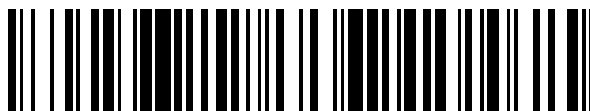


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 723**

51 Int. Cl.:

B01J 10/00 (2006.01)

B01L 5/00 (2006.01)

B01J 23/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2005 PCT/HU2005/000046**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2005 WO05107936**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2005 E 05744674 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 1758675**

54 Título: **Un aparato de hidrogenación de tipo circulante para laboratorio y un proceso de hidrogenación en laboratorio que usa el aparato**

30 Prioridad:

07.05.2004 HU 0400944

23.08.2004 HU 0401727

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

29.05.2020

73 Titular/es:

THALESNANO NANOTECHNOLÓGIAI ZRT.

(100.0%)

Záhony u. 7.

1031 Budapest , HU

72 Inventor/es:

DARVAS, FERENC;

GÖDÖRHÁZY, LAJOS;

KARANCSI, TAMÁS;

SZALAY, DÁNIEL;

BONCZ, FERENC y

ÜRGE, LÁSZLÓ

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 763 723 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

Un aparato de hidrogenación de tipo circulante para laboratorio y un proceso de hidrogenación en laboratorio que usa el aparato

5 La invención se refiere a un aparato de hidrogenación de tipo circulante a escala de laboratorio para llevar a cabo la hidrogenación de muestras determinadas de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1. La invención se refiere también a un proceso de hidrogenación a escala de laboratorio de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 10 que usa el aparato de hidrogenación de tipo circulante a escala de laboratorio.

10 Los procesos de hidrogenación (en lo sucesivo, la hidrogenación) son métodos ampliamente usados de la industria química moderna (que incluye también la industria farmacéutica). La hidrogenación se usa en la síntesis química de compuestos orgánicos: se introduce hidrógeno en las moléculas de partida - opcionalmente en presencia de un catalizador - en posiciones determinadas y, de este modo, se generan moléculas cualitativamente diferentes de las moléculas de partida.

15 En la industria farmacéutica, para desarrollar una nueva molécula de un principio activo se sintetiza un gran número de nuevas moléculas a partir de las moléculas de partida, en la que las nuevas moléculas incluso se pueden usar más tarde o se pueden usar como moléculas de partida de una síntesis posterior. Una característica común de los procesos aplicados es que por lo general se produce solamente una cantidad muy pequeña (es decir, como máximo de unos pocos miligramos) de material en una síntesis única; no obstante, el número de nuevas sustancias obtenidas en síntesis efectuadas de forma consecutiva aumenta rápidamente. Como consecuencia de esto, el manejo eficaz de los numerosos compuestos que se generan en las síntesis requiere el mayor nivel posible de automatización del proceso.

20 Este problema se da especialmente en el campo de las síntesis de química combinatoria, en el que se requiere una síntesis/derivación automatizada y relativamente rápida, así como un análisis de moléculas de una biblioteca completa.

25 La patente de Estados Unidos n.º 6 156 933 y la publicación de solicitud internacional n.º WO 03/099743 divulgan ambas un aparato de hidrogenación de tipo circulante a escala de laboratorio y un proceso de hidrogenación que emplea tal aparato. Los aparatos en cuestión comprenden un depósito que almacena la sustancia que se va a hidrogenar o una solución de la misma (en lo sucesivo, la solución de muestra), una bomba de alimentación en comunicación con el depósito, una mezcladora conectada a la bomba de alimentación por una de sus entradas, una fuente de hidrógeno conectada a otra entrada de la mezcladora a través de un compresor, un reactor de hidrogenación conectado a la salida de la mezcladora, un medio de calentamiento/enfriamiento y una unidad de reducción de la presión conectada a la salida del reactor. Se dispone un catalizador dentro del reactor para llevar a cabo la reacción de hidrogenación. La unidad de reducción de la presión comprende una válvula y tiene al menos dos salidas. La función de la válvula es controlar el caudal medido en el reactor y, de este modo, la presión predominante dentro del trayecto de flujo del aparato.

30 Usando dichos aparatos y en los procesos que usan los aparatos en cuestión se lleva a cabo la denominada hidrogenación supercrítica. El punto clave de la hidrogenación supercrítica es que usa un medio portador (el denominado fluido, que es inerte desde el punto de vista de la hidrogenación) para efectuar la hidrogenación el cual, debido a su presión y temperatura específicas, es capaz de transportar una gran cantidad de hidrógeno disuelto. La ventaja de la hidrogenación supercrítica con respecto a la hidrogenación efectuada en circunstancias no supercríticas es que el hidrógeno, que se disuelve muy poco en disolventes orgánicos no supercríticos, es casi completamente miscible con fluidos supercríticos y, por tanto, mediante el empleo de tales fluidos, se puede suministrar una gran cantidad de hidrógeno al sitio real de la reacción.

35 De acuerdo con esto, los aparatos en cuestión comprenden también una unidad para asegurar la alimentación del fluido necesario para la hidrogenación supercrítica; esta unidad está conectada por su salida a una tercera entrada de la mezcladora. Aunque la hidrogenación tiene lugar en los aparatos, la solución de muestra, el fluido y el hidrógeno necesario para la hidrogenación se alimentan todos ellos a la mezcladora y la mezcla que se forma en la mezcladora se hace pasar después al reactor. Mientras tanto, la mezcla se hace supercrítica (esto es, sus valores de presión y temperatura se ajustan de modo que estén próximos al punto crítico del fluido o sean superiores al mismo), a consecuencia de lo cual el hidrógeno se mezcla completamente con el fluido que se está haciendo supercrítico. La hidrogenación tiene lugar en el reactor - en estado supercrítico - y la mezcla que sale del reactor y que contiene el producto fluye entonces a la unidad de reducción de la presión en la que, mediante una disminución de la presión, el producto se separa del fluido y se retira para su uso posterior a través de una de las salidas. El fluido y el hidrógeno que no se han consumido en la reacción se dejan salir simplemente al entorno o se circulan de vuelta a sus fuentes con fines de reciclado.

40 La patente de Estados Unidos n.º 5 725 756 divulga un proceso de hidrogenación continua a escala de laboratorio que se ha de llevar a cabo estrictamente en condiciones supercríticas. Dicha patente de Estados Unidos divulga también un montaje experimental de tipo circulante a escala de laboratorio con un reactor para llevar a cabo el

proceso. Se suministra una materia prima, que contiene también la muestra que se va a hidrogenar, a un trayecto de flujo del montaje mediante una bomba de HPLC desde un depósito que almacena dicha materia prima en forma de una mezcla de un disolvente y la muestra. En el reactor se proporcionan las condiciones supercríticas requeridas para las reacciones dentro del reactor, en las que el catalizador dispuesto en el reactor se somete previamente a un proceso de pretratamiento.

La publicación de solicitud internacional n.º WO 2004/014542 describe un método y un dispositivo para llevar a cabo experimentos químicos de tipo discontinuo, es decir, no continuos a escala de laboratorio que implican un primer y un segundo reactantes, en el que el primer reactante se proporciona en forma de mezcla líquida de un disolvente y un material de muestra en un recipiente de reacción, y el segundo reactante está formado en particular por un catalizador que se trata previamente de forma preferente en determinadas condiciones antes de ser introducido en el recipiente de reacción para conseguir la reacción del primer reactante.

La publicación de solicitud internacional n.º WO 00/09647 divulga un proceso de hidrogenación de tipo discontinuo o continuo a escala de laboratorio que se lleva a cabo en condiciones supercríticas. El material de muestra que se va a hidrogenar se mezcla con un disolvente, particularmente con etanol, y se almacena y se suministra como materia prima directamente desde un depósito por medio de una bomba de dosificación.

La patente de Estados Unidos n.º 6 156 933 enseña procesos de hidrogenación selectiva en condiciones supercríticas, en los que la hidrogenación se lleva a cabo mediante un aparato de hidrogenación de tipo circulante a escala de laboratorio.

Una desventaja común de los aparatos y procesos comentados previamente es que la hidrogenación llevada a cabo en condiciones supercríticas requiere el uso de elementos estructurales para la manipulación del fluido (para su alimentación, para efectuar un cambio en su presión y temperatura y para su separación). La aplicación de estos elementos estructurales aumenta las dimensiones y el riesgo operacional de los aparatos, hace más complicada la construcción y la operación de los aparatos, así como le realización de los procesos de hidrogenación y aumenta significativamente los costes de producción. Una desventaja adicional de dichos aparatos y procesos es que, dependiendo de las materias primas usadas para la producción *in situ* del hidrógeno necesario para efectuar la hidrogenación, se desarrollan también uno o varios subproductos reactivos e indeseados, además del producto final, en determinados casos. Asimismo, la aplicación de los aparatos en cuestión también es desventajosa cuando se llevan a cabo las operaciones finales de derivación de química combinatoria, ya que, como en el caso de la síntesis de bibliotecas, se requiere que tengan lugar lo más rápidamente posible con el menor grado posible de interferencia humana. En determinados casos esto puede conllevar la necesidad de una sustitución rápida y automatizada del fluido inerte y el catalizador usados, para la que no están acondicionados en absoluto los aparatos de tipo circulante a escala de laboratorio divulgados en la patente de Estados Unidos n.º 6 156 933 y en la publicación de solicitud internacional n.º WO 03/099743.

De acuerdo con esto, el objeto de la invención es desarrollar tal aparato de hidrogenación de tipo circulante a escala de laboratorio y un proceso de hidrogenación a escala de laboratorio que emplea el aparato, mediante lo cual, por un lado, las desventajas anteriores se pueden eliminar o reducir significativamente y, por otro lado, se puede obtener incluso una cantidad de moléculas de la biblioteca de manera rápida y automatizada.

De acuerdo con la presente invención, en un primer aspecto, se proporciona para tal fin un aparato de hidrogenación de tipo circulante a escala de laboratorio de acuerdo con la parte característica de la reivindicación 1. Otras realizaciones preferentes del aparato se exponen en las reivindicaciones 2 a 9.

De acuerdo con la presente invención, en un segundo aspecto, se proporciona también un proceso de hidrogenación a escala de laboratorio para hidrogenar una muestra que está presente en un disolvente de acuerdo con la parte característica de la reivindicación 10. Otras variantes preferentes del proceso se definen en las reivindicaciones 11 a 15.

La invención se explicará ahora con más detalle con referencia a los dibujos adjuntos, en los que

- la Figura 1 es un diagrama de bloques esquemático de una realización preferente del aparato de hidrogenación de acuerdo con la invención;
- la Figura 2 es un diagrama de bloques esquemático de otra realización preferente del aparato de hidrogenación de acuerdo con la invención; y
- la Figura 3 es un diagrama de bloques esquemático de una realización preferente adicional del aparato de hidrogenación de acuerdo con la invención.

El aparato de hidrogenación 100 mostrado esquemáticamente en la Fig. 1 comprende un depósito 104 equipado con una bomba de alimentación 102, un elemento colector 108, un reactor de hidrogenación 110, una unidad de ajuste de la presión 112, un contenedor del producto 114, un sistema electrónico de control 116, una válvula 120 y una fuente de hidrógeno 126. La entrada de la bomba de alimentación 102 está en comunicación fluida con el depósito 104, mientras que su salida está conectada a través de una tubería 105 a una primera entrada del elemento colector

108. La fuente de hidrógeno 126 está conectada a una segunda entrada del elemento colector 108 mediante una tubería 121 y la válvula 120 insertada en la tubería 121. La salida del elemento colector 108 está conectada mediante una tubería 107 a la entrada del reactor de hidrogenación 110. La salida del reactor de hidrogenación 110 se abre al contenedor del producto 114 mediante una tubería 109 y la unidad de ajuste de la presión 112 insertada en la tubería 109. Como resultado de la conexión de los elementos enumerados entre sí, se provee al aparato de hidrogenación 100 de acuerdo con la invención un trayecto de flujo continuo desde la salida de la bomba de alimentación 102 hasta la entrada del contenedor del producto 114. El aparato de hidrogenación 100 está provisto también de un medio de calentamiento/enfriamiento 130 que está dispuesto en el trayecto de flujo justo antes del reactor de hidrogenación 110 y que tiene una relación de transferencia de calor o de intercambio de calor con la tubería 107.

El sistema electrónico de control 116 programable está conectado eléctricamente con la unidad de ajuste de la presión 112, la válvula 120 y la bomba de alimentación 102 mediante los cables eléctricos 117, 118 and 119, respectivamente. El sistema electrónico de control 116 también está conectado eléctricamente con el medio de calentamiento/enfriamiento 130 mediante el cable eléctrico 131.

El depósito 104 contiene la solución de muestra, que es la sustancia que se va a hidrogenar o una solución de la misma. Si se ha de llevar a cabo una reacción catalítica homogénea, el catalizador, en una forma adecuada, se mezcla con la solución de muestra y, por tanto, también está presente en el depósito 104. La alimentación de la solución de muestra (que contiene opcionalmente también un catalizador) al trayecto de flujo se realiza mediante la bomba de alimentación 102. La bomba de alimentación 102 es preferentemente una bomba de HPLC capaz de proporcionar un flujo continuo de la solución de muestra con un caudal constante. En la práctica, la bomba de HPLC es una bomba de precisión que opera a una velocidad constante de alimentación preajustada de acuerdo con las necesidades a la presión creada y mantenida constantemente por la unidad de ajuste de la presión 112; en este caso la velocidad de alimentación, puede ser modificada de forma arbitraria, por supuesto.

El elemento colector 108 está formado preferentemente como un elemento con forma de T. Para favorecer la reacción que se produce en el reactor de hidrogenación 110, el elemento 108 mezcla la solución de muestra y el hidrógeno presurizado que entran a través de sus entradas. Como consecuencia, una solución de muestra con burbujas de hidrógeno sale a través de la salida del elemento colector 108. Para reducir el tamaño de las burbujas (preferentemente para crear microburbujas), la entrada del elemento colector 108 a través de la cual entra el hidrógeno está provista de una pieza terminal hecha de una frita. El elemento colector 108 puede estar formado, sin embargo, como cualquier otro elemento que sea capaz de asegurar una mezcla adecuada de la solución de muestra alimentada y el hidrógeno gaseoso alimentado.

La válvula 120 impide el reflujo de la solución de muestra a la fuente de hidrógeno 126. La válvula 120 preferentemente es una válvula de contrapresión (regulación de la presión) controlada electrónicamente que es accionada por el sistema electrónico de control 116. El intervalo de control de la válvula, dado en términos de los valores de presión establecidos en la cámara de la válvula, es de una relación de al menos 1:6 y preferentemente de 1:6 a 1:12.

Como es bien sabido, el hidrógeno gaseoso es un material extremadamente peligroso, su manipulación y almacenamiento requieren generalmente el uso de medios particulares y el cumplimiento de unas medidas de seguridad apropiadas. Por tanto, en el caso de la solución de acuerdo con la invención, el gas hidrógeno usado para la hidrogenación se genera en el sitio (*in situ*): el hidrógeno se obtiene preferentemente a partir de agua mediante electrolisis (es decir, mediante descomposición del agua). De acuerdo con ello, en una realización preferente la fuente de hidrógeno 126 comprende al menos una celda electrolítica de presión asimétrica. La cantidad de hidrógeno desprendido es controlada por la intensidad de la corriente continua de electrolisis. La presión parcial del hidrógeno generado antes de su alimentación al elemento colector 108 es preferentemente de 0,1 a 50 MPa (1 a 500 bar), más preferentemente de 10 MPa (100 bar). La construcción de la fuente de hidrógeno 126 en forma de celda o celdas electrolíticas hace que la peligrosa operación de manipulación y almacenamiento de hidrógeno sea totalmente segura. La fuente de hidrógeno 126 puede ser también una botella de almacenamiento de hidrógeno equipada con un reductor.

El medio de calentamiento/enfriamiento 130 sirve para ajustar la temperatura requerida de la solución de muestra con burbujas de hidrógeno. En su realización preferente, el medio de calentamiento/enfriamiento 130 se construye como un filamento o filamentos de calentamiento/enfriamiento enrollados sobre una porción dada de la tubería 107. El medio de calentamiento/enfriamiento 130 es accionado por el sistema electrónico de control 116 mediante el cable 131 en función de la señal de un sensor de temperatura (no mostrado en las figuras) que efectúa de forma continua mediciones de la temperatura en el medio de calentamiento/enfriamiento 130.

El reactor de hidrogenación 110 se fabrica preferentemente en forma de un cartucho (preferentemente cilíndrico) cerrado de forma tubular que tiene una entrada y una salida. El reactor 110 está unido a una porción adecuadamente formada de la tubería 109 por medio de conexiones separables de forma desmontable. De acuerdo con ello, en una posible realización del reactor 110, la entrada y la salida están provistas de roscas y se unen a la tubería 109 mediante una junta abocardada junto con el uso de un sellado apropiado. Se pueden usar igualmente

otras técnicas de conexión separable (por ejemplo, un sistema de conexión rápida hecho de acero resistente a la corrosión y a los ácidos) conocidas por el experto en la técnica relevante para unir el reactor 110 a la tubería 109.

5 El diámetro interior del reactor 110 es preferentemente de 5 a 10 veces mayor que los diámetros interiores de la salida y la entrada del mismo. El diámetro interior del reactor 110 es preferentemente de 4 a 5 mm, y su longitud es de 30 a 100 mm, preferentemente de 40 a 50 mm.

10 El reactor 110 es apropiado también para llevar a cabo tanto una hidrogenación homogénea como una hidrogenación heterogénea. Se dispone un medio inmovilizado (es decir, un medio que es incapaz de salir del reactor 110 junto con la solución de muestra que fluye) dentro del reactor 110, lo que aumenta significativamente el tiempo de retención de la solución de muestra transcurrido en el reactor 110. La inmovilidad del medio se consigue, por ejemplo, disponiendo elementos de filtro en el reactor 110 en los extremos opuestos del mismo, elementos de filtro que no dejan pasar al medio. Otro modo de proporcionar la inmovilidad del medio es producir este con una estructura geométrica porosa espacialmente contigua, por ejemplo, en forma de una red construida con una pluralidad de fibras. En caso de una hidrogenación homogénea, dicho medio no contiene un catalizador sólido. En caso de reacciones heterogéneas, el medio comprende, por ejemplo, partículas sólidas de catalizador, una red o una malla de fibras revestidas con un catalizador o hechas de un catalizador, minúsculas perlas revestidas con un catalizador, o cualquier combinación de los mismos. El catalizador usado se selecciona de acuerdo con el proceso de hidrogenación real que se va a llevar a cabo.

20 La unidad de ajuste de la presión 112 es una válvula de regulación de la presión impulsada por un motor de precisión y controlada electrónicamente que se dispone en un extremo del trayecto de flujo y ajusta la presión necesaria para el proceso de hidrogenación en el trayecto de flujo y mantiene esta en un valor constante. Debido a su construcción, la válvula de regulación de la presión es extremadamente sensible; Es capaz de ajustar el valor de la presión en incrementos muy pequeños, casi de forma continua. El intervalo de presiones de operación de la unidad de ajuste de la presión 112 va de 0,1 a 50 MPa (1 a 500 bar), preferentemente de 0,8 a 20 MPa (80 a 200 bar). La unidad de ajuste de la presión 112 es accionada por el sistema electrónico de control 116.

30 Las tuberías 105, 107, 109, 121 se fabrican en forma de capilares con diámetros internos que varían de 0,05 mm a 1,0 mm, preferentemente de 0,5 mm, y están hechas de materiales resistentes a la presión.

En lo sucesivo se discutirá con detalle la operación del aparato de hidrogenación 100 a escala de laboratorio.

35 Después de haber puesto en marcha el aparato de hidrogenación 100, tras una señal del sistema electrónico de control 116, la bomba de alimentación 102 comienza a alimentar la solución de muestra desde el depósito 104 a través de la tubería 105 al trayecto de flujo a un caudal constante preajustado que varía preferentemente entre 0,1 ml/s y 10 ml/s. Al mismo tiempo, tras una señal del sistema electrónico de control 116, la válvula 120 se abre y, por tanto, fluye hidrógeno gaseoso en el trayecto de flujo desde la fuente de hidrógeno 126 mediante la tubería 121. Para proporcionar una alimentación continua de hidrógeno, la presión del gas hidrógeno que fluye a través de la tubería 121 es mayor que la de la solución de muestra que fluye a través de la tubería 105. A fin de generar una presión fijada (necesaria para la hidrogenación) en el trayecto de flujo, la unidad de ajuste de la presión 112 - también tras una señal del sistema electrónico de control 116 - se cierra simultáneamente a la apertura de la válvula 120. La solución de muestra alimentada y el gas hidrógeno alimentado se encuentran en el elemento colector 108, en el que tiene lugar la mezcla de las dos corrientes. La solución de muestra con burbujas de hidrógeno resultante fluye a través de la salida del elemento colector 108 y la tubería 107 al reactor de hidrogenación 110 provisto en forma de cartucho reemplazable, mientras que, bajo la supervisión del sistema electrónico de control 116, el medio de calentamiento/enfriamiento 130 ajusta la temperatura de la solución de muestra al valor requerido. La solución de muestra alimentada al reactor 110 progresa hacia la salida del reactor 110 a través del espacio libre (sin llenar) disponible dentro del medio dispuesto en el reactor 110 y, mientras tanto, se mezcla exhaustivamente con el hidrógeno transportado por ella. Al mismo tiempo, la reacción de hidrogenación deseada (que es una reacción catalítica homogénea o heterogénea dependiendo de la composición de la solución de muestra y del medio que está presente en el reactor 110) tiene lugar dentro del reactor 110. La expansión de la reacción a toda la solución de muestra que se encuentra en el reactor 110 se consigue en parte ajustando la temperatura de la solución de muestra antes de entrar en el reactor 110, en parte ajustando el tiempo de retención (lo que se consigue fijando la densidad de empaquetado usada mediante el llenado del reactor 110 de tipo cartucho con el medio en el proceso de fabricación del mismo), y en parte manteniendo la presión en el trayecto de flujo mediante la unidad de ajuste de la presión 112. La solución de producto (el hidrogenado), que opcionalmente contiene también hidrógeno gaseoso y que se produce a partir de la solución de muestra que se desplaza a través del medio dispuesto en el reactor 110, entra en el contenedor del producto 114 a través de la salida del reactor 110, la tubería 109 y la unidad de ajuste de la presión 112. El hidrógeno del hidrogenado que se descarga en el contenedor del producto 114 se deja salir simplemente al entorno y/o mediante cualquier medio adecuado se puede recoger y después recircular hasta la salida de la fuente de hidrógeno 126.

65 La realización comentada anteriormente del aparato de hidrogenación de acuerdo con la invención - cuando el depósito 104 se llena continuamente con la solución de muestra - es fundamentalmente adecuada para la producción continua de un solo hidrogenado en cantidades más grandes.

Las Fig. 2 y 3 ilustran dos realizaciones preferentes adicionales del aparato de hidrogenación de tipo circulante a escala de laboratorio de acuerdo con la invención. El aparato de hidrogenación 200 mostrado en la Fig. 2 y el aparato de hidrogenación 300 mostrado en la Fig. 3 son fundamentalmente adecuados para llevar a cabo tales reacciones (característica especialmente para las operaciones de derivación de química combinatoria) de forma automatizada, en las que es necesario producir una pluralidad de sustancias cualitativamente diferentes en pequeñas cantidades (es decir, varias moléculas que constituyen una biblioteca completa).

El aparato de hidrogenación 200 mostrado en la Fig. 2 comprende un depósito 204 equipado con una bomba de alimentación 202, un contenedor de muestra 240 que proporciona la sustancia que se va a hidrogenar, un inyector 242 conectado al contenedor de muestra, un elemento colector 208, un reactor de hidrogenación 210, una unidad de ajuste de la presión 212, un contenedor del producto 214, un sistema electrónico de control 216, una válvula 220 y una fuente de hidrógeno 226. La entrada de la bomba de alimentación 202 está en comunicación fluida con el depósito 204, mientras que su salida está conectada a través de una tubería 205 a una primera entrada del elemento colector 208. La entrada del inyector 242 está en comunicación fluida con el contenedor de muestra 240, mientras que su salida está conectada a la tubería 205 a través de una tubería 241 y una válvula de contrapresión 246 de seguridad insertada en la tubería 241. Además, la fuente de hidrógeno 226 está conectada a una segunda entrada del elemento colector 208 mediante una tubería 221 y la válvula 220 insertada en la tubería 221. La salida del elemento colector 208 está conectada mediante una tubería 207 a la entrada del reactor de hidrogenación 210. La salida del reactor de hidrogenación 210 se abre al contenedor del producto 214 mediante una tubería 209 y la unidad de ajuste de la presión 212 insertada en la tubería 209. Como resultado de la conexión de los elementos enumerados entre sí, se provee al aparato de hidrogenación 200 un trayecto de flujo continuo desde la salida de la bomba de alimentación 202 hasta la entrada del contenedor del producto 214. El aparato de hidrogenación 200 está provisto también de un medio de calentamiento/enfriamiento 230 que está dispuesto aguas abajo directamente antes del reactor de hidrogenación 210 y que tiene una relación de transferencia de calor o de intercambio de calor con la tubería 207.

El sistema electrónico de control 216 programable está conectado eléctricamente con la unidad de ajuste de la presión 212, la válvula 220, la bomba de alimentación 202 y el inyector 242 mediante los cables eléctricos 217, 218, 219 y 247, respectivamente. El sistema electrónico de control 216 también está conectado eléctricamente con el medio de calentamiento/enfriamiento 230 mediante el cable eléctrico 231.

El depósito 204 contiene una solución de base; la muestra, es decir, la sustancia que se va a hidrogenar está en el contenedor de muestra 240. En este caso la muestra está en fase líquida y está disuelta preferentemente en la misma solución de base que se puede encontrar en el depósito 204. La válvula de contrapresión 246 impide el reflujo de la solución de base al contenedor de muestra 240. El inyector 242 puede ser una bomba de cualquier tipo capaz de proporcionar una alimentación continua y controlada.

La construcción y la función del resto de partes del aparato de hidrogenación 200 son idénticas a las de las partes correspondientes (señaladas con números de referencia similares) del aparato de hidrogenación 100 mostrado en la Fig. 1 y, por tanto, no se comentan estas piezas con más detalle.

Mientras el aparato de hidrogenación 200 está en funcionamiento, tras una señal del sistema electrónico de control 216, el inyector 242 alimenta la muestra a través de la tubería 205 y la válvula de contrapresión 246 al trayecto de flujo, en el que la muestra se disuelve en la solución de base alimentada continuamente por la bomba de alimentación 202 lo que conlleva la generación de una solución de muestra. La alimentación de la muestra al trayecto de flujo se detiene cuando una segunda señal del sistema electrónico de control 216 llega una vez transcurrido un periodo de tiempo predeterminado. Como resultado de la alimentación controlada, se desplazan "columnas" con longitudes dadas de la muestra y de la solución de base contiguamente una detrás de otra hacia el reactor 210 en el trayecto de flujo. Se puede observar la mezcla de las columnas de las soluciones de muestra y de base (lo que de hecho lleva a una dilución de la solución de muestra) solamente en los extremos de las columnas debido a las condiciones de flujo mantenidas en el aparato de hidrogenación 200 (un caudal de 0,1 ml/s a 10 ml/s) y, como resultado de los diámetros interiores (preferentemente de 0,5 mm), las columnas de las soluciones de muestra y de base fluyen de manera laminar.

Es evidente que cuando el inyector 242 se opera continuamente el aparato de hidrogenación 200, de forma similar al aparato de hidrogenación 100, es capaz de producir el hidrogenado seleccionado en una gran cantidad. Cuando la bomba de alimentación 202 se opera continuamente, interrumpiendo la operación del inyector 242, se tiene la posibilidad de lavar el trayecto de flujo del aparato 200. Además, en el caso de una hidrogenación heterogénea, cuando se observa una disminución de la reactividad química del medio en el interior del reactor 210 (por ejemplo, por el hecho de que una cantidad continuamente creciente de sustancia sin reaccionar alcanza el contenedor 214), mediante la introducción de un disolvente adecuado como solución de base se tiene la posibilidad de mejorar/regenerar la reactividad química del medio (es decir, el catalizador).

Asimismo, si la sustancia que se va a hidrogenar se cambia cuando la solución de base se alimenta continuamente, por ejemplo el contenedor de muestra 240 se sustituye manualmente, se puede producir una columna de solución de muestra de una nueva sustancia y se puede hacer reaccionar en el trayecto de flujo por el inyector 242 puesto en

marcha de nuevo por el sistema electrónico de control 216. Por tanto, se tiene la posibilidad de recoger el hidrogenado obtenido en una primera reacción en el contenedor 214 y después se puede reintroducir este en el aparato de hidrogenación 200 mediante el inyector de muestras 242 en una operación continua del aparato de hidrogenación 200 después de haber sustituido el contenedor de muestra 240 o de haber recirculado el hidrogenado a la salida del contenedor 240. Esto significa que será posible someter el hidrogenado obtenido a una segunda reacción de hidrogenación y, por tanto, obtener una nueva sustancia a partir del mismo. Puesto que el reactor 210 se proporciona en forma de un cartucho fácilmente reemplazable, en el caso de la hidrogenación heterogénea se puede reemplazar por otro cartucho que contiene un catalizador selectivo para la segunda reacción de hidrogenación.

El aparato 300 mostrado en la Fig. 3 es de particular utilidad para llevar a cabo las operaciones de derivación de química combinatoria rápidamente y de forma automatizada. Si se considera su construcción, esta es muy similar a la del aparato 200 ilustrado en la Fig. 2. Por tanto, solo se discutirán con detalle aquellas partes del aparato 300 que sean distintas de los elementos del aparato de hidrogenación 200. Asimismo, cabe señalar que, con fines de claridad, aquellas partes del aparato 300 que son idénticas a los elementos correspondientes del aparato 200 se señalan con los mismos números de referencia usados previamente en la Fig. 2.

Para efectuar un cambio automático entre las muestras que se van a alimentar, el aparato de hidrogenación 300 comprende al menos dos contenedores de muestra, 340-1, ..., 340-n ($n \geq 2$). Los contenedores de muestra 340-1, ..., 340-n no están en comunicación fluida entre sí, por tanto las muestras almacenadas no se pueden mezclar. Los contenedores de muestra 340-1, ..., 340-n están dispuestos preferentemente en un carril de soporte (no mostrado en las figuras) y se pueden sustituir uno por uno. Los contenedores de muestra 340-1, ..., 340-n pueden estar formados también como un contenedor único con compartimentos separados que están desconectados entre sí.

El contenido de cada contenedor de muestra 340-1, ..., 340-n es introducido en el trayecto de flujo por el inyector 242. El inyector 242 está conectado a los contenedores de muestra 340-1, ..., 340-n mediante una válvula de conmutación 350. La válvula de conmutación 350 es una válvula selectora multivía controlada electrónicamente que comprende una sola salida y tantas entradas (en este caso n) como número de contenedores de muestra 340-1, ..., 340-n. La salida de la válvula de conmutación 350 se abre al inyector 242, mientras que cada una de sus entradas está en una comunicación fluida por separado con uno de los contenedores de muestra 340-1, ..., 340-n. La válvula de conmutación 350 está conectada eléctricamente con el sistema electrónico de control 216 mediante un cable 345. La función de la válvula de conmutación 350 es abrir uno de los contenedores de muestra 340-1, ..., 340-n, tras una señal adecuada del sistema electrónico de control 216, e introducir una muestra en el inyector 242 desde el mismo manteniendo el resto de contenedores 340-1, ..., 340-n cerrados.

Para facilitar las reacciones de hidrogenación (iguales o diferentes) que se van a llevar a cabo de forma consecutiva, el aparato de hidrogenación 300 comprende al menos un reactor de hidrogenación 310-1, ..., 310-m ($m \geq 2$) proporcionado también en forma de un cartucho reemplazable. Las estructuras/empaquetados internos de los reactores 310-1, ..., 310-m son iguales o diferentes; en el caso, por ejemplo, de una hidrogenación heterogénea, los reactores 310-1, ..., 310-m podrían contener catalizadores iguales o diferentes, según fuese necesario. La entrada de cada reactor 310-1, ..., 310-m está conectada a una salida diferente de una válvula de conmutación 360 multivía controlada electrónicamente. La válvula de conmutación 360 comprende una sola entrada y tantas salidas (en este caso m) como número de reactores aplicados 310-1, ..., 310-m. La válvula de conmutación 360 está conectada a la tubería 207 a través de su entrada. La salida de cada reactor 310-1, ..., 310-m está conectada a una salida diferente de una válvula de conmutación 370 multivía controlada electrónicamente. La válvula de conmutación 370 comprende tantas entradas (en este caso m) como número de reactores aplicados 310-1, ..., 310-m y una sola salida. La salida de la válvula de conmutación 370 está conectada a la tubería 209. Las válvulas de conmutación 360, 370 están ambas conectadas eléctricamente con el sistema electrónico de control 216 mediante un cable común 361.

Una vez que los contenedores de muestra 310-1, ..., 310-n, se han llenado con las muestras, los reactores deseados 310-1, ..., 310-m se han insertado y el aparato de hidrogenación 300 se ha encendido, tras una señal del sistema electrónico de control 216 mediante el cable 345, la válvula de conmutación 350 selecciona uno de los contenedores de muestra 310-1, ..., 310-n y forma dentro del cuerpo de la válvula un canal de flujo libre que se extiende desde la entrada, que está en comunicación fluida con el contenedor de muestra seleccionado, hasta el inyector 242. Al mismo tiempo, la válvula de conmutación 350 cierra todas sus entradas que están en comunicación fluida con el resto de contenedores de muestra. Además, mediante el control adecuado de las válvulas de conmutación 360, 370 con la señal enviada por el cable 361, el sistema electrónico de control 216 selecciona el reactor deseado de los reactores 310-1, ..., 310-m y conecta este al trayecto de flujo. Después, comienza un flujo de la solución de base en el trayecto de flujo contiguo, así como la alimentación del gas hidrógeno de la manera que se ha comentado previamente y la unidad de ajuste de la presión 212 presuriza el trayecto de flujo. Después de llenar el trayecto de flujo, tras una señal del sistema electrónico de control 216, el inyector 242 comienza a alimentar la muestra seleccionada, como resultado de lo cual se produce una columna de solución de muestra dentro del trayecto de flujo. La hidrogenación tiene lugar entonces de la manera que se ha comentado previamente.

Para realizar la hidrogenación de una muestra diferente, después de interrumpir la alimentación llevada a cabo por el inyector 242, la válvula de conmutación 350, tras una señal del sistema electrónico de control 216, establece un

canal de flujo con el contenedor de muestra que almacena la muestra deseada. Después de reiniciar la alimentación llevada a cabo por el inyector 242, la segunda muestra seleccionada entra en el trayecto de flujo. Si se desea, el sistema electrónico de control 216 puede efectuar también un cambio entre los reactores 310-1, ..., 310-m simultáneamente al cambio de la muestra. Durante ese tiempo, el flujo continuo de la solución de base efectúa también un lavado del trayecto de flujo.

Los aparatos de hidrogenación 100, 200, 300 de acuerdo con la invención están equipados también con una unidad de visualización y un teclado para la introducción de datos (no mostrados en las figuras) además de los elementos estructurales que efectúan la hidrogenación en flujo continuo.

El volumen total del trayecto de flujo contiguo de los aparatos de hidrogenación de tipo circulante a escala de laboratorio 100, 200, 300 es como máximo de 10 cm³, preferentemente como máximo de 5 cm³.

En el método de acuerdo con la invención, los aparatos de hidrogenación a escala de laboratorio 200, 300, comentados con detalle previamente, efectúan una reacción de hidrogenación en condiciones de reacción que se pueden controlar con mucha precisión. El transcurso del método ya se ha discutido con respecto a la operación de los aparatos 200, 300 y, por tanto, no se trata en este caso.

El método de hidrogenación y la aplicación de los aparatos de hidrogenación a escala de laboratorio 200, 300, de acuerdo con la invención se ilustrarán mediante unos pocos ejemplos sencillos que siguen a continuación.

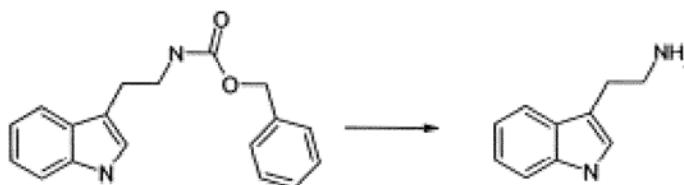
Ejemplo 1



Para reducir un compuesto modelo dado (5-nitroindol) de acuerdo con el esquema de reacción anterior (para dar 5-aminoindol), el depósito 104 del aparato de hidrogenación 100 de acuerdo con la invención se llenó con una solución madre de una mezcla 1:1 de EtOAc:EtOH que contenía 5-nitroindol, como solución de muestra, en una concentración de 0,05 mol/dm³. Al mismo tiempo, se dispuso un catalizador de un 10 % en peso de paladio (Pd) sobre carbón activo o níquel Raney dentro del reactor 110 como empaquetado de catalizador. Después de esto, se fijó un caudal de 0,1 ml/s dentro del aparato mediante una bomba de alimentación 102, mientras se generaba una presión de 3 MPa (30 bar) en el trayecto de flujo por medio de una unidad de ajuste de la presión 112. Durante la operación del aparato estos valores se mantuvieron de forma continua. El hidrogenado producido, es decir, el 5-aminoindol, se recogió en el contenedor del producto 114 y después se sometió a un ensayo analítico (HPLC UV, $\lambda = 254$ nm). Como resultado del análisis, los presentes autores concluyeron que el hidrogenado recogido tenía un pureza del 99,9 % y el rendimiento de la reacción era de aproximadamente un 96 %.

De acuerdo con la bibliografía (véase *Bioorg. Med. Chem.* 8, 2000, 1415-1422), si la misma reacción se lleva a cabo en un aparato de hidrogenación convencional a presión atmosférica y a temperatura ambiente en etanol absoluto, usando un catalizador del 5 % en peso de Pd/C, la reacción tiene lugar en un tiempo de 3 a 6 horas y con un rendimiento de aproximadamente un 98 %.

Ejemplo 2

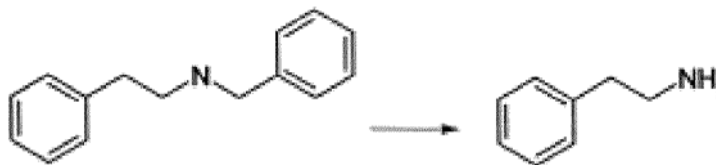


Para desbencilar un compuesto modelo dado (cBz-triptamina) de acuerdo con el esquema de reacción anterior (para dar 3-etil-aminoindol), el depósito 104 del aparato de hidrogenación 100 de acuerdo con la invención se llenó con una solución madre de una mezcla 1:1 de EtOAc:EtOH que contenía cBz-triptamina, como solución de muestra, en una concentración de 0,05 mol/dm³. Al mismo tiempo, se dispuso un catalizador de un 10 % en peso de paladio sobre carbón activo dentro del reactor 110 como empaquetado de catalizador. Después de esto, se fijó un caudal de 0,1 ml/s dentro del aparato mediante una bomba de alimentación 102, mientras se generaba una presión de 3 MPa (30 bar) en el trayecto de flujo por medio de una unidad de ajuste de la presión 112. Durante la operación del aparato estos valores se mantuvieron de forma continua. El hidrogenado producido, es decir, el 3-etil-aminoindol, se recogió en el contenedor del producto 114 y después se sometió a un ensayo analítico (HPLC UV, $\lambda = 254$ nm);

espectroscopía de masas). Como resultado del análisis, los presentes autores concluyeron que el hidrogenado recogido tenía un pureza del 97 % y el rendimiento de la reacción era de aproximadamente un 94 %.

5 De acuerdo con la bibliografía (véase *Helv. Chim. Acta* 2, 1946, 1128), si la misma reacción de desbencilación se lleva a cabo en un aparato de hidrogenación convencional a presión atmosférica y a temperatura ambiente en etanol-ácido clorhídrico, el rendimiento de la reacción es de aproximadamente un 95 %.

Ejemplo 3



15 Para desbencilar un compuesto modelo dado (N-bencil-fenetilamina) de acuerdo con el esquema de reacción anterior (para dar fenetilamina), el depósito 104 del aparato de hidrogenación 100 de acuerdo con la invención se llenó con una solución madre de una mezcla 1:1 de EtOAc:EtOH que contenía N-bencil-fenetilamina, como solución de muestra, en una concentración de 0,05 mol/dm³. Al mismo tiempo, se dispuso un catalizador de un 10 % en peso de paladio sobre carbón activo dentro del reactor 110 como empaquetado de catalizador. Después de esto, se fijó un caudal de 0,1 ml/s dentro del aparato mediante una bomba de alimentación 102, mientras se generaba una presión de 5 MPa (50 bar) en el trayecto de flujo por medio de una unidad de ajuste de la presión 112. La temperatura de la solución de muestra se fijó en 60 °C mediante el medio de calentamiento/enfriamiento 130 y, durante la operación del aparato, estos valores se mantuvieron de forma continua. El hidrogenado producido, es decir, la fenetilamina, se recogió en el contenedor del producto 114 y después se sometió a un ensayo analítico (HPLC UV, $\lambda = 254$ nm; espectroscopía de masas). Como resultado del análisis, los presentes autores concluyeron que el hidrogenado recogido tenía un pureza del 98 % y el rendimiento de la reacción era de aproximadamente un 99,9 %.

25 De acuerdo con la bibliografía (véase *J. Org. Chem.* 49, 1984, 4076), la presente reacción de desbencilación se lleva a cabo en un aparato de hidrogenación convencional a una presión de 0,31 MPa (3,1 bar) y a temperatura ambiente en un 95 % en peso de etanol y el rendimiento de la reacción es del 100 %.

30 A partir de los ejemplos anteriores, es claramente evidente que los aparatos de hidrogenación 100, 200, 300 de acuerdo con la invención y los procesos de hidrogenación llevados a cabo en los mismos, además de las ventajas destacadas previamente, proporcionan aproximadamente los mismos rendimientos de reacción que se pueden conseguir con las reacciones convencionales.

35 Además, las reacciones de hidrogenación comentadas previamente en los ejemplos anteriores se pueden llevar a cabo también en los aparatos de hidrogenación 100, 200, 300 de acuerdo con la invención de una forma totalmente automatizada. Para ello, los tres compuestos modelo anteriores se disponen en los contenedores de muestra separados 340-1, 340-2, 340-3 y se suministran sucesivamente en cantidades dadas a la tubería 205 mediante el inyector de muestras 242, en los que el disolvente de la mezcla 1:1 de EtOAc:EtOH almacenado en el depósito 204 se alimenta continuamente a la tubería 205 por medio de la bomba de alimentación 202. La reacción de hidrogenación de un determinado compuesto modelo tiene lugar dentro de uno de los reactores de hidrogenación 310-1, 310-2, 310-3 que están llenos de un catalizador adecuado para el compuesto modelo en cuestión (la válvula de conmutación 360 proporciona la entrada del compuesto modelo en el reactor apropiado) y cada uno de los hidrogenados producidos se recoge en un contenedor del producto 214 por separado. Si en el caso presente se aplica el mismo catalizador (10 % en peso de paladio sobre carbón activo), también es adecuado el uso de un solo reactor de hidrogenación. En tal caso, el disolvente suministrado de forma continua proporciona el lavado del reactor de hidrogenación entre reacciones de hidrogenación sucesivas.

45

REIVINDICACIONES

1. Un aparato de hidrogenación de tipo circulante a escala de laboratorio (100; 200, 300) para la hidrogenación de muestras determinadas, que comprende un depósito (104; 204), una bomba de alimentación (102; 202) que es una bomba que genera un caudal volumétrico constante, un elemento colector (108; 208) con una primera y una segunda entradas y una salida, un reactor de hidrogenación (110; 210, 310-1, ..., 310-m) y una unidad de ajuste de la presión (112; 212) con una regulación controlada eléctricamente, conectados todos a un trayecto de flujo, en el que la unidad de ajuste de la presión (112; 212) está conectada al trayecto de flujo tras el reactor de hidrogenación (110; 210, 310-1, ..., 310-m), así como una fuente de hidrógeno (126; 226) y una válvula (120; 220) que deja pasar una corriente de gas solamente en una única dirección y que está conectada entre la fuente de hidrógeno (126; 226) y la segunda entrada del elemento colector (108; 208), caracterizado por que el depósito (104; 204) contiene al menos un disolvente de la muestra que se va a hidrogenar, y en el que el reactor de hidrogenación (110; 210, 310-1, ..., 310-m) está unido al trayecto de flujo por medio de conexiones separables y está en forma de un cartucho reemplazable que contiene en su espacio interior un empaquetado que aumenta la resistencia al flujo y facilita la mezcla de los componentes líquidos y gaseosos, y en el que dicha segunda entrada del elemento colector (108; 208) está provista de una pieza terminal hecha de una frita.
2. El aparato de hidrogenación a escala de laboratorio (200, 300) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que comprende al menos un contenedor de muestra (240) que contiene la muestra líquida o una solución de la misma, en el que el contenedor de muestra (240) está separado del depósito (204) y está conectado a través de un inyector (242) de dosificación a una sección del trayecto de flujo situado entre la bomba de alimentación (202) y la primera entrada del elemento colector (208), y en el que el depósito (204) contiene solamente el disolvente de la muestra que se va a hidrogenar.
3. El aparato de hidrogenación a escala de laboratorio (100; 200, 300) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la fuente de hidrógeno (126; 226) está formada por al menos una celda electrolítica de presión asimétrica que genera hidrógeno a partir de agua mediante electrolisis.
4. El aparato de hidrogenación a escala de laboratorio (100; 200, 300) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el empaquetado del reactor de hidrogenación (110; 210, 310-1, ..., 310-m) comprende un catalizador necesario para la hidrogenación.
5. El aparato de hidrogenación a escala de laboratorio (300) de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por que comprende una pluralidad de reactores de hidrogenación (310-1, ..., 310-m) que están conectados al trayecto de flujo a través de una válvula de conmutación (360) que tiene una construcción multivía al menos en el lado de salida de la misma.
6. El aparato de hidrogenación a escala de laboratorio (300) de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por que comprende una pluralidad de contenedores de muestra (340-1, ..., 340-n), en el que la salida de cada contenedor de muestra (340-1, ..., 340-n) está conectada a través de una válvula de conmutación (350) al inyector de muestra (242).
7. El aparato de hidrogenación a escala de laboratorio (100; 200, 300) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que comprende un sistema electrónico de control central (116; 216) que está conectado a través de las conexiones eléctricas apropiadas a la válvula (120; 220), la unidad de ajuste de la presión (112; 212) y la bomba de alimentación (102; 202).
8. El aparato de hidrogenación a escala de laboratorio (100; 200, 300) de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado por que comprende un medio de calentamiento/enfriamiento (130; 230) insertado entre la salida del elemento colector (108; 208) y la entrada del reactor de hidrogenación (110; 210, 310-1, ..., 310-m), en el que el medio de calentamiento/enfriamiento (130; 230) está conectado eléctricamente con el sistema electrónico de control (116; 216).
9. El aparato de hidrogenación a escala de laboratorio (100; 200, 300) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el volumen interno total medido a lo largo del trayecto de flujo desde la bomba de alimentación (102; 202) hasta la unidad de ajuste de la presión (112; 212) es como máximo de 10 cm³.
10. Un proceso de hidrogenación a escala de laboratorio para hidrogenar una muestra que está presente en un disolvente que se va a llevar a cabo en el aparato de hidrogenación a escala de laboratorio (200, 300) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que
- (i) mediante la bomba de alimentación (202) al menos el disolvente de la muestra que se va a hidrogenar se suministra, como solución de base, al trayecto de flujo;
 - (ii) una cantidad dada de la muestra que se va a hidrogenar se suministra al trayecto de flujo;
 - (iii) en una sección localizada después de la posición de suministro de la muestra, se alimenta hidrógeno al trayecto de flujo a través de la válvula de contrapresión (220) en forma de burbujas creadas por la pieza terminal

hecha de una frita del elemento colector (208);

(iv) la mezcla de la muestra disuelta y las burbujas de hidrógeno se lleva a través del reactor de hidrogenación (210, 310-1, ..., 310-m) que está insertado en una sección del trayecto de flujo localizada después de la posición de alimentación del hidrógeno, comprendiendo dicho reactor de hidrogenación (210, 310-1, ..., 310-m) opcionalmente un catalizador necesario para la hidrogenación;

(v) la presión del reactor se mantiene en un intervalo de presiones dado mediante la unidad de ajuste de la presión (212) insertada en el trayecto de flujo después del reactor de hidrogenación (210, 310-1, ..., 310-m);

(vi) un hidrogenado formado en el reactor de hidrogenación (210, 310-1, ..., 310-m) se recoge en el contenedor del producto (214) conectado al extremo del trayecto de flujo.

11. El proceso de hidrogenación a escala de laboratorio de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado por que la muestra que se va a hidrogenar se suministra al trayecto de flujo en periodos determinados.

12. El proceso de hidrogenación a escala de laboratorio de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado por que se suministran muestras diferentes en periodos sucesivos y los hidrogenados generados en esos periodos se recogen por separado.

13. El proceso de hidrogenación a escala de laboratorio de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado por que cada muestra de cada periodo se hidrogena en diferentes reactores de hidrogenación (310-1, ..., 310-m).

14. El proceso de hidrogenación a escala de laboratorio de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado por que la muestra que se va a hidrogenar se suministra junto con el disolvente.

15. El proceso de hidrogenación a escala de laboratorio de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado por que en una sección del trayecto de flujo que precede al reactor de hidrogenación (210, 310-1, ..., 310-m), la temperatura de la muestra disuelta se cambia a la temperatura de la reacción fijada.

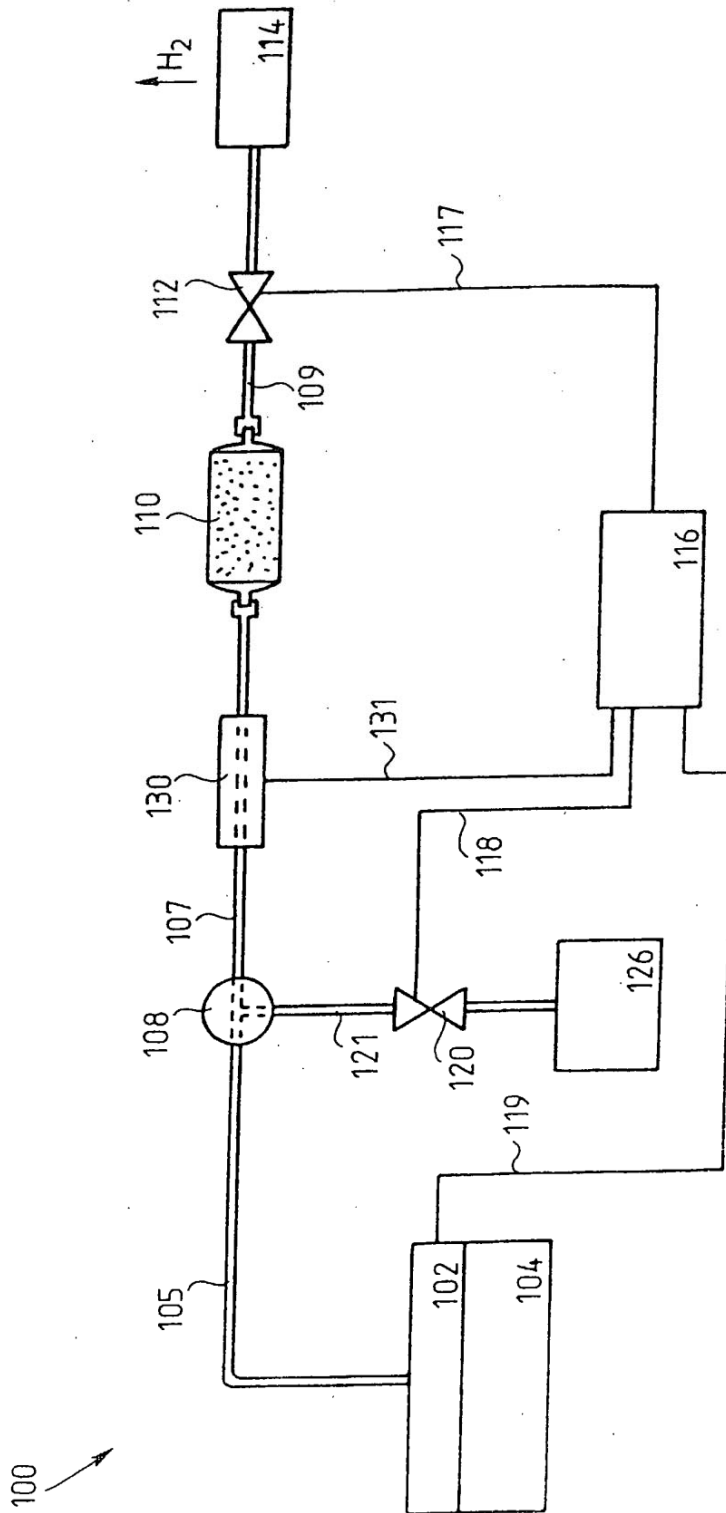


Figura 1

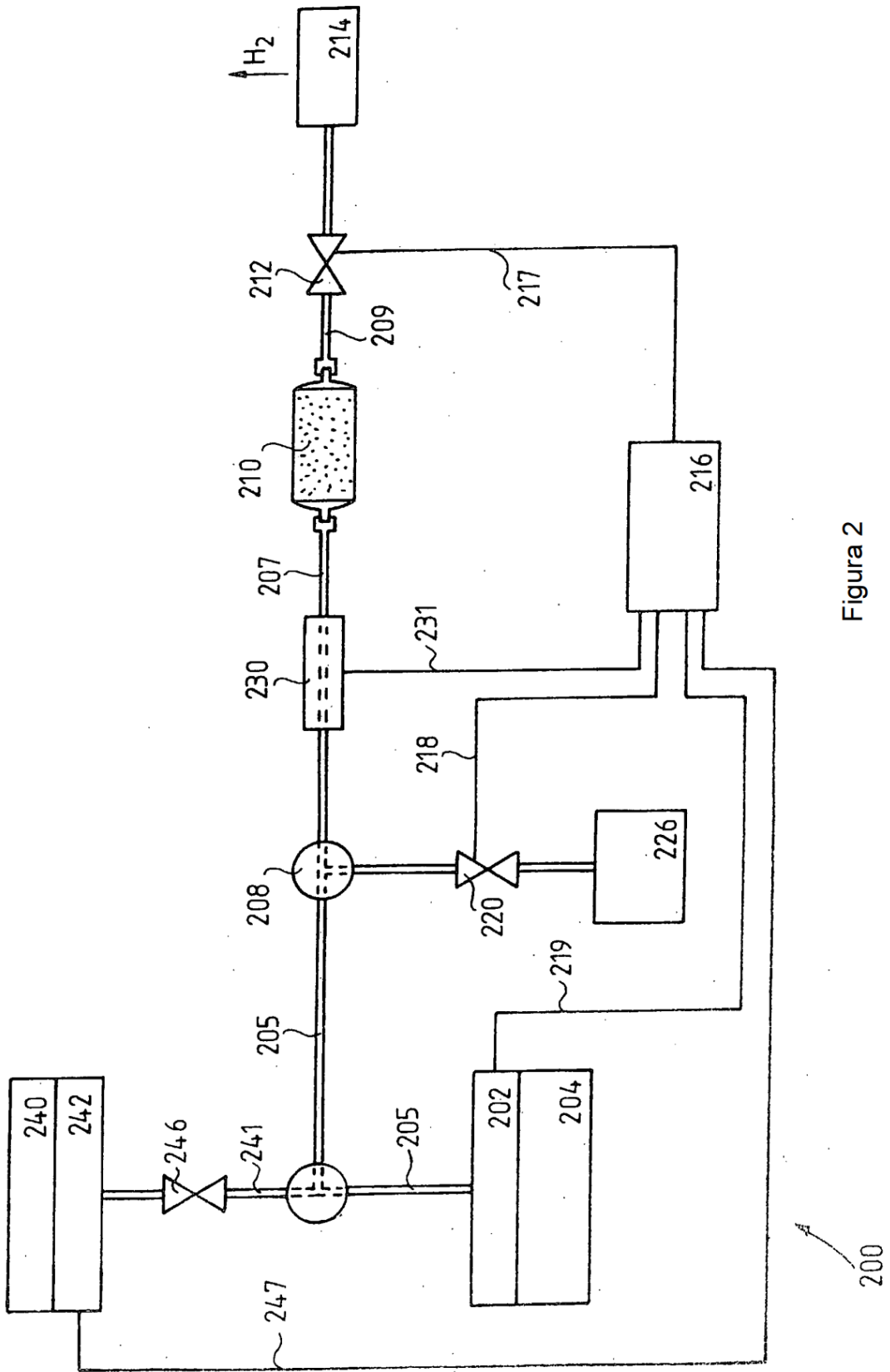


Figura 2

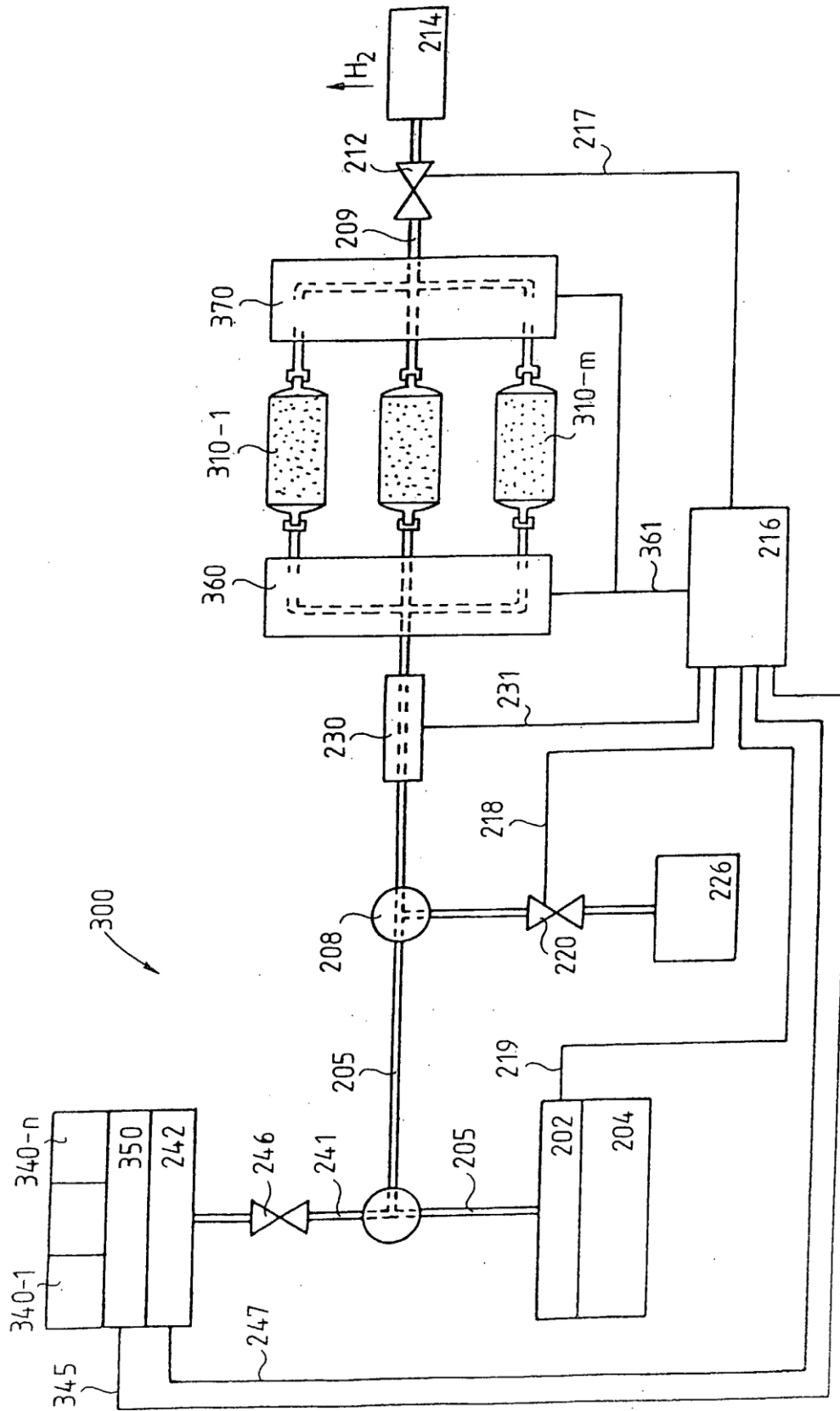


Figura 3