

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 787 040**

51 Int. Cl.:

C07C 247/04 (2006.01)

C07C 211/03 (2006.01)

C07C 209/42 (2006.01)

C07C 29/151 (2006.01)

C07C 31/125 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2007 PCT/EP2007/004562**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2007 WO07134847**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2007 E 07725462 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020 EP 2019818**

54 Título: **Proceso para la producción de compuestos a través de intermedios peligrosos en una serie de microrreactores**

30 Prioridad:

23.05.2006 EP 06010570

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

14.10.2020

73 Titular/es:

DPX HOLDINGS B.V. (100.0%)

Kabelweg 37

1014 BA Amsterdam, NL

72 Inventor/es:

REINTJENS, RAFAEL WILHELMUS ELISABETH

GHISLAIN;

BROXTERMAN, QUIRINUS BERNARDUS;

KOTTHAUS, MARTINA y

POECHLAUER, PETER

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 787 040 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

Proceso para la producción de compuestos a través de intermedios peligrosos en una serie de microrreactores

5 La invención se refiere a un proceso de múltiples etapas para la preparación de compuestos a través de intermedios peligrosos. La invención también se refiere a un sistema de reacción que comprende al menos dos microrreactores continuos.

10 Muchas síntesis en la industria química y farmacéutica fina implican la producción de compuestos a través de intermedios como compuestos peroxo y azidas, que son intermedios peligrosos y, por lo tanto, no son muy atractivos desde el punto de vista de la seguridad.

15 Las aminas orgánicas son compuestos orgánicos versátiles y pueden prepararse químicamente fácilmente a partir de las azidas correspondientes (por ejemplo, por hidrogenación). La formación de azidas, así como el manejo de las azidas, crean importantes problemas de seguridad. Además, las azidas orgánicas en sí mismas, especialmente aquellas con una alta proporción de N a C, son intrínsecamente inseguras y tienen el potencial de descomposición altamente exotérmica (ver, por ejemplo, HC Kolb; MG Finn; KB Sharpless, *Angew. Chem* (2001), 40, 2021 (nota de referencia 77) o M. Peer en *Spec. Chem* (1998) 18, 256-263). Durante esta descomposición, las enormes cantidades de energía liberadas pueden causar explosiones.

20 Los compuestos peroxo orgánicos, como los hidroperóxidos, endoperóxidos, ozónidos, peroxoácidos, también son compuestos peligrosos. Los compuestos peroxo orgánicos son frecuentemente compuestos muy inestables, que pueden descomponerse espontáneamente bajo explosión debido a estrés térmico o mecánico; por ejemplo, por choque, impacto, fricción o por efecto catalítico de impurezas, cuya descomposición provoca una explosión (grande).

25 Aunque son peligrosos, tales compuestos son intermedios muy interesantes, por ejemplo, en la producción de alcoholes, aldehídos y ácidos.

30 Por lo tanto, aunque son deseables desde el punto de vista de la síntesis, la producción, el aislamiento y el almacenamiento de intermedios peligrosos como los compuestos peroxo orgánicos y las azidas orgánicas son menos deseables desde el punto de vista de la seguridad.

35 Por esta razón, el objetivo de la presente invención era encontrar un proceso para la producción de compuestos tales como aminas, alcoholes, aldehídos y ácidos a través de intermedios peligrosos y/o condiciones de reacción peligrosas, que redujera las preocupaciones de seguridad y la existencia de condiciones peligrosas, evitando el peligro de explosiones manteniendo la eficiencia y la facilidad de operaciones.

40 Este objetivo se resolvió de acuerdo con la invención mediante un proceso de múltiples etapas, en el que se produce un intermedio reactivo, por ejemplo, un compuesto orgánico de azida o peroxo, en un microrreactor y luego sin aislamiento se convierte en un microrreactor posterior en el producto estable, opcionalmente con conversiones intermedias en el reactivo intermedio.

45 El objeto de la solicitud es, por lo tanto, un proceso de múltiples etapas para la preparación de compuestos a través de intermediarios peligrosos que comprende las etapas de

50 a) preparar en un microrreactor un intermedio peligroso y
b) opcionalmente realizar una o más etapas de reacción en el intermedio peligroso en uno o más microrreactores adicionales y
c) convertir adicionalmente el intermedio peligroso con un agente adecuado en un microrreactor posterior hasta que se forme un producto final estable, en el que los intermedios peligrosos se seleccionan del grupo que consiste en compuestos azidas y peroxo orgánicos y en el que el producto final estable se selecciona del grupo que consiste en una amina, alcohol estable o un aldehído o cetona estable, opcionalmente protegido como el hidrato, hemiacetal o acetal.

55 La conversión en la etapa c) puede ser, por ejemplo, una reacción de reducción del intermedio peligroso, por la cual el intermedio peligroso se reduce usando un agente reductor.

60 Con el proceso de la presente invención, el intermedio peligroso se convierte directamente, sin aislamiento, en un producto estable y, por lo tanto, menos peligroso. Por lo tanto, el proceso de la presente invención reduce las preocupaciones de seguridad y minimiza la existencia de condiciones peligrosas. Entonces, con el proceso de la invención, se elimina el peligro de explosión o al menos se reducen drásticamente los riesgos de explosión. Una ventaja adicional del proceso de la invención es que es un proceso eficiente que es fácil de operar. El documento WO2004076470 describe un proceso de múltiples etapas en el que se prepara un compuesto aromático litiado en un primer microrreactor y este compuesto litiado se hace reaccionar adicionalmente para formar un producto final estable en un segundo microrreactor.

65 1. Intermedios de azida:

Para preparar una azida orgánica como intermedio peligroso, un compuesto orgánico adecuado para reaccionar con N_3^- se usa como compuesto de partida y reacciona con N_3^- .

5 La introducción de la función azido puede tener lugar, por ejemplo, mediante la adición del reactivo azida a un compuesto orgánico insaturado adecuado, o mediante la sustitución de un grupo saliente, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, opcionalmente activado in situ con azodicarboxilato de dietilo/trifenilfosfina (condiciones de Mitsunobu), un grupo aciloxi o una función sulfoniloxi en un compuesto orgánico adecuado para la reacción con N_3^- , o mediante la apertura del anillo de oxiranos o aziridinas opcionalmente sustituidos.

10 Reactivos de azida:

La N_3^- puede usarse en cualquier forma conocida por el experto en la técnica.

15 Por ejemplo, la función azido puede introducirse usando un reactivo azida seleccionado del grupo que consiste en HN_3 ; azidas alcalinas como NaN_3 , LiN_3 y KN_3 ; azida de amonio cuaternario, como azida de tetrabutilamonio; azido-trimetilsilano; azidas halógenas, como azida de cloro, bromo o yodo; y similares. Opcionalmente, también está presente una fuente de protones durante la reacción con N_3^- . Los ejemplos de fuentes de protones incluyen cloruro de amonio.

20 Los reactivos de azida preferidos son las azidas alcalinas como NaN_3 , LiN_3 y KN_3 , que pueden combinarse opcionalmente con cloruro de amonio.

Sustratos:

25 Los sustratos adecuados para la introducción de la función azida por sustitución son compuestos orgánicos de la fórmula general R-L, en la que R representa un grupo alquilo opcionalmente sustituido y L es un grupo saliente.

El grupo alquilo puede ser lineal, ramificado o cíclico y preferiblemente tiene de 1 a 20 átomos de carbono. La cadena también puede incluir uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O.

30 Los ejemplos adecuados de un grupo saliente L incluyen un átomo de halógeno, como Cl, Br o I; un grupo hidroxilo, opcionalmente activado in situ con azodicarboxilato de dietilo/trifenilfosfina (condiciones de Mitsunobu); un grupo aciloxi; o un grupo sulfoniloxi, como trifluorometanosulfoniloxi, metanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi o m-nitrobencenosulfoniloxi. Preferiblemente, los grupos salientes L en R-L son halógeno, por ejemplo, Cl o Br, o grupos sulfoniloxi.

35 Los sustratos adecuados para la introducción de la función azida por apertura de anillo son compuestos orgánicos opcionalmente sustituidos que contienen un oxirano o aziridina.

40 Especialmente interesantes son los sustratos enriquecidos enantioméricamente en los que un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo sulfoniloxi pueden sustituirse por azida con inversión de configuración, o sustratos enriquecidos enantioméricamente en los que un oxirano o aziridina puede ser estereoselectivo y regioselectivo de anillo abierto por azida. Por ejemplo, la apertura del anillo de oxirano estereo y regioselectivo de etil (3R,4S,5S)-4,5-epoxi-3-(1-etilpropoxi)-ciclohex-1-eno-1-carboxilato con azida de sodio.

45 Los sustratos adecuados para la introducción de la función azida por reacción de adición son compuestos orgánicos insaturados opcionalmente sustituidos, por ejemplo, alquenos o alquinos opcionalmente sustituidos. Una clase específica de alquenos son aquellos que tienen un sustituyente electroceptor, como un grupo nitrilo, éster de ácido carboxílico, nitro, cetona o grupo aldehído, susceptibles a la adición 1,4 de azidas alcalinas.

50 Estos compuestos orgánicos pueden ser lineales, ramificados o cíclicos con 2 a 30 átomos de carbono en la cadena, pueden contener una combinación de funciones reactivas y también pueden incluir uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O.

Sustituyentes:

55 Los compuestos orgánicos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados preferiblemente del grupo que consiste en un C_1 - C_6 -(ciclo)alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_6 -(ciclo)alqueno, C_1 - C_6 -(ciclo)alquino, un C_1 - C_{10} -(hetero)arilo opcionalmente sustituido, una amina, acilamido, nitro, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, carboxamida, nitrilo, un grupo oxo, como un aldehído o una cetona, un hidroxilo, un grupo alcoxi y similares.

60 Los compuestos orgánicos pueden además estar fusionados con un anillo de alcano opcionalmente sustituido, compuestos C_5 - C_{20} -arilo o C_4 - C_{20} -heteroarilo.

65 Los ejemplos de sustituyentes adecuados para los grupos alqueno, alquino y/o (hetero)arilo incluyen los sustituyentes y átomos de halógeno mencionados anteriormente.

Los ejemplos de compuestos orgánicos adecuados incluyen 4-metil-pent-3-en-2-ona, acroleína, 2-metil-2-penteno, ciclohexen-2-enona, 5-colesteno, 2-isopropenil-5-metil-ciclohexanol, ciclohexeno-epóxido, epóxido de estireno, etil (3R,4S,5S)-4,5-epoxi-3-(1-etilpropoxi)-ciclohex-1-eno-1-carboxilato, etil (3R,4R,5R)-4,5-imino-3-(1-etilpropoxi)-ciclohex-1-eno-1-carboxilato, 1-feniletanol, éster p-tosilato de 1-feniletanol, éster mesilato de 3-fenilpropan-1-ol, éster mesilato de 4-fenilbutan-2-ol, (1-bromoetil)benzeno, (1-cloroetil)benzeno.

Condiciones de reacción:

La reacción de adición se puede realizar en un solo disolvente tal como agua; DMF; NMP; DMSO; DMA; alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol; hidrocarburos, por ejemplo heptano; tolueno; éteres, por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, metil-terc.-butiléter (MTBE) o etil-terc.butiléter (ETBE); cetonas, por ejemplo metil etil cetona (MEK) o metil-isobutil cetona (MIBK); disolventes clorados, por ejemplo cloroformo o cloruro de metileno; acetonitrilo; o puede realizarse en una combinación de disolventes miscibles de la lista anterior, por ejemplo agua-metanol o similares; o en una combinación bifásica de un disolvente orgánico inmiscible en agua mencionado anteriormente y agua, opcionalmente combinado con un catalizador de transferencia de fase adecuado, como los haluros de tetraalquilamonio o tetraalquilfosfonio.

La temperatura de reacción depende de los sustratos, disolventes y reactivos de azida seleccionados y puede variar de 0 a 200 °C. Preferiblemente, la reacción de azidación se realiza a temperaturas más altas entre 50-150 °C.

Sorprendentemente, se pueden usar altas temperaturas de reacción para la reacción de sustitución de azida que están significativamente cerca de la temperatura de descomposición. Condiciones similares en un proceso discontinuo o semicontinuo pueden conducir a una formación considerable de producto secundario o a descomposición incontrolada que puede provocar una explosión.

A la reacción de apertura del anillo de epóxidos o aziridinas con azida se puede agregar una fuente de protones adecuada, tal como cloruro de amonio.

La reacción de adición a alquenos y alquinos y la reacción de apertura del anillo de epóxidos o aziridinas se puede acelerar por adición de un ácido de Lewis al sistema de reacción.

Los ácidos de Lewis adecuados son, por ejemplo, trifluoroborano, cloruro de aluminio, zinc y titanio (IV).

Otros ejemplos de donantes de azida, sustratos, grupos salientes y condiciones de reacción (disolventes, temperatura, catalizadores y similares) adecuados se describen, por ejemplo, por E.F.C. Scriven y K. Turnbull en Chem. Rev. (1988), 88, 297-368.

Los intermedios de azida así producidos no necesitan aislarse en forma pura y pueden transferirse directamente de la forma cruda al producto final estable deseado en uno o más sistemas de microrreactores posteriores, opcionalmente con reacciones de transformación intermedia adicionales.

Opcionalmente, se pueden realizar transformaciones adicionales en los intermedios peligrosos en uno o más sistemas de microrreactores intermedios (etapa b) antes de que el intermedio peligroso se reduzca a un producto final estable (etapa c).

Por ejemplo, se pueden encontrar transformaciones adicionales en un intermedio peligroso para la preparación de fosfato de oseltamivir (Tamiflu®) como se describe por JC Rohloff y otros, en J. Org. Chem (1998), 63, 4545-4550. Mediante la reacción de etil (3R, 4R, 5R)-4,5-imino-3-(1-etilpropoxi)-ciclohex-1-eno-1-carboxilato con azida de sodio, se forma el intermedio peligroso etil (3R,4R,5S)-4-amino-5-azido-3-(1-etilpropoxi)-ciclohex-1-eno-1-carboxilato que primero se acila con anhídrido de ácido acético al análogo de 4-acetamido antes de la reducción de la funcionalidad azido.

2. Intermedios peroxo:

En una segunda realización, el intermedio reactivo y explosivo es un compuesto peroxo, como un peróxido orgánico R-OO-R o un hidroperóxido orgánico R-OOH.

En la primera etapa del proceso, el peróxido o hidroperóxido orgánico intermedio puede prepararse, por ejemplo, mediante las siguientes reacciones:

- reacción de un haluro de alquilo, sulfato de alquilo o sulfonato de alquilo con peróxido de hidrógeno en condiciones básicas
- reacción de un haluro de alquilo, sulfato de alquilo o sulfonato de alquilo con peróxido de sodio (R-OO-R)
- reacción de un compuesto organometálico (por ejemplo, R-MgX, R-Li) con oxígeno
- reacción de un alcano que tiene un C-H reactivo con oxígeno (autooxidación)
- reacción de un alqueno con oxígeno singlete

- reacción de un dieno con oxígeno singlete (peróxido cíclico)
- reacción de un alqueno o compuesto aromático con ozono en un disolvente

5 Los tipos de reacción preferidos son la reacción de un alqueno o compuesto aromático con ozono en un disolvente, la reacción de un alcano que tiene un C-H reactivo con oxígeno, o la reacción de un alqueno con oxígeno singlete.

10 Los alquenos o compuestos aromáticos adecuados para la reacción con ozono o con oxígeno singlete son compuestos orgánicos insaturados opcionalmente sustituidos. Estos compuestos orgánicos pueden ser lineales, ramificados o cíclicos con 2 a 30 átomos de carbono en la cadena, pueden contener una combinación de funciones reactivas y también pueden incluir uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O.

Sustituyentes:

15 Los compuestos orgánicos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆-(ciclo)alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆-(ciclo)alqueniilo, C₁-C₆-(ciclo)alquinilo, un C₁-C₁₀-(hetero)arilo opcionalmente sustituido, una amina, acilamido, nitro, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, carboxamida, nitrilo, un grupo oxo, un aldehído, un hidroxilo, un grupo alcoxi, y similares.

20 Los ejemplos de sustratos adecuados incluyen naftaleno, furano, butadieno, ciclohexeno, cicloocteno, ciclooctadieno, vinilpiridina, metacrilato de metilo, anhídrido de ácido maleico, pineno, α-terpineno, citronelol, isopropilbenceno.

25 El oxígeno singlete puede generarse en un método fotoquímico mediante irradiación de oxígeno molecular en presencia de un fotosensibilizador. El oxígeno singlete también puede generarse por métodos no fotoquímicos como, por ejemplo, a partir de peróxido de hidrógeno y NaOCl o molibdato de sodio, o a partir de ozono y (PhO)₃P.

El ozono puede generarse por descarga eléctrica, fotoquímicamente (UV) o electrólisis como se describe en la Enciclopedia de Tecnología Química Kirk-Othmer, Wiley & Sons, 2005, vol. 17, 793-801.

30 Sorprendentemente, la ozonólisis también se puede realizar en disolventes combustibles y en mezclas de disolventes como, por ejemplo, una mezcla de alcohol/acetato.

35 Los ejemplos de sustratos, reactivos y condiciones de reacción adicionales adecuados (disolventes, temperatura, catalizadores y similares), se describen por ejemplo por R. Hiatt en: Organic Peroxides, Vol 2, D. Swern (Ed.), Wiley-Interscience, Nueva York, 1971, página 1-151 o Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Auflage, E13.

Los intermedios de peroxo así producidos no necesitan aislarse o purificarse y pueden transferirse directamente de la forma cruda al producto final estable deseado en uno o más sistemas de microrreactores posteriores, opcionalmente con reacciones de transformación intermedia adicionales.

40 Opcionalmente, se pueden realizar transformaciones adicionales en los intermedios peligrosos en uno o más sistemas de microrreactores intermedios (etapa b) antes de que el intermedio peligroso se reduzca a un producto final estable (etapa c).

45 En la etapa c) el intermedio peligroso formado se reduce con un agente reductor adecuado en un sistema de microrreactor posterior.

En el caso de un intermedio de azida, esto se hace reduciendo la azida orgánica formada por hidrogenación catalítica o por reducción con un agente reductor adecuado en una amina estable.

50 Los agentes reductores adecuados incluyen hidrógeno gaseoso o ácido fórmico, opcionalmente como mezclas con aminas sustituidas como trietilamina o hidrazina en presencia de un catalizador de hidrogenación heterogéneo preferiblemente inmovilizado, reactivos reductores de hidruro como NaBH₄, LiAlH₄, o reducción con diimida, o reducción con una triarilquilo o triarilfosfina adecuada, como trimetilfosfina o trifenilfosfina (reacción de Staudinger).

55 Los catalizadores de hidrogenación heterogéneos adecuados incluyen, por ejemplo, Pd (Pd(OH)₂, Pd/C, Pd/BaSO₄, Pd/CaCO₃, Pd/Al₂O₃, etc), Pt, Raney Ni, Ru, y similares.

60 La reducción se realiza preferiblemente en el disolvente orgánico utilizado en la primera etapa, o en el caso de un sistema bifásico en la fase de disolvente orgánico que contiene el intermedio de azida orgánica.

La presión de hidrogenación es 0,05 - 10MPa, preferiblemente 0,1 - 0,5 MPa, la temperatura de reacción está en un intervalo de 10 a 100 °C, preferiblemente 15 a 60 °C.

65 Otros ejemplos de condiciones de reacción (disolventes, temperatura, catalizadores y similares) se describen, por ejemplo, en E.F.C. Scriven y K. Turnbull, Chem. Rev. (1988), 88, 297-368.

En el caso de un intermedio de peroxo, el peróxido o hidroperóxido orgánico puede reducirse a un producto final estable (alcohol, aldehído o cetona) preferiblemente mediante:

- hidrogenación en presencia de un catalizador heterogéneo adecuado (Raney Ni, Pd-C, Pd-BaCO₃, Pt, PtO₂, etc.)
- 5 - reducción de hidruro usando NaBH₄ o LiAlH₄ o similar
- por reducción de metal (por ejemplo: Na/ROH, Zn/AcOH)
- reducción con fosfina (por ejemplo: Ph₃P, Et₃P, n-Bu₃P) o trialquilfosfito (por ejemplo: (MeO)₃P, (EtO)₃P)
- reducción con hidrazina (N₂H₄ o N₂H₄.H₂O)
- reducción con diimida (HN=NH)
- 10 - bisetanolsulfuro

La reducción se realiza preferiblemente en el disolvente orgánico usado en la etapa a) y/o b) anterior, o en el caso de un sistema bifásico en la fase de disolvente orgánico que contiene el intermedio de peroxo orgánico.

- 15 En caso de hidrogenación, la presión de reacción es, por ejemplo, de 0,05 a 10 MPa, preferiblemente de 0,1 a 0,5 MPa, la temperatura de reacción está en un intervalo de 10 a 100 °C, preferiblemente de 15 a 60 °C.

Otros ejemplos de condiciones de reacción (disolventes, temperatura, catalizadores y similares) son descritos, por ejemplo, por Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Auflage, E13.

20 Los ejemplos de reducción de hidroperóxidos se dan, por ejemplo, en el libro Comprehensive Organic Transformations (segunda edición) de R.C. Larock, Wiley-VCH, Nueva York, 1999, páginas 1073-1075.

25 Preferiblemente, todas las etapas del proceso de la invención se realizan en microrreactores posteriores para que el proceso pueda realizarse de manera segura debido a la baja retención del intermedio reactivo/peligroso. Otra ventaja de dicho proceso es el aumento de la productividad/rendimiento como resultado de la conversión directa de intermedios inestables.

30 En una realización preferida, la invención se refiere a un proceso para la preparación de compuestos a través de intermedios peligrosos que comprende las etapas de

- a) hacer reaccionar en un primer microrreactor continuo un compuesto orgánico adecuado para reaccionar con N₃⁻, con la N₃⁻ bajo la formación de las azidas orgánicas correspondientes
- 35 b) opcionalmente realizar una o más etapas de reacción en la azida orgánica en uno o más microrreactores adicionales y
- c) reducir aún más la azida orgánica formada con un agente reductor adecuado en un segundo microrreactor continuo para formar una amina.

40 Esta forma de realización preferida del proceso de la invención se usa preferiblemente para la preparación de R-NH₂, en el que la R-N₃ intermedia reactiva y explosiva se convierte directamente en el producto deseado.

Esto tiene como ventaja principal que no hay acumulación de R-N₃ durante el proceso y que no es necesario almacenar las azidas orgánicas, lo cual es muy ventajoso desde el punto de vista de la seguridad.

45 En otra realización preferida, la invención se refiere a un proceso para la preparación de compuestos a través de intermedios peligrosos que comprende las etapas de

- a) hacer reaccionar en un primer microrreactor continuo un compuesto orgánico adecuado para reaccionar con peróxido de hidrógeno, ozono u oxígeno (singlete), con el peróxido de hidrógeno, ozono u oxígeno (singlete) bajo la formación del peróxido o hidroperóxido orgánico correspondiente y
- 50 b) opcionalmente realizar una o más etapas de reacción en el peróxido o hidroperóxido orgánico en uno o más microrreactores adicionales y
- c) reducir aún más los peróxidos formados con un agente reductor adecuado en un segundo microrreactor continuo para formar un alcohol estable, o un aldehído o cetona estable, opcionalmente protegidos como el hidrato, hemiacetal o acetal.
- 55

Esta segunda realización preferida del proceso de la invención es un proceso para la preparación de alcoholes (R-OH), aldehídos (R-CHO) o cetonas, opcionalmente protegidos como el hidrato, hemiacetal o acetal, en el que los peróxidos orgánicos R-OO-R o los hidroperóxidos orgánicos R-OOH intermedios reactivos y explosivos preferiblemente se convierten directamente en el producto deseado. Esto tiene como principal ventaja que no hay acumulación de R-OO-R o R-OOH, lo cual es muy ventajoso desde el punto de vista de la seguridad. Todas las etapas del proceso de la invención se realizan en un microrreactor.

60 Lo más preferiblemente, la etapa c) para ambos casos consiste en una etapa de hidrogenación.

65

La Figura 1 muestra la reacción general de sustratos adecuados con azida u ozono y la hidrogenación posterior de los intermedios peligrosos, con reacciones de transformación intermedia adicionales opcionales, pero no pretende limitar la invención de ninguna manera.

5 La etapa a), la etapa b) opcional y la etapa c) se realizan todas en microrreactores, lo que significa que se aplica un reactor microestructurado en las siguientes etapas de reacción hasta que se obtiene un producto o intermediario seguro.

10 La fase que contiene los reactivos para cada etapa de reacción puede ser multifásica (líquido/líquido inmiscible o gas/líquido) o líquidos homogéneos (miscibles) o gases. La elección de los reactores microestructurados se puede adaptar a la situación específica por etapa de reacción.

Como se usa en la presente descripción, microrreactor significa microrreactores y minirreactores, que difieren solo de los reactores de tamaño convencional en razón de las dimensiones y construcciones de las estructuras del canal de reacción.

15 Un microrreactor se define generalmente como un reactor miniaturizado con dimensiones características (ancho de canal o placa) en micrómetros a milímetros (preferiblemente de 0,01 mm a 10,0 mm). Se pueden combinar varios microrreactores en paralelo para formar un reactor microestructurado. Por lo tanto, el volumen disponible para la reacción depende del diámetro y la longitud del microrreactor, o en caso de que se use un reactor microestructurado, de la dimensión de los canales paralelos y del número de canales paralelos. El volumen de los microrreactores o reactores
20 microestructurados típicamente se encuentra en el intervalo de 1 ml a 1 m³, preferiblemente de 10 ml a 50 l. Preferiblemente, un microrreactor se define como un reactor que tiene un canal con un diámetro hidráulico de 20 mm o menos. El diámetro hidráulico D_h se define como $4A/U$, en el que A es el área de la sección transversal del canal del reactor y U es el perímetro de dicha sección transversal.

25 Para un tubo redondo, el diámetro hidráulico D_h es igual al diámetro del tubo. Para un conducto rectangular, que tiene una sección transversal con una forma rectangular, el diámetro hidráulico es igual a $4LW/2(L+W)$, en donde L es la longitud del lado más largo del rectángulo y W es el ancho del rectángulo. Para el caso especial de un conducto cuadrado, el diámetro hidráulico D_h es igual a L.

30 Para un anillo, el diámetro hidráulico es $D_h = (4 \cdot 0,25\pi(D_o^2 - D_i^2))/(\pi(D_o - D_i)) = D_o - D_i$, en donde D_o es el diámetro externo del anillo y D_i es el diámetro interno.

35 Sin embargo, debe observarse que la fórmula general $4A/U$, en la que A es el área de la sección transversal del canal del reactor y U es el perímetro de dicha sección transversal, permite el cálculo del diámetro hidráulico para cualquier forma del canal del reactor.

Los microrreactores utilizados en el proceso de acuerdo con la invención son adecuados para procesos continuos.

40 En el contexto de esta invención, un microrreactor continuo se define como un microrreactor adecuado para su uso en un proceso continuo. Un proceso continuo se define como un método de fabricación en el que se agregan nuevos materiales y los productos se eliminan continuamente a una velocidad que mantiene el volumen de reacción a un nivel específico. En otras palabras, los reactores continuos son reactores que pueden usarse para llevar a cabo operaciones en estado estacionario.

45 La configuración de reacción que se utilizará en el proceso de acuerdo con la invención comprende dos o más reactores miniaturizados con pasajes de flujo discretos para recibir reactivos químicos líquidos y/o gaseosos (puros o diluidos).

50 El microrreactor consiste en un dispositivo que permite que los reactivos (gaseosos o líquidos) entren y fluyan continuamente. Los reactivos se ponen en contacto entre sí en el dispositivo, lo que permite que tenga lugar una reacción química en un espacio estrecho y confinado como un canal o entre dos placas. Se elige una dimensión (en el caso de las placas) o dos dimensiones (en el caso de canales o ranuras) del microrreactor de tal manera que los tiempos característicos para la transferencia de calor y/o la transferencia de masa sean muy bajos. Con esto, las altas velocidades de reacción y transferencia de calor se pueden manejar de manera controlada. El calor se transfiere hacia o desde un fluido de transferencia de calor que no entra en contacto con los reactivos o los productos. Las paredes del microrreactor
55 pueden contener actividad catalítica. Un (bio)catalizador puede depositarse, inmovilizarse o recubrirse en la pared.

Se pueden combinar varios microrreactores en paralelo para formar un reactor microestructurado. Los reactivos que entran se distribuyen en sistemas múltiples de distribución u otros sistemas de distribución a los microrreactores individuales.

60 Cada reactor microestructurado puede incluir zonas de mezcla para mezclar los reactivos entrantes y/o el medio de reacción.

65 Cada reactor microestructurado puede contener zonas de residencia para permitir que el medio de reacción obtenga una conversión suficiente.

El reactor microestructurado puede estar construido o puede contener una serie de subunidades paralelas (zonas de mezcla con zonas de residencia) en un concepto de numeración para obtener suficiente capacidad de producción. Tal como en un reactor monolítico multicanal, por ejemplo.

5 Se han desarrollado dispositivos adecuados (microrreactores, micromezcladores, microintercambiadores de calor y similares), por ejemplo, en Alemania (por ejemplo: IMM, Mainz y Forschungszentrum Karlsruhe) y en los Estados Unidos (por ejemplo: MIT y DuPont).

10 La invención también se refiere a un sistema de reacción que comprende al menos dos microrreactores continuos, en el que el primer microrreactor es adecuado para reacciones líquido/líquido o gas/líquido y en el que un segundo microrreactor es adecuado para reacciones gas/líquido.

15 Se entenderá que el sistema de reacción también puede comprender en lugar de un primer y un segundo microrreactor continuo, un primer y un segundo reactor microestructurado continuo, en el que el primer reactor microestructurado es adecuado para reacciones líquido/líquido o gas/líquido y en el que un segundo microrreactor es adecuado para reacciones gas/líquido.

20 Las reacciones líquido/líquido o gas/gas se realizan preferiblemente en reactores microestructurados multicanal, 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, más preferiblemente entre 0,1-1 mm. El flujo de líquido puede ser un sistema monofásico o uno multifásico. La longitud de los canales depende del tiempo de residencia deseado, que puede variar, por ejemplo, de 0,01 segundos a 1000 segundos, y es preferiblemente entre 1 segundo y 100 segundos.

25 Las reacciones líquido/gas pueden realizarse en varios tipos de reactores microestructurados que proporcionan suficiente área de transferencia de masa entre las dos fases. Los ejemplos de tales reactores incluyen reactores multicanal, microrreactores de película descendente, microrreactores de columna de burbujeo.

En otra realización preferida de la invención, el proceso comprende las etapas de

30 a) hacer reaccionar en un primer sistema de microrreactor continuo un compuesto orgánico adecuado para reaccionar con N_3^- , con la N_3^- bajo la formación de las azidas orgánicas correspondientes y
b) reducir aún más directamente la azida orgánica formada con un agente reductor adecuado (más preferiblemente por hidrogenación catalítica) en un segundo sistema de microrreactor continuo para formar una amina estable, en el que

35 la etapa a) se puede realizar preferiblemente en un microrreactor continuo adecuado para solución homogénea o flujo líquido/líquido bifásico, como por ejemplo un microrreactor multicanal.
y la etapa b) puede realizarse preferiblemente en un microrreactor continuo de gas/líquido.

40 El microrreactor gas/líquido para la etapa b) se usa preferiblemente con un catalizador inmovilizado.

Ya que, por ejemplo, las paredes del microrreactor gas/líquido pueden contener actividad catalítica, el catalizador por ejemplo se deposita, inmoviliza o recubre en la pared.

45 En otro aspecto más de la invención, el proceso comprende las etapas de

50 a) hacer reaccionar en un primer sistema de microrreactor continuo un compuesto orgánico, adecuado para reaccionar con peróxido de hidrógeno, ozono u oxígeno (singlete), con el peróxido de hidrógeno, ozono u oxígeno (singlete) bajo la formación del orgánico correspondiente, un peróxido o hidroperóxido orgánico y
b) reducir aún más directamente estos intermedios peligrosos con un agente reductor adecuado en un segundo sistema de microrreactor continuo para formar un alcohol estable, o un aldehído o cetona estable, opcionalmente protegido como el hidrato, hemiacetal o acetal, en el que

55 la etapa a) puede realizarse preferiblemente en un microrreactor continuo de gas/líquido (ozono, oxígeno singlete) como, por ejemplo, un reactor multicanal, microrreactor de película descendente o microrreactor de columna de burbujeo o en una solución homogénea continua o microrreactor líquido/líquido bifásico (peróxido de hidrógeno) como, por ejemplo, un reactor multicanal.

La etapa b) puede hacerse de forma análoga a la reducción de la amina.

60 Debido a la mejor transferencia de calor y masa, la velocidad de reacción será mucho más rápida en el microrreactor (estructurado), por lo tanto, las condiciones del proceso varían de las condiciones normalmente aplicadas.

Ejemplo 1:

65

ES 2 787 040 T3

		Intervalo P y T preferido	Intervalo P y T posible
	Azidación	1 - 50 bar 50 - 150 °C	0,5 - 300 0-200 °C
5	Hidrogenación de azidas	1 - 50 bar 50 - 150 °C	0,5 - 300 0 - 200 °C
	Ozonólisis	0,5 - 50 bar -30 - 50 °C	0,1 - 100 bar -40 - 200 °C
10	Hidrogenación del hidroperóxido	1 - 50 bar 50 - 150 °C	0,5 - 300 0 - 200 °C

Ejemplo 1: etapa a) azidación

15 La azida sódica se disolvió en agua a temperatura ambiente para dar una solución de azida que contiene 3,45 % p/p de NaN_3 (densidad 1,017). El éster mesilato de 3-fenilpropan-1-ol (95 % puro) se disolvió en N-metilpirrolidona a temperatura ambiente para dar una solución de sustrato que contenía 6,33 % p/p (análisis GC) de éster mesilato de 3-fenilpropan-1-ol (densidad 1,033).

20 La configuración del reactor constaba de un mezclador en T y un minirreactor de tubo posterior con un diámetro interno de 0,35 mm y una longitud de 21,6 m (volumen 2,07 ml). El mezclador en T y las bombas de reactivo estaban a temperatura ambiente. El minirreactor tubular se colocó en un baño de aceite. El producto que salía del reactor se enfrió y se recogió. Las muestras se analizaron con GC y HPLC.

Ver Figura 2

25 Al comienzo del experimento, se iniciaron la bomba de azida y la bomba de sustrato. Relación molar azida de sodio:sustrato = 1,02 (ligero exceso de azida). La temperatura del baño de aceite fue de 111-113 °C durante el experimento.

0,301 ml/min de solución de azida

0,519 ml/min de solución de sustrato

30 Tiempo de residencia 2,5 min.

Después de 30 minutos comenzó la recolección de muestras, después de 60 minutos se detuvo la recolección de muestras. La muestra contenía 0,22 % m de éster mesilato de 3-fenilpropan-1-ol no convertido y 2,2 % p/p de 3-fenil-1-propilazida.

35

Conversión 95 %
Selectividad 76 %

Ejemplo 2: etapa b) hidrogenación

40

El producto de reacción de la azidación continua se diluyó con N-metil pirrolidona de 2,2 % p/p a una solución de 3-fenil-1-propilazida 0,93 % p/p, como solución de sustrato para la hidrogenación.

45 La configuración del reactor constaba de un mezclador en T y un reactor capilar posterior con un diámetro interno de 0,53 mm y una longitud de 0,50 m. El reactor capilar tenía una pared de sílice fundida que estaba recubierta con una capa de alúmina porosa de 6 micras. Esta capa de alúmina contenía cristallitos de paladio (11 nm) como material catalítico activo. El mezclador en T y la bomba de reactivo estaban a temperatura ambiente. El reactor capilar se colocó en un baño de agua a 26 °C.

50 La solución de sustrato se bombeó al mezclador en T con un flujo de 0,20 ml/min. Se alimentó gas hidrógeno al mezclador en T con un flujo de 0,50 ml/min (1 bar). El mezclador en T produjo un régimen de flujo de Taylor (tapones de líquido). Se recogió el producto saliente del reactor. Las muestras se analizaron con GC y HPLC.

Ver Figura 3.

55

El producto recogido contenía 0,48 % p/p de 3-fenil-1-propilazida y 0,42 % p/p de 3-fenil-1-propilamina. Conversión 48 %, selectividad 100 %.

Ejemplo 3: Ozonólisis

60

Se usó un microrreactor de película descendente, como se detalla en la Tabla 2, para la ozonólisis de naftaleno. La capa líquida consistía en una solución de naftaleno 2 % p/p. Principalmente metanol, acetato de butilo o mezclas de ellos se usaron como disolvente (Tabla 1). La corriente de gas para la ozonólisis era gas de oxígeno enriquecido con ozono (contenido de O_3 : 13 g/NL, caudal: 1NL/min). (litro normal: 1 litro a 1 bar 20 °C)

65

Al comienzo del experimento, la solución de naftaleno se bombeó con un caudal de 2 g/min en el reactor bajo atmósfera

de nitrógeno. Después de cambiar a oxígeno, el gas se comprimió hasta 4 bar con un compresor, que fue especialmente diseñado para la compresión de ozono. Finalmente, el generador de ozono se activa y se regula el contenido de O₃. Después de 10 minutos, todos los parámetros mostraron valores constantes y los peróxidos producidos se pudieron recoger. Para obtener muestras analíticas, se redujeron directamente pequeñas cantidades de la mezcla de reacción con una solución que contenía 30 % p/p de sulfuro de bis(2-etanol) en acetato de etilo. El análisis cuantitativo por GC mostró los siguientes resultados.

Tabla 1:

Disolvente	Conversión de naftaleno [%]	Rendimiento de OPA [%]	Selectividad [%]
metanol	53,6	32,3	60,3
acetato de butilo	68,3	38,1	55,8
5 % de metanol en acetato de butilo	52,1	49,9	95,8

El producto final estable es o-ftalaldehído (OPA)

Tabla 2:

Datos del microrreactor de película descendente:		
Espacio superior	Ancho [mm]	26
	Altura [mm]	7
	Longitud [mm]	75
	Retención [ml]	13,6
Placa microestructurada	Ancho de canal [mm]	0,6
	Profundidad del canal [mm]	0,2
	Longitud del canal [mm]	75
	Número de canales	32

Ejemplo 4: hidrogenación del hidroperóxido orgánico

El hidroperóxido de cumeno se disolvió en etanol a temperatura ambiente para dar una solución que contenía 1,035 % p/p de hidroperóxido. La configuración del reactor constaba de un mezclador en T y un reactor capilar posterior con un diámetro interno de 0,53 mm y una longitud de 0,50 m. El reactor capilar tenía una pared de sílice fundida que estaba recubierta con una capa de alúmina porosa de 6 micras. Esta capa de alúmina contenía cristallitos de paladio (11 nm) como material catalítico activo. El mezclador en T y la bomba de reactivo estaban a temperatura ambiente. El reactor capilar se colocó en un baño de agua a 22 °C.

La solución de hidroperóxido de cumeno se bombeó al mezclador en T con un flujo de 0,250 ml/min. Se alimentó gas hidrógeno al mezclador en T con un flujo de 0,600 ml/min (1 bar). El mezclador en T produjo un régimen de flujo de Taylor (tapones líquidos). Se recogió el producto que salía del reactor. Las muestras se analizaron con GC y HPLC. Se obtuvo una conversión del 73 % con > 99 % de selectividad hacia el 2-fenil-2-propanol.

Ver Figura 4.

REIVINDICACIONES

1. Proceso de múltiples etapas para la preparación de compuestos a través de intermedios peligrosos que comprende las etapas de
- 5
- a) preparar en un microrreactor un intermedio peligroso y
 - b) opcionalmente realizar una o más etapas de reacción en el intermedio peligroso en uno o más microrreactores adicionales y
 - c) convertir adicionalmente el intermedio peligroso con un agente de reacción adecuado en un microrreactor posterior hasta que se forme un producto final estable,
- 10
- en el que los intermedios peligrosos se seleccionan del grupo que consiste en compuestos orgánicos de azidas y peroxo en el que el producto final estable se selecciona del grupo que consiste en una amina, alcohol estable o un aldehído o cetona estable, opcionalmente protegido como el hidrato, hemiacetal o acetal.
- 15
2. Proceso de múltiples etapas para la preparación de compuestos a través de intermedios peligrosos de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de
- a) hacer reaccionar en un microrreactor continuo un compuesto orgánico adecuado para la reacción con N_3^- , con la N_3^- bajo la formación de las azidas orgánicas correspondientes y
 - b) opcionalmente llevar a cabo una o más etapas de reacción en la azida orgánica en uno o más microrreactores adicionales y
 - c) reducir aún más la azida orgánica con un agente reductor adecuado en un microrreactor continuo posterior para formar una amina.
- 20
- 25
3. Proceso de múltiples etapas para la preparación de compuestos a través de intermedios peligrosos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende las etapas de
- a) hacer reaccionar en un primer microrreactor continuo un compuesto orgánico adecuado para reaccionar con N_3^- , con la N_3^- bajo la formación de las azidas orgánicas correspondientes y
 - b) reducir aún más directamente la azida orgánica formada con un agente reductor adecuado en un segundo microrreactor continuo para formar una amina.
- 30
- 35
4. Proceso de múltiples etapas para la preparación de compuestos a través de intermedios peligrosos de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de
- a) hacer reaccionar en un microrreactor continuo un compuesto orgánico adecuado para reaccionar con peróxido de hidrógeno, ozono u oxígeno (singlete), con el peróxido de hidrógeno, ozono u oxígeno (singlete) bajo la formación del peróxido o hidroperóxido orgánico correspondiente y
 - b) opcionalmente realizar una o más etapas de reacción en el peróxido o hidroperóxido orgánico en uno o más microrreactores adicionales y
 - c) reducir aún más estos intermedios peligrosos con un agente reductor adecuado en un microrreactor continuo posterior para formar un alcohol estable, o un aldehído o cetona estable, opcionalmente protegido como el hidrato, hemiacetal o acetal.
- 40
- 45
5. Proceso de múltiples etapas para la preparación de compuestos a través de intermedios peligrosos de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4, que comprende las etapas de
- a) hacer reaccionar en un primer microrreactor continuo un compuesto orgánico adecuado para reaccionar con peróxido de hidrógeno, ozono u oxígeno (singlete), con el peróxido de hidrógeno, ozono u oxígeno (singlete) bajo la formación del peróxido o hidroperóxido orgánico correspondiente y
 - b) reducir aún más directamente estos intermedios peligrosos con un agente reductor adecuado en un segundo microrreactor continuo para formar un alcohol estable, o un aldehído o cetona estable, opcionalmente protegido como el hidrato, hemiacetal o acetal.
- 50
- 55
6. Proceso de múltiples etapas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5, en donde la última etapa es una etapa de hidrogenación.
- 60
7. Proceso de múltiples etapas de acuerdo con la reivindicación 2, en el que las etapas a) y b) se realizan en un microrreactor continuo en una solución homogénea o en un microrreactor líquido/líquido continuo y en el que la etapa c) se realiza en un microrreactor gas/líquido.
- 65
8. Proceso de múltiples etapas de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la etapa a) se realiza en un microrreactor continuo en una solución homogénea o en un microrreactor líquido/líquido continuo y en el que la etapa b) se realiza en un microrreactor gas/líquido.

9. Proceso de múltiples etapas de acuerdo con la reivindicación 4, en el que las etapas a) y b) se realizan en un microrreactor continuo en una solución homogénea, en un microrreactor líquido/líquido continuo o en un microrreactor gas/líquido continuo y en el que la etapa c) se realiza en un microrreactor gas/líquido.
- 5 10. Proceso de múltiples etapas de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la etapa a) se realiza en un microrreactor continuo en una solución homogénea, en un microrreactor continuo gas/líquido o en un microrreactor continuo líquido/líquido y en el que la etapa b) se realiza en un microrreactor gas/líquido.
- 10 11. Proceso de múltiples etapas de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la etapa a) y la etapa b) se realizan en un microrreactor gas/líquido.
12. Proceso de múltiples etapas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la última etapa, que es b) o c) se realiza en un microrreactor gas/líquido con un catalizador inmovilizado.
- 15 13. Proceso de múltiples etapas de acuerdo con la reivindicación 5, en el que en la etapa a) la reacción de naftaleno con ozono se realiza en un microrreactor gas/líquido, seguido de la etapa b) en la que la reducción del intermedio de peroxo peligroso a aldehído o-ftálico se realiza en un segundo microrreactor.
- 20 14. Proceso de múltiples etapas de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la reducción se realiza por hidrogenación en un microrreactor gas/líquido con un catalizador inmovilizado.
15. Proceso de múltiples etapas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4, 5 o 14, en el que la reacción de la etapa a) se realiza en un disolvente combustible.

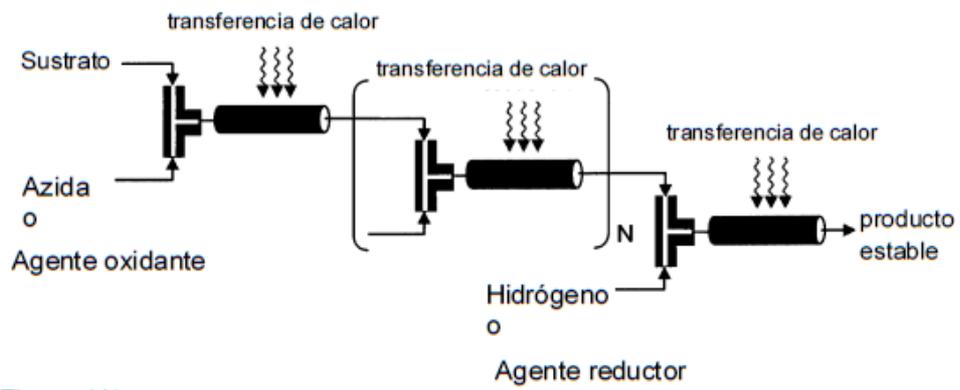
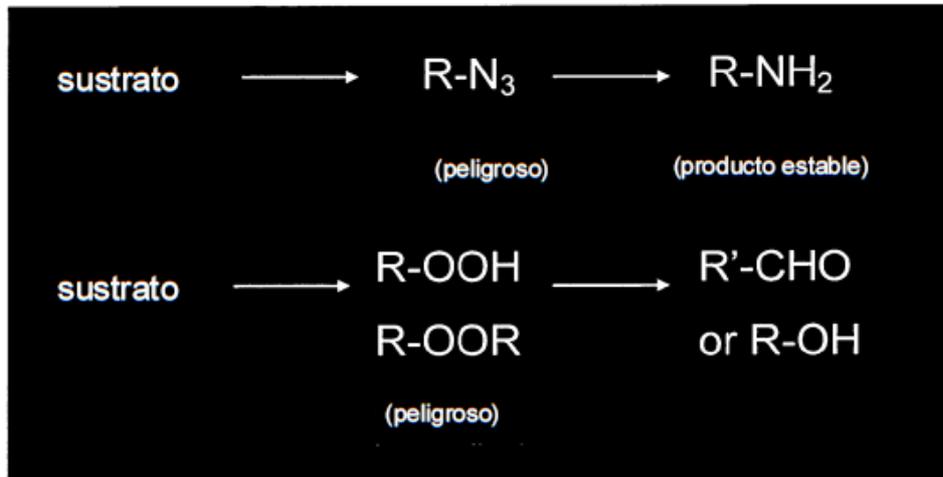


Figura 1/4

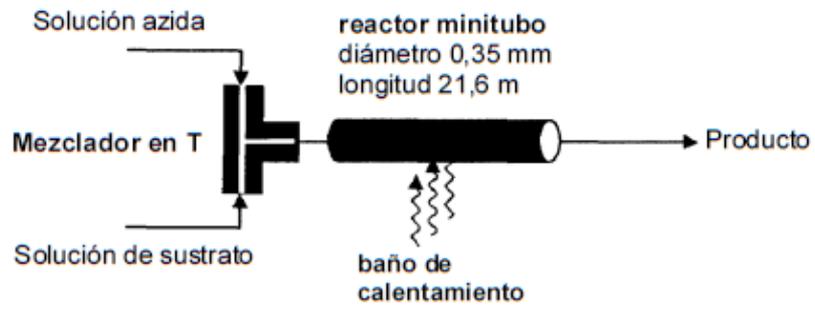


Figura 2/4

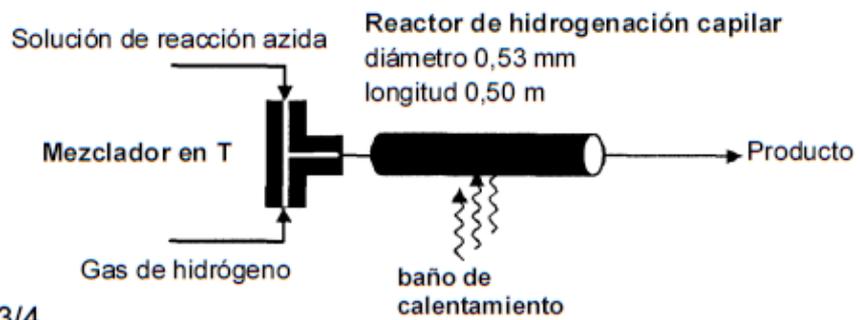


Figura 3/4

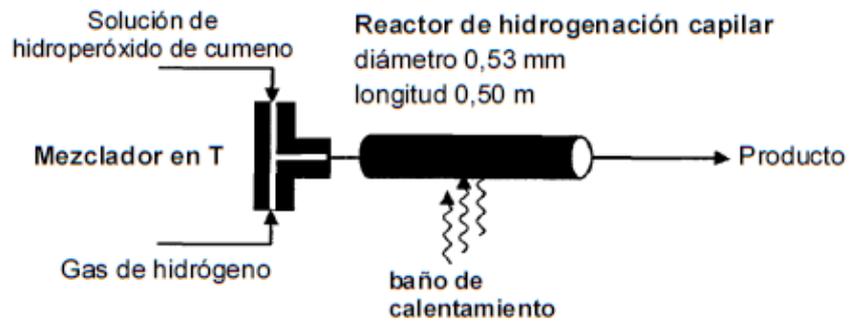


Figura 4/4