (Ib) o (Ic) se puede aislar de los otros estereoisómeros producidos de (Ia). El aislamiento se puede efectuar mediante técnicas convencionales. Una realización preferida de la presente invención es un proceso según se define más arriba, que adicionalmente comprende la etapa de aislar un derivado de (Ib),

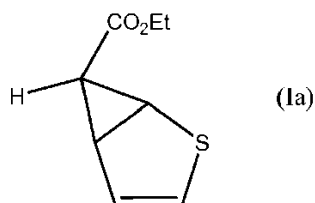
25



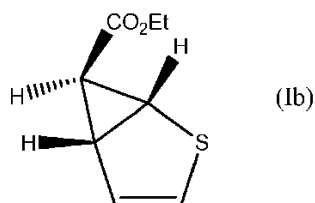
30

del derivado de ciclopropano de Fórmula (Ia).

Una realización preferida de la presente invención es un proceso para la preparación de un derivado de ciclopropano de Fórmula (Ia),

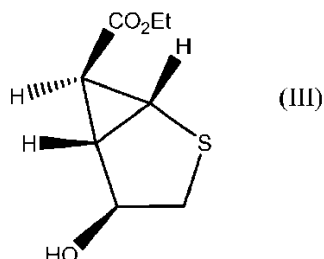


5 por reacción de tiofeno con  $\text{:CHCO}_2\text{Et}$ , generado *in situ* a partir de diazoacetato de etilo ( $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), en un microrreactor de cobre metálico, en el que el tiofeno actúa como disolvente y se recicla; el diazoacetato de etilo se produce en un proceso continuo, utilizando al menos un microrreactor, y en continuo con la preparación del derivado de ciclopropano de Fórmula (Ia). Preferiblemente comprendiendo adicionalmente la etapa de aislar un derivado de ciclopropano de (Ib),



10 del derivado de ciclopropano de Fórmula (Ia).

15 Aún otra realización preferida de la presente invención es un proceso según se describe más arriba, que adicionalmente comprende la reacción del derivado de ciclopropano de Fórmula (Ib) con un donante de hidróxido para producir un compuesto de Fórmula (III),



20 Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la presente invención y no se pretende que sean limitantes.

### EJEMPLOS

#### Ejemplo de preparación 1 Síntesis de tosilazida

25 Una disolución de 35 g (0,5 moles) de azida sódica en 200 ml de agua se puso en un matraz Erlenmeyer de 2 litros y se diluyó con 400 ml de etanol acuoso de 90%. A esta disolución se añadió bajo agitación una disolución templada (45 °C) de 96 g (0,50 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo en 1 litro de etanol 99%. Durante la adición se separó cloruro sódico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mayor parte del disolvente se elimina a 35 °C (15 mm) con un evaporador rotativo. El residuo se mezcló con 1,2 litros de agua en un embudo de decantación, y la azida de p-toluensulfonilo oleosa se separó. Este aceite se lavó con dos porciones de agua de 100 ml y se secó con sulfato sódico anhidro. Una filtración con succión dio 50 g (60% basado en cloruro de p-toluensulfonilo) de azida de p-toluensulfonilo pura incolora que cristalizó completamente a 5°.

#### Ejemplo de preparación 2 Síntesis de dimetildiazomalonato

35 9,9 g (0,075 moles) de dimetilmalonato, 50 ml de acetonitrilo anhidro y 7,6 g (0,075 moles) de trietilamina (p.eb. 88,5-90,5 °C) se añadieron en un matraz de doble camisa de 300 ml con un embudo de adición, condensador de reflujo y agitación mecánica (Rushton). La temperatura de la mezcla se ajustó a 20 °C y se añadieron gota a gota 40 14,8 g (0,075 moles) de azida de p-toluensulfonilo en 50 ml de  $\text{CH}_3\text{CN}$  con agitación vigorosa a lo largo de 15 minutos. La adición causó que la mezcla de reacción se calentara a 38-40 °C y que tomara un color amarillo. Tras agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas, el disolvente se evaporó a 35 °C (12mm). El residuo parcialmente cristalino se trituró con 100 ml de éter, y la mezcla, incluyendo el residuo insoluble, se colocó en un 45 embudo de decantación de 500 ml. La mezcla se lavó sucesivamente con 50 ml de una solución de hidróxido de

potasio (2N) y 50 ml de una solución de hidróxido de potasio (0,5 N). La fase etérea amarilla-anaranjada se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a 35 °C (15 mm) hasta que el residuo alcanzó un peso constante. El diazoéster amarillo anaranjado pesó 5 g. El producto fue comprobado mediante espectroscopía <sup>1</sup>H-NMR y se encontró una pureza de ca. 90%.

5

### Ejemplo de preparación 3

#### Síntesis de diazoacetato de etilo (DAE) en microrreactor

10

Una disolución al 10% de sal de éster de glicina, una disolución al 10% de NaNO<sub>2</sub> y una disolución al 5% de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se prepararon cada una en agua fría. Primero se mezclaron la disolución de éster de glicina (10%) y tiofeno en una mezcladora en T de SS316. A esta mezcla bifásica se mezcló NaNO<sub>2</sub> (10%) en una segunda mezcladora en T. A esta mezcla se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5% en una tercera mezcladora en T. La mezcla de reacción se hizo entonces pasar a través de un microrreactor tubular SS316 (acero inoxidable) de 1,27 mm de diámetro interno y volumen de 8 ml. La temperatura del microrreactor se fijó en 5 °C utilizando un baño de agua y hielo. Todos los productos químicos se dosificaron utilizando bombas de HPLC. El producto se colectó en una disolución de NaHCO<sub>3</sub> 5%. La mezcla de reacción bifásica con agua y tiofeno se separó y la fase orgánica se analizó utilizando GC. La proporción molar NaNO<sub>2</sub>/sal de éster de glicina fue 1,2. La proporción molar H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/sal de éster de glicina fue de 0,06. La proporción en volumen tiofeno/disolución de glicina fue 3. El tiempo de residencia fue de 1 min. El rendimiento fue del 70%.

15

20

### Ejemplo comparativo 1

La reacción de acrilato de butilo y diazomalonato de dietilo se efectuó en un reactor por lotes equipado con un condensador, con una proporción molar de 10. Se probaron diversas condiciones y los resultados se muestran a continuación. El análisis se efectuó utilizando GC MS y NMR. (DCE = dicloroetano)

25

Reac. N°	Catalizador	Temp.	Disolv.	Comentarios
1	-	72 - 75 °C	DCE	Se observó evolución de N <sub>2</sub> . Pero muy lenta GC-MS muestra definitivamente presencia de producto secundario pirazolina. Tras aislarlo, la cantidad de producto era mucho menor.
2	Rh <sub>2</sub> (Oac) <sub>4</sub>	80 °C	DCE	Rápida evolución de N <sub>2</sub> . Muchos productos secundarios observados en GC-MS
3	Trozo de Cu metálico	90 °C	CH <sub>3</sub> CN	Se produce el producto de reacción ciclopropánico deseado.
4	Rh <sub>2</sub> (Oac) <sub>4</sub>	45 °C	DCM	De nuevo se observan muchos picos en GC-MS
5	Trozo de Cu metálico	110 °C	DCE	Se produce el producto de reacción ciclopropánico deseado. No se vio producto secundario de pirazolina en esta reacción. Conversión observada en torno al 50%.

### Ejemplo comparativo 2

30

Se añadieron 10 mmol de estireno a 1 mmol de diazomalonato de dietilo (DMDE) en dicloroetano (DCE) a 110 °C. Se cortó un pequeño trozo de cobre metal de una tubería de cobre y se añadió a la mezcla de reacción. No se añadió diazomalonato de dietilo gota a gota. El producto deseado se produjo con un buen rendimiento (50%). La HNMR del producto es comparable a la de la muestra comercial aportada por Aldrich. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 0,84 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,30 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,71 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 3,22 (m, 1H); 3,83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) 4,25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,26 (m, 5H, Phe).

35

### Ejemplo 1

40

Una disolución de estireno 50% y una disolución de DMDE 4% en DCE se mezclaron en la proporción requerida en una mezcladora en T. Se utilizó como reactor (actúa también como catalizador) tubería de cobre tipo muelle de 1,65 mm de diámetro interno y volumen de 8,6 ml. El reactor se colocó en el baño de aceite y la temperatura se varió entre 120 °C - 220 °C.

N°	Reactor		Alimentaciones	
	Temp. °C	Tiempo de residencia Min	Proporción Estireno/DMDE	Rendimiento %
M1	160	15.0	14	9.0
M2	160	10	14	22.6
M3	160	5	14	15.5
M4	160	2	14	10.5
M5	185	15	14	6.5
M6	185	10	14	18.5

Nº	Reactor		Alimentaciones	
	Temp. °C	Tiempo de residencia Min	Proporción Estireno/DMDE	Rendimiento %
M7	185	5	14	22.3
M8	185	2	14	17.9
M9	185	5	4	3.9
M10	185	2	4	1.5
M11	180	5	6	5.3
M12	180	10	6	5.7
M13	180	5	2	1.0
M14	180	2	4	7.4
M15	180	5	4	12.9
M22	130	3.0	3	10.0
M23	150	2.9	3	7.9
M24	170	2.9	3	12.9
M26	200	2.9	3	49.6
M27	200	1.9	3	55.2
M28	200	1.4	3	50.2
M29	130	10	5	1.9
M30	130	5	5	0.0
M31	160	10	5	66.3
M32	160	5	5	24.9
M33	180	10	5	88.8
M34	180	5	5	79.1
M35	200	3	5	28.1
M36	200	5	5	53.2
M37	170	10	5	58.9
M38	180	3	5	51.3
M39	200	2	5	37.3

#### Ejemplo comparativo 3

- 5 Una disolución de estireno 25% y una disolución de DMDE 4% se mezclaron entre sí en la proporción requerida en una mezcladora en T de acero inoxidable. Se utilizó como reactor tubería de acero inoxidable tipo muelle de 1,27 mm de diámetro interno y volumen de 4,28 ml. El reactor se colocó en un baño de aceite y la temperatura se varió entre 160 °C - 220 °C.

Nº	Reactor		Alimentaciones	
	Temp. °C	Tiempo de residencia Min	Proporción Estireno/DMDE	Rendimiento %
S1	160	5.0	5	0
S2	160	10	5	0
S3	180	5	5	11.4
S4	180	10	5	18.5
S5	200	5	5	19.8
S6	200	10	5	12.9
S7	200	3	5	18.9

- 10 Las reacciones anteriores se repitieron utilizando un reactor de acero inoxidable con un volumen de 8,5 ml.

Nº	Reactor		Alimentaciones	
	Temp. °C	Tiempo de residencia Min	Proporción Estireno/DMDE	Rendimiento %
S8	160	5	5	0
S9	180	5	5	11.7
S10	180	10	5	17.1
S11	200	10	5	18.5
S12	200	5	5	21.9
S13	220	5	5	27.6

#### Ejemplo 2

- 15 El procedimiento del Ejemplo 1 se repitió, pero utilizando tolueno como disolvente y la misma tubería de cobre pero

## ES 2 555 968 T3

tras un periodo de dos meses sin usarla.

Una disolución de estireno 25% y una disolución de DMDE 4% en tolueno se mezclaron entre sí en la proporción requerida en una mezcladora en T. La misma tubería de cobre de 1,65 mm de diámetro interno y volumen de 8,6 ml se utilizó como reactor según se ha descrito previamente.

Nº	Reactor		Alimentaciones	
	Temp. °C	Tiempo de residencia Min	Proporción Estireno/DMDE	Rendimiento %
M41	180	5	5	83.9
M42	180	3	5	75.0
M43	180	3	3	60.8
M44	180	3	1	64.8
M45	200	3	5	70.0
M46	200	5	5	64.3
M47	200	3	3	54.2
M48	200	3	1	55.1

Por los resultados parece que la tubería de cobre, tras ser utilizada varias veces, todavía funciona igual que antes.

### Ejemplo 3

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando tolueno como disolvente. Durante la reacción, el diazomalonato se descompone y produce N<sub>2</sub> gas, que ocupa un cierto volumen del reactor. Consecuentemente el tiempo de residencia (TR) real será inferior al medido. Partiendo de la concentración del DMDE y de la presión y temperatura de la reacción, se calculó el tiempo de residencia real utilizando la ley de los gases ideales ( $PV=nRT$ ).

TR = 5 y 10 min (calculado TR=4,2 min y TR=8,5 min)				
Temp.	Proporción		TR=5	TR=10
	Estireno/DMDE		Rendimiento	Rendimiento
130	5		0.0	2
160	5		25.0	66
180	5		84.0	88
200	5		64.0	-

### Ejemplo 4

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando tolueno como disolvente. El tiempo de residencia actual se calculó como en el Ejemplo 3.

Temp.	TR	Proporción		T=180 °C	T=200 °C	TR calculado
		Estireno/DMDE		Rendimiento	Rendimiento	-
180	10	5		88.0	-	8.4
180	5	5		85.0	64	4.2
180	3	5		70.0	54	2.5

### Ejemplo 5

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando tolueno como disolvente. El tiempo de residencia actual se calculó como en el Ejemplo 3.

Temp.	TR	Proporción		T=180 °C	T=200 °C
		Estireno/DMDE		Rendimiento	Rendimiento
180	3	5		75.0	70
180	3	3		60.0	54
180	3	1		58.0	55

### Ejemplo 6

Se preparó una disolución de diazoacetato de etilo (DAE; 1% en peso) en tiofeno. La disolución se mezcló removiendo un tiempo o agitando. La disolución se bombeó utilizando bombas de HPLC a una tubería de cobre tipo muelle de 1,65 mm de diámetro interno con 4 ml de volumen puesta en un baño de aceite a cierta temperatura. El tiempo de residencia de la reacción se controló ajustando el caudal. Después de pasar la mezcla de reacción a través del reactor, pasó a través de tubería de acero inoxidable para enfriado. Se utilizó un dispositivo de control de

presión para mantener una presión de 25 bares en el reactor. Se colectaron muestras en una botella de vidrio y se analizaron por GC.

Temp	Tiempo de residencia	Dímeros %	Rendimiento de ciclopropilo
°C	Min		%
140	4	7.4	19.2
150	4	7.5	23.3
150	4	8.2	24.5
160	4	8.6	26.9
160	3	7.8	25.6
160	2	7.0	25.6
170	2	6.5	24.3
170	1	6.7	25.2
180	1	7.0	26.4
180	2	6.2	24.6
200	0.8	9.0	18.2
200	1.0	10.9	19.8
200	1.0	11.1	18.2

#### 5 Ejemplo 7

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando tubería de cobre de volumen 8,5 ml.

Temp	Tiempo de residencia	Conversión de DAE	Dímeros %	Rendimiento de ciclopropilo
°C	min	%		%
110	11	84.2	4.2	20
100	17	86.8	8.9	19
100	11	82.9	10.3	19
100	9	81.3	10.9	20
100	7	77.5	11.8	21
130	9	92.8	11.4	24
80	2	9.8	0.0	2
80	4	41.3	5.8	9
80	9	62.7	8.1	13
80	11	68.6	8.8	15
110	4	75.0	8.7	18
110	9	89.7	10.0	22

#### 10 Ejemplo comparativo 4

Los siguientes catalizadores se añadieron a 3 ml de tiofeno en un matraz de fondo redondo colocado en un baño de aceite a las siguientes temperaturas. Una disolución de 1 mmol de DAE en 2 ml de tiofeno se añadió gota a gota a lo largo de 1 hora en el matraz con el catalizador mientras se agitaba (ver tabla más abajo). Una muestra se tomó entonces y se analizó mediante GC.

Catalizador	Cat.	Tiempo	Temp.	Conversión de DAE	Ciclopropilo
	mol %	h	°C	%	%
Rh(OAc) <sub>2</sub>	0.5	3	45	100	59
Complejo Ru(II)	1	5	80	65	11
Cu metálico		6	80	46	7

#### Ejemplo 8

- 20 Se preparó una disolución de diazoacetato de etilo (DAE) en tiofeno. La disolución se mezcló bien removiendo un tiempo o agitando. La disolución se bombeó utilizando bombas de HPLC a un reactor de tubo relleno con un diámetro interno de 2,1 mm y una longitud de 25 cm, que contenía partículas de cobre con un diámetro medio de 250 µm. El reactor de tubo relleno se puso en un baño de aceite a cierta temperatura. El tiempo de residencia de la reacción se controló ajustando el caudal. Después de pasar la mezcla de reacción a través del reactor, pasó a través
- 25 de tubería de acero inoxidable para enfriado. Se utilizó un dispositivo de control de presión para mantener una presión de 25 bares en el reactor. Se colectaron muestras en una botella de vidrio y se analizaron por cromatografía de gases.

Disolución de DAE 0,5% en peso usada:

Temp	Tiempo de Res.	DAE	Conversión DAE	Dímeros	Rendimiento de ciclopropilo
°C	Seg	ml/min	%	%	%
185	10.2	5	97.5	4.05	29.56
185	13.2	4	99.7	3.29	29.80
185	17.4	3	100.0	3.30	29.11
185	25.8	2	100.0	3.28	28.97
185	30	1.72	100.0	3.29	28.78
185	60	0.866	100.0	3.19	29.72

Disolución de DAE 2% en peso usada:

Temp	Tiempo de Res.	DAE	Conversión DAE	Dímeros	Rendimiento de ciclopropilo
°C	Seg	ml/min	%	%	%
185	17.32	3	98.87	15.62	27.17
185	5.20	10	93.81	15.53	28.68
185	6.50	8	96.03	15.06	27.64
185	8.66	6	98.59	15.16	27.62

5

#### Ejemplo 9

Se repitió el método del ejemplo 8 utilizando una disolución de 5% en peso de DAE y una mezcla de 3,5% de partículas de cobre con un diámetro medio de 150  $\mu\text{m}$  con  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (un material inerte) con un diámetro medio de 300  $\mu\text{m}$ .

10

Temp	Tiempo de Res.	DAE	Conversión DAE	Dímeros	Rendimiento de ciclopropilo
°C	Seg	ml/min	%	%	%
160	1.00	0.866	100	1.9	20.8
160	0.67	1.29	98	2.1	28.9
160	0.50	1.72	93	2.1	27.0
175	1.00	0.866	100	3.6	16.5
175	0.67	1.29	100	2.2	29.7
175	0.30	2.88	97	2.2	31.5
175	0.26	3.31	96	2.1	30.9
180	0.20	4.33	94	2.1	30.8
180	0.50	1.72	100	2.2	30.7
180	0.40	2.165	100	2.2	31.9

#### Ejemplo 10

15 Se repitió el método del ejemplo 8 utilizando una disolución de 2% en peso de DAE y una mezcla de 3,5% de partículas de  $\text{CuO}$  con un diámetro de entre 50 y 150  $\mu\text{m}$  con  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (un material inerte) con un diámetro medio de 300  $\mu\text{m}$ .

Temp	Tiempo de Res.	Conversión DAE	Dímeros	Rendimiento de ciclopropilo
°C	Seg	%	%	%
190	1.66	80.13	9.35	17.82
190	2.08	83.00	9.98	18.85
190	2.77	90.68	10.19	20.74
190	4.16	97.13	10.27	22.39
190	8.31	99.68	10.26	22.35

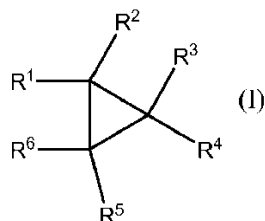
#### 20 Ejemplo comparativo 5

Se repitió el método del Ejemplo 9, pero en ausencia de partículas de cobre. El producto ciclopropil deseado no se produjo; solo se observaron dímeros.

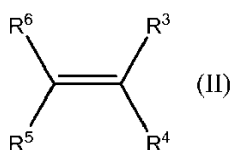
25

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un derivado de ciclopropano de Fórmula (I),



por reacción de una olefina de Fórmula (II),



con un carbeno de fórmula: CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en un recipiente de reacción, opcionalmente en presencia de un disolvente, donde

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbociclilo, heterociclilo, -C(O)R<sup>7</sup> o -NR<sup>8</sup><sub>2</sub>;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, ariloxi, heteroarilo, heterociclilo, carbociclilo, heterociclilo, -C(O)R<sup>9</sup> o -NR<sup>10</sup><sub>2</sub>, -SR<sup>11</sup>, -S(O)R<sup>11</sup>, o -SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, o

R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> se definen como arriba y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman juntos un anillo, anillo que es carbociclilo, heterociclilo, aromático o heteroaromático;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, ariloxi, heteroarilo o -NR<sup>10</sup><sub>2</sub>;

R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

R<sup>9</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, ariloxi o heteroarilo;

R<sup>10</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo, -C(O)R<sup>12</sup>;

R<sup>11</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo; y

R<sup>12</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo o ariloxi,

en presencia de cobre metálico u óxido de cobre, en el que el proceso es un proceso continuo.

2. Un proceso según la reivindicación 1, en el que una porción de la superficie interna del recipiente de reacción es cobre metálico.

3. Un proceso según las reivindicaciones 1 y 2, en el que el recipiente de reacción es un microrreactor.

4. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que un disolvente está presente y dicho disolvente se recicla.

5. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que no hay disolvente.

6. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la olefina de Fórmula (II) sin reaccionar se recicla.

7. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende generar el carbeno *in situ* a partir de un diazocompuesto de fórmula N<sub>2</sub>CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son según se define en la reivindicación 1.

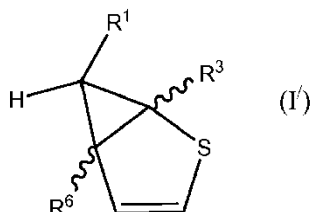
8. Un proceso según la reivindicación 7, que comprende adicionalmente la etapa de producir el



diazocompuesto de fórmula  $N_2CR^1R^2$ , en un proceso continuo, y continuamente con la preparación del derivado de ciclopropano de Fórmula (I).

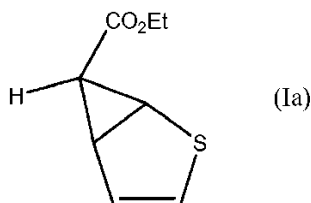
5 9. Un proceso según la reivindicación 8, en el que el diazocompuesto de fórmula  $N_2CR^1R^2$  se produce en un proceso que utiliza al menos un microrreactor.

10. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el derivado de ciclopropano de Fórmula (I) es un derivado de ciclopropano de Fórmula (I'),



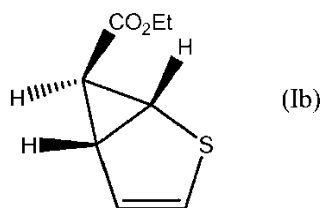
siendo  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^6$  según se definen en la reivindicación 1.

15 11. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el derivado de ciclopropano de Fórmula (I) es un derivado de ciclopropano de Fórmula (Ia),



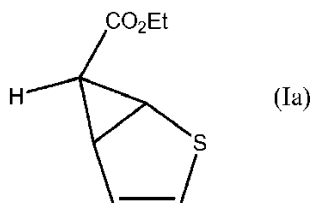
20 la olefina de Fórmula (II) es tiofeno, el carbeno de fórmula  $:CR^1R^2$  es etoxicarbonilcarbeno ( $:CHCO_2Et$ ) y el diazocompuesto de fórmula  $N_2CR^1R^2$  es diazoacetato de etilo ( $N_2CHCO_2Et$ ).

25 12. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que adicionalmente comprende la etapa de aislar un derivado de ciclopropano de Fórmula (Ib),



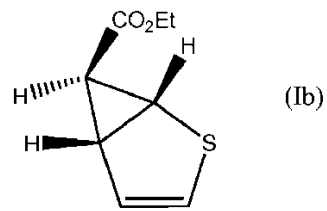
del derivado de ciclopropano de Fórmula (Ia).

30 13. Un proceso para la preparación de un derivado de ciclopropano de Fórmula (Ia),



35 por reacción de tiofeno con  $:CHCO_2Et$ , generado *in situ* a partir de diazoacetato de etilo ( $N_2CHCO_2Et$ ), en un microrreactor de cobre metálico, en el que el tiofeno se recicla; el diazoacetato de etilo se produce en un proceso continuo, utilizando al menos un microrreactor, y en continuo con la preparación del derivado de ciclopropano de Fórmula (Ia).

14. Un proceso según la reivindicación 13, que adicionalmente comprende la etapa de aislar un derivado de ciclopropano de Fórmula (Ib),



del derivado de ciclopropano de Fórmula (Ia).

- 5
15. Un proceso según la reivindicación 12 o la reivindicación 14, que adicionalmente comprende la reacción del derivado de ciclopropano de Fórmula (Ib), con un dador de hidróxido para producir un compuesto de fórmula (III),

