(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 805 462**

(51) Int. Cl.:

C07C 67/313 (2006.01)
C07C 67/31 (2006.01)
C07C 69/675 (2006.01)
C07C 69/716 (2006.01)
C07B 61/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2015** **PCT/JP2015/053334**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015** **WO15122361**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2015** **E 15748585 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020** **EP 3109227**

(54) Título: **Procedimiento para producir continuamente compuesto de ácido cetomalónico utilizando un reactor de flujo**

(30) Prioridad:

17.02.2014 JP 2014027231

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.02.2021

(73) Titular/es:

KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD. (100.0%)
4-26, Ikenohata 1 chome Taito-ku
Tokyo 110-0008, JP

(72) Inventor/es:

TANI, SHINKI

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 805 462 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producir continuamente compuesto de ácido cetomalónico utilizando un reactor de flujo

Campo técnico

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir continuamente un compuesto de ácido cetomalónico tal como un diéster de ácido cetomalónico por reacción de un compuesto de ácido malónico tal como un diéster de ácido malónico con un clorito.

Técnica antecedente

Los diésteres de ácido cetomalónico son derivados de ácido malónico que tienen un grupo ceto, y son compuestos a intermedios importantes en una síntesis orgánica. En particular, los diésteres de ácido cetomalónico son compuestos útiles como materias primas en la producción de derivados de éster de ácido pirazina-2-uno-3-carboxílico mediante la reacción con diaminas (véanse los documentos de patente 1 a 4 y los Documentos No Patente 1 y 2). Esta reacción se utiliza en la fabricación de productos farmacéuticos, productos químicos agrícolas, particularmente como un procedimiento para producir derivados de quinoxalinona a partir de diaminas aromáticas.

Convencionalmente, procedimientos directos o indirectos han sido reportados como el procedimiento de síntesis de diésteres de ácido cetomalónico de diésteres de ácido malónico. Sin embargo, todos tienen un problema. Como procedimiento para sintetizar diésteres de ácido cetomalónico a partir de diésteres de ácido malónico, por ejemplo, se conoce un procedimiento en el que se produce un diéster de ácido cetomalónico oxidando un diéster de ácido malónico con un agente oxidante como el dióxido de selenio (por ejemplo, ver Documento No Patente 3), trióxido de dinitrógeno (por ejemplo, ver el Documento No Patente 4) o trióxido de cromo (por ejemplo, ver el Documento No Patente 6). Sin embargo, también tienen un problema, como una toxicidad severa de los reactivos, una dificultad en el manejo de los reactivos.

Además, los procedimientos de producción de un diéster de ácido cetomalónico tales como un procedimiento en el que se hace reaccionar un compuesto obtenido mediante la sustitución de la fracción de metileno activo de un diéster de ácido malónico con bromo con nitrato de plata (por ejemplo, véase el Documento No Patente 7), un procedimiento en el que un compuesto obtenido mediante la sustitución de la fracción metileno activa de un diéster de ácido malónico con un grupo azo se hace reaccionar con dimetildioxirano (por ejemplo, véase el Documento No Patente 8), un procedimiento en el que un compuesto obtenido mediante la sustitución del metileno activo la fracción de un diéster de ácido malónico con un grupo metileno se hace reaccionar con ozono (por ejemplo, véanse los documentos no de patente 5 y 9), y un procedimiento en el que un compuesto obtenido mediante la sustitución de la fracción metileno activa de un diéster de ácido malónico con un grupo hidroxilo Se hace reaccionar en presencia de un catalizador de metal noble (por ejemplo, véase el Documento de Patente 5). Sin embargo, en estos procedimientos, existe el inconveniente de que el ácido tartrónico que es mucho más costoso o que los diésteres de ácido malónico se usan como materia prima o que la fracción metileno activa de un diéster de ácido malónico se debe modificar por adelantado. Por lo tanto, estos procedimientos tienen problemas económicos y operativos. Además, estos procedimientos tienen el problema de que se utilizan reactivos caros, reactivos especiales, catalizadores caros o metales de transición.

Además, se ha informado de un procedimiento en el que se hace reaccionar un diéster de ácido malónico con un clorito (ver Documento de Patente 6). El procedimiento descrito en el Documento de Patente 6 es superior a los procedimientos convencionales conocidos antes que el Documento de Patente 6, pero se ha descubierto que tiene varios problemas por resolver para implementar el procedimiento a escala industrial.

Por otra parte, Documento No Patente 10 describe un procedimiento de tratamiento de residuos biológicos en un reactor de flujo poco profundo, y de Documento No Patente 11 describe un reactor de flujo de tapón de líquido - líquido para mediciones cinéticas. Además, el Documento No Patente 12 describe un reactor de flujo de un líquido para la producción de productos químicos finos.

Lista de citas

Documento de Patente

Documento de Patente 1: US 6,329,389 B1

Documento de Patente 2: US 6,348,461 B1

Documento de Patente 3: US 4,296,114 A

Documento de Patente 4: WO 2005/021547 A2

Documento de Patente 5: JP 8-151346 A

Documento de Patente 6: WO 2010/150548 A1

Documento No Patente

Documento No Patente 1: JW Clark-Lewis, et al, J. Chem. Soc., 1957, 430-439.

Documento No Patente 2: Fumio Yoneda, et al., J. Chem. Soc. Perkin Transactions 1, 1987, 75-83.

Documento No Patente 3: S. Astin y col., J. Chem. Soc., 1933, 391-394.

Documento No Patente 4: AW Dox, Organic Syntheses, 4, 1925, 27-28.

Documento No Patente 5: Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, 3711 (2001).

Documento No Patente 6: Liang Xian liu et al., Chinese Chemical Letters, 3, 1992, 585-588.

Documento No Patente 7: Chem. Abstr., 123: 256144.

Documento No Patente 8: Antonio Saba, Synthetic Communications, 24, 695-699 (1994).

Documento No Patente 9: Lutz F., et al., Organic Syntheses, 71, 214-219 (1993).

Documento No Patente 10: Kiyoshi Toda, et al. (1990): “Biooxidation of a Synthetic Waste by a Microbial Film Grown on the Liquid Surface in a Shallow Flow Reactor”, Applied Biochemistry and Biotechnology, Part A: Enzyme Engineering and Biotechnology, vol. 26, núm. 2, páginas 139-149.

Documento No Patente 11: S. Caravieilhes, et al. (2002): “Transient operation of a catalytic liquid-liquid plug Flow reactor for kinetics measurements”, Chemical Engineering Science, vol. 57, núm. 14, páginas 2697-2705.

Documento No Patente 12: S. Peter, et al. (2005): “Kinetics of catalytic hydrogenation of β-ionone and application of a presaturated one-liquid flow reactor for the production of fine chemicals", Applied Catalysis A: General, Vol. 286, No. 1, páginas 96-110.

Sumario de la invención

Problemas a resolver por la invención

Los presentes inventores han investigado el procedimiento de producción industrial por el procedimiento descrito en el Documento de Patente 6, y han encontrado un problema que no sólo existe la posibilidad de explosión en la implementación del procedimiento en la escala industrial a mayor escala y contaminación ambiental, sino que también una operación a escala industrial segura y estable es significativamente difícil. Los presentes inventores han investigado la causa de la explosión en detalle, y se ha revelado que se genera una gran cantidad de dióxido de cloro explosivo en el sistema de reacción y se ha descubierto que la explosión ocurre por el dióxido de cloro. Además, el rendimiento disminuye significativamente cuando la reacción se lleva a cabo mientras se elimina el dióxido de cloro generado durante la reacción, y por lo tanto no es posible resolver el problema eliminando solo el dióxido de cloro del sistema de reacción.

De acuerdo con lo anterior, los presentes inventores han intentado una reacción continua en una microescala utilizando microrreactores. La reacción en un microrreactor es a pequeña escala y, por lo tanto, no solo es relativamente segura, ya que la explosión se limita a pequeña escala incluso si hay una explosión, sino que también es superior a una reacción de tipo discontinuo en el rendimiento de la mezcla. Por lo tanto, el procedimiento descrito en el Documento de Patente 6 se realizó utilizando un microrreactor que tenía un diámetro de ranura de aproximadamente 200 micrómetros, pero no se obtuvo un resultado preferible ya que la relación de conversión era del 0 %. La relación de conversión fue solo de aproximadamente el 1 %, aunque la temperatura de reacción se ajustó a 100 °C o más.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para producir continuamente un compuesto de ácido cetomalónico tal como un diéster de ácido cetomalónico industrialmente útil o un hidrato del mismo en una escala industrial y un aparato de producción del mismo.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para de forma segura, de manera estable, producir continuamente un compuesto de ácido cetomalónico tal como un diéster de ácido cetomalónico industrialmente útil o un hidrato del mismo en una escala industrial y un aparato de producción para el mismo.

Aún otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para producir de forma segura, estable, y continua de un compuesto de ácido cetomalónico tal como un diéster de ácido cetomalónico industrialmente útil o un hidrato del mismo a una relación de conversión alta o un alto rendimiento en una escala industrial y un aparato de producción del mismo.

Medios para resolver los problemas

En vista de la situación descrita anteriormente, los presentes inventores han llevado a cabo además extensas investigaciones sobre el procedimiento de producción industrial de compuestos de ácido cetomalónico tal como un diéster de ácido cetomalónico o hidratos de los mismos en una gran cantidad mediante la reacción de diésteres de ácido malónico con un clorito y, como resultado, se ha descubierto que hay un período de inducción en esta reacción química y, por lo tanto, la reacción no se desarrolla suficientemente en un corto tiempo de residencia mezclando simplemente las materias primas y, además, el riesgo de una explosión a gran escala es bajo incluso si la reacción se lleva a cabo a una temperatura alta, y la reacción continúa suficientemente en un corto tiempo de residencia a una temperatura alta en el caso de usar un tubo reactor relativamente pequeño. Además, se ha descubierto que la reacción de los diésteres de ácido malónico con un clorito tiene dos o más etapas, y se requiere una temperatura alta para iniciar la primera etapa de la reacción en poco tiempo, y la reacción puede ser conducida continuamente de manera eficiente por reactor (es) de flujo tubular dentro de un tiempo de residencia corto elevando la temperatura de las materias primas a una temperatura alta en un tiempo corto, por lo que la presente invención se ha completado.

Además, aunque se considera que se genera gas durante la reacción y la mezcla de reacción está presente como una mezcla gas - líquido en esta reacción química, los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que es posible conducir de forma segura, estable, y continuamente la reacción, aunque se permite que la reacción proceda en un tubo reactor que tiene un diámetro relativamente grande.

En otras palabras, la presente invención se refiere a un procedimiento en el que, compuestos de ácido carboxílico, diésteres de ácido malónico, y un compuesto de ácido cloroso se utilizan como compuestos de materia prima, y se producen diésteres de ácido cetomalónico o hidratos del mismo de forma continua mediante la mezcla de estos compuestos de materias primas correspondientes y suministro continuo de la mezcla de estos a los reactores de flujo tubular.

De acuerdo con lo anterior la presente invención, el reactor de flujo es uno o dos o más reactores de flujo tubular.

En más detalle, la presente invención se refiere a un procedimiento de producción continua que comprende:

(A) un proceso de mezclar un diéster de ácido malónico, un compuesto de ácido carboxílico y un compuesto de ácido cloroso;

(B) un proceso de suministro de la mezcla a uno o dos o más reactores de flujo tubular; y

(C) un proceso de reacción de la mezcla en los reactores de flujo tubular,

que es para producir continuamente un diéster de ácido cetomalónico correspondiente o un hidrato del mismo,

en el que la longitud del tubo de uno o dos o más reactores de flujo tubular es de 9 m a 50 m,

en el que uno o dos o más reactores de flujo tubular están provistos de una parte de control de temperatura configurada para controlar una temperatura y la temperatura de la parte de control de temperatura es 80 °C o más.

Además, la presente invención se refiere a un procedimiento de producción continua que comprende dichos procedimientos (A) a (c), que comprende, además:

(D) un proceso de envejecimiento adicional de la mezcla de reacción obtenida en el proceso de reacción de la mezcla,

la cual es para producir continuamente un correspondiente diéster de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo.

La presente invención se refiere a dicho procedimiento de producción continua en la que el proceso de envejecimiento (D) se realiza en uno o dos o más segundos reactores de flujo.

Preferiblemente, el proceso de envejecimiento (D) es un proceso de enfriamiento de refrigeración por aire, refrigeración por agua.

Además, la presente invención se refiere a un procedimiento de producción continua que comprende dichos procesos (A) a (C) o dichos procesos (A) a (D), que comprende, además:

(E) un proceso de enfriamiento rápido de la reacción,

la cual es para producir continuamente un correspondiente diéster de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo.

La presente invención se refiere a dicho procedimiento de producción continua en el que el proceso de enfriamiento rápido (E) se lleva a cabo mediante el suministro de un líquido de enfriamiento rápido a través de un tubo en forma de T.

Además, la presente invención se refiere a dicho procedimiento de producción continua en la que el proceso de enfriamiento rápido (E) se realiza en uno o dos o más terceros reactores de flujo, en el que los terceros reactores de flujo son uno o dos o más reactores de flujo tubulares.

Preferiblemente, el proceso de enfriamiento rápido (E) es un proceso de refrigeración mediante refrigeración por aire y/o refrigeración por agua.

Además, la presente invención se refiere a dicho procedimiento de producción continua en la que el líquido de enfriamiento rápido es una solución acuosa de un sulfito y/o un hidróxido de metal alcalino.

Preferiblemente, el procedimiento de producción continua comprende dichos procesos (A) a (C), dichos procesos (A) a (C) y (E), dichos procesos (A) a (D), o dichos procesos (A) a (E), que comprende, además:

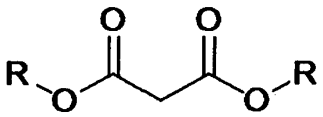
(F) un proceso de separación de un diéster de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo de la mezcla de reacción así obtenida, que es para producir continuamente un diéster de ácido cetomalónico correspondiente o un hidrato del mismo.

Preferiblemente, el proceso de separación (F) se lleva a cabo mediante un tratamiento de extracción utilizando un disolvente de extracción.

Preferiblemente, el proceso de separación (F) incluye además un proceso de purificación.

En más detalle, la presente invención se refiere a dicho procedimiento de producción continua en la que dicho diéster de ácido malónico es un diéster de ácido malónico representado por la siguiente fórmula general (1).

[Fórmula Química 1]

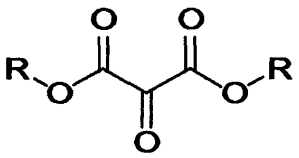


(1)

(en el que R puede ser igual o diferente entre sí y representa un grupo alquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo de hidrocarburo aromático que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, o un grupo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, y dos R pueden unirse entre sí para formar un anillo con átomos de oxígeno adyacentes).

Además, la presente invención se refiere a dicho procedimiento de producción continua en la que dicho diéster de ácido cetomalónico correspondiente es un diéster de ácido cetomalónico representado por la siguiente fórmula general (2).

[Fórmula Química 2]



(2)

(en el que R es igual a lo descrito anteriormente).

Además, la presente invención se refiere a un aparato de producción continua, caracterizado porque el aparato comprende:

(G) una parte de mezcla configurada para mezclar un diéster de ácido malónico, un compuesto de ácido carboxílico y un compuesto de ácido cloroso;

(H) una parte de aumento de temperatura configurada para elevar la temperatura de la mezcla; y

(I) una parte de reacción configurada para hacer reaccionar la mezcla que tiene una temperatura elevada por la parte que aumenta la temperatura, que es para producir continuamente un diéster de ácido cetomalónico correspondiente o un hidrato del mismo a partir del diéster de ácido malónico como compuesto de materia prima,

en el que la parte que sube la temperatura (H) y la parte de reacción (I) son uno o dos o más reactores de flujo tubular como se describió anteriormente.

Preferiblemente, la parte de mezcla (G) incluye una parte de mezclado configurada para mezclar un compuesto de ácido carboxílico con un compuesto de ácido cloroso y otra parte de mezclado configurada para mezclar una mezcla mezclada de esta manera con un diéster de ácido malónico.

Preferiblemente, la parte de mezcla (G) incluye una parte de mezclado configurada para mezclar un diéster de ácido malónico con un compuesto de ácido carboxílico y otra parte de mezclado configurada para para mezclar una mezcla mezclada de esta manera con un compuesto de ácido cloroso.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a dicho aparato de producción continua en la que la parte de mezcla (G) incluye una parte de mezclado configurada para mezclar un compuesto de ácido cloroso con una mezcla de un diéster de ácido malónico y un compuesto de ácido carboxílico.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a dicho aparato de producción continua, que comprende:

(J) una parte de envejecimiento configurada para envejecer más la mezcla de reacción obtenida en el proceso de reacción de la mezcla además de dichas partes de (G) a (I),

en el que la parte de envejecimiento es uno o dos o más reactores de flujo tubular.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a dicho aparato de producción continua que comprende dichas partes de (G) a (I) o dicha partes de (G) a (J), que comprende además:

(K) una parte de enfriamiento rápido configurada para apagar la reacción,

en el que la parte de enfriamiento rápido es uno o dos o más reactores de flujo tubular.

Preferiblemente, la parte de enfriamiento rápido (K) incluye un dispositivo configurado para suministrar un enfriamiento rápido de líquido tal como un tubo en forma de T.

Preferiblemente,

el aparato de producción continua comprende dichas partes de (G) a (I), dichas partes de (G) a (I) y (K), dichas partes de (G) a (J), o dichas partes de (G) a (K), y además comprende:

(L) una parte de separación configurada para separar un diéster de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo de la mezcla de reacción así obtenida.

Preferiblemente, dicha parte de separación (L) incluye una parte de tratamiento de extracción utilizando un disolvente de extracción.

Más preferiblemente, dicha parte de separación (L) incluye además una parte de la purificación.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a dicho aparato de producción continua, en el que dicho diéster de ácido malónico en el aparato de producción continua de la presente invención es un diéster de ácido malónico representado por dicha fórmula general (1).

Preferiblemente, la presente invención se refiere a dicho aparato de producción continua, en el que dicho diéster de ácido cetomalónico correspondiente en el aparato de producción continua de la presente invención es un diéster de ácido cetomalónico representado por dicha fórmula general (2).

Efectos de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento de producción industrial que hace que sea posible de manera eficiente, segura y de manera estable producir una gran cantidad de compuestos de ácido cetomalónico tales como un diéster de ácido cetomalónico, y un aparato de producción para el mismo.

El procedimiento para producir compuesto de ácido cetomalónico tales como un diéster de ácido cetomalónico de la presente invención es un procedimiento industrialmente excelente, ya que es un procedimiento en el que no se requiere la fracción de metileno activo de un diéster de ácido malónico que se ha modificado de antemano, sino la fracción metileno activa de un diéster de ácido malónico que se oxida directamente en una sola etapa, y además no requiere reactivos especiales y caros, catalizadores caros o metales de transición como un metal noble.

Ha sido difícil producir industrialmente compuestos de ácido cetomalónico tales como un diéster de ácido cetomalónico en una gran cantidad mediante un procedimiento en el que la fracción metileno activa de un diéster de ácido malónico se oxida directamente utilizando un clorito, en particular, utilizando un clorito en presencia de un ácido, ya que se produce un subproducto explosivo y existe el riesgo de explosión, sin embargo, es posible producir de manera segura, estable, continua y eficiente compuestos de ácido cetomalónico como un diéster de ácido cetomalónico en una gran cantidad de acuerdo con el procedimiento de la presente invención. La presente invención proporciona por primera vez que el procedimiento de producción mediante la reacción de oxidación del procedimiento de la presente invención puede realizarse continuamente controlando el riesgo de explosión.

En la presente invención, la reacción se lleva a cabo de forma continua en una trayectoria de flujo relativamente estrecha, y por lo tanto la explosión es una escala significativamente pequeña y no una escala para provocar un problema para el funcionamiento continuo incluso si se produce una explosión debido a la sustancia explosiva como un subproducto, y es posible realizar una operación estable.

Además, en la presente invención, se proporciona una parte creciente de temperatura de manera que la reacción procede de forma estable y se lleva a cabo de forma continua en una trayectoria de flujo relativamente estrecha. Esto hace posible producir eficientemente una sustancia objetivo.

Además, en la presente invención, las materias primas o reactivos a ser utilizados son todos los compuestos que son ampliamente utilizados en la síntesis orgánica y seguro y fácilmente disponibles. Además, el aparato de la presente invención tampoco requiere un mecanizado especial y puede fabricarse utilizando materiales fácilmente disponibles.

Además, en la presente invención, es posible proporcionar un proceso de enfriamiento rápido para desintoxicar el reactivo sin reaccionar o la sustancia de un subproducto, y por lo tanto el tratamiento de residuos es fácil, la presente invención también es amigable con el medio ambiente, y tiene un alto valor de utilidad industrial.

Además, en el procedimiento de la presente invención, una alta temperatura y una alta presión no son necesarios y se puede seleccionar una condición de reacción leve, y por lo tanto es posible producir continuamente los compuestos de ácido cetomalónico tal como un diéster de ácido cetomalónico bajo una condición conveniente que es adecuada para la industrialización.

Además, en el procedimiento de la presente invención, es posible una operación continua, y por lo tanto es menos probable que ocurran las operaciones de tipo discontinuo y la calidad de las sustancias producidas se puede mantener constantemente.

Como se ha descrito anteriormente, el procedimiento de producción continua de la presente invención no sólo es significativamente útil como un procedimiento de producción industrial, sino que también proporciona un procedimiento de producción industrial capaz de suministrar de forma estable compuestos de ácido cetomalónico tal como un diéster de ácido cetomalónico que es significativamente útil como diversos tipos de materias primas industriales en gran cantidad a bajo coste.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra esquemáticamente el esquema de un aparato de reacción de la presente invención. Los compuestos de materia prima se suministran respectivamente a través de las entradas de materia 1 a 3 prima y la mezcla en un mezclador 11 se suministra a un reactor 12 de flujo tubular y se deja que tenga lugar la reacción, y la mezcla de reacción después de la reacción se recupera a través de una salida 4.

La figura 2 ilustra esquemáticamente el esquema del aparato de reacción de la presente invención en el caso de usar dos reactores 22 y 23 de flujo.

La figura 3 ilustra esquemáticamente el esquema del aparato de reacción de la presente invención en un caso en el que el aparato ilustrado en la figura 1 está provisto además de un reactor 33 de flujo para un proceso de envejecimiento.

La figura 4 ilustra esquemáticamente el esquema del aparato de reacción de la presente invención en un caso en el que el aparato ilustrado en la figura 3 está provisto además de un reactor 44 de flujo para un proceso de enfriamiento.

La figura 5 ilustra esquemáticamente el esquema del aparato de reacción de la presente invención en un caso en el que el aparato ilustrado en la figura 4 está provisto además de un dispositivo 55 de separación y purificación para un proceso de separación del producto deseado.

La figura 6 ilustra esquemáticamente el esquema del aparato de reacción de la presente invención usado en el Ejemplo 13. La mezcla de compuestos de materia prima se introduce en un reactor 62 de flujo tubular que tiene un baño 64 y posteriormente se introduce en un reactor 63 de flujo tubular que tiene un baño 65 de agua a ser envejecido.

La figura 7 ilustra esquemáticamente el esquema del aparato de reacción de la presente invención usado en el Ejemplo 57. La mezcla de compuestos de materia prima se introduce en un reactor de flujo 72 tubular que tiene un baño 75, posteriormente se introduce en un reactor 73 de flujo tubular que tiene un baño 76 de agua, el líquido de enfriamiento rápido de un recipiente 5 se mezcla con la mezcla de reacción descargada desde el reactor 73 de flujo tubular, y la mezcla así obtenida se introduce en un reactor 74 de flujo tubular que tiene un baño 77 de agua. El producto de reacción se descarga desde el reactor 74 de flujo tubular pasa a través del tubo para ser acumulado en un contenedor 4.

Descripción de las realizaciones

La presente descripción tiene los siguientes aspectos:

[1] Un procedimiento que comprende:

mezclar un diéster de ácido malónico, un compuesto de ácido carboxílico y un compuesto de ácido cloroso como compuestos de materia prima;

suministrar continuamente la mezcla de los mismos al reactor o reactores de flujo; y

producir continuamente un correspondiente diéster de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo.

[2] El procedimiento de acuerdo con [1], en el que la mezcla de los compuestos de materia prima se realiza mediante un proceso de mezcla del compuesto de ácido carboxílico con el compuesto de ácido cloroso y un proceso de mezclar la mezcla con el diéster de ácido malónico.

[3] El procedimiento de acuerdo con [1], en el que la mezcla de los compuestos de materia prima se realiza mediante un proceso de mezcla del diéster de ácido malónico con el compuesto de ácido carboxílico y un proceso de mezclar la mezcla con el compuesto de ácido cloroso.

[4] El procedimiento de acuerdo con [1], en el que la mezcla de los compuestos de materia prima se realiza mediante un proceso de mezclar el compuesto de ácido cloroso con la mezcla del diéster de ácido malónico y el compuesto de ácido carboxílico.

[5] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4], en el que el compuesto de ácido cloroso se suministra como una solución acuosa de un compuesto de ácido cloroso.

[6] El procedimiento de acuerdo con [5], en el que la concentración del compuesto de ácido cloroso en una solución acuosa del compuesto de ácido cloroso es de 5 % en masa a 30 % en masa.

[7] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6], en el que el compuesto de ácido carboxílico se suministra junto con un disolvente.

[8] El procedimiento de acuerdo con [7], en el que el disolvente del compuesto de ácido carboxílico es agua.

[9] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [8], en el que el diéster de ácido malónico o la mezcla del diéster de ácido malónico y el compuesto de ácido carboxílico se suministra junto con un disolvente.

[10] El procedimiento de acuerdo con [9], en el que el disolvente es un disolvente polar.

[11] El procedimiento de acuerdo con [10], en el que el disolvente polar es uno o dos tipos de disolventes polares seleccionados del grupo que consiste en agua, ácido acético, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona

[12] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [9] a [11], en el que el disolvente es un disolvente mezclado de dos o más tipos de disolventes.

[13] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6], en el que el diéster de ácido malónico o la mezcla del diéster de ácido malónico y el compuesto de ácido carboxílico se suministra sin disolvente.

[14] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [13], en el que los reactores de flujo son uno o dos o más reactores de flujo tubular.

[15] El procedimiento de acuerdo con [14], en el que la longitud del tubo de los reactores de flujo tubular es de 5 m o más.

[16] El procedimiento de acuerdo con [15], en el que la longitud del tubo de los reactores de flujo tubular es de 7 m a 30 m.

[17] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [16], en el que el diámetro equivalente de los reactores de flujo es de 0,5 mm a 50 mm.

[18] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [16], en el que el diámetro equivalente de los reactores de flujo es de 0,5 mm a 10 mm.

[19] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [18], en el que los reactores de flujo están provistos de una parte de control de temperatura configurada para controlar la temperatura.

[20] El procedimiento de acuerdo con [19], en el que la parte de control de temperatura proporcionada al reactor o reactores de flujo es un baño.

[21] El procedimiento de acuerdo con [19] o [20], en el que la temperatura de la parte de control de temperatura proporcionada al reactor o reactores de flujo es 80 °C o más.

[22] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [19] a [21], en el que la temperatura de la parte de control de temperatura proporcionada al (a los) reactor (es) de flujo es de 90 °C a 150 °C.

[23] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [22], en el que los reactores de flujo incluyen una parte de aumento de temperatura configurada para elevar la temperatura de la mezcla de materias primas y una parte de reacción configurada para permitir que la mezcla tenga una temperatura elevada para reaccionar.

[24] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [23], en el que la mezcla de reacción obtenida en el (los) reactor (es) de flujo se suministra adicionalmente al segundo reactor (es) de flujo para envejecer.

[25] El procedimiento de acuerdo con [24], en el que los segundos reactores de flujo son uno o dos o más reactores de flujo tubular.

[26] El procedimiento de acuerdo con [24] o [25], en el que el (los) segundo (s) reactor (es) de flujo se refrigeran mediante refrigeración por aire y/o refrigeración por agua.

[27] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [26], en el que la mezcla de reacción obtenida en el (los) reactor (es) de flujo o la mezcla de reacción envejecida en el (los) segundo (s) reactor (es) de flujo se mezcla adicionalmente con un líquido de enfriamiento rápido para enfriar rápidamente la reacción y suministrada al tercer reactor (es) de flujo para detener la reacción.

[28] El procedimiento de acuerdo con [27], en el que la mezcla de reacción se mezcla con un líquido de enfriamiento suministrado a través de un tubo en forma de T antes de ser suministrado al tercer reactor o reactores de flujo.

[29] El procedimiento de acuerdo con [27] o [28], en el que el tercer reactor (es) de flujo son uno o dos o más reactores de flujo tubular.

[30] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [27] a [29], en el que el (los) tercer (s) reactor (es) de flujo se enfrían por enfriamiento con aire y/o enfriamiento con agua.

[31] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [27] a [30], en el que el líquido de enfriamiento rápido es una solución acuosa de un sulfito y/o un hidróxido de metal alcalino.

[32] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [31], en el que el diéster de ácido cetomalónico o el hidrato del mismo se separa adicionalmente de la mezcla de reacción obtenida por el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [31].

[33] El procedimiento de acuerdo con [32], en el que la separación de la mezcla de reacción se realiza mediante un tratamiento de extracción utilizando un disolvente de extracción.

[34] El procedimiento de acuerdo con [32] o [33], en el que el proceso de separación incluye además un proceso de purificación.

[35] Un procedimiento de producción continua que comprende:

(A) un proceso de mezcla de un diéster de ácido malónico, un compuesto de ácido carboxílico y un compuesto de ácido cloroso;

(B) un proceso de suministro de la mezcla a los reactores de flujo; y

(C) un proceso para hacer reaccionar la mezcla en el reactor o reactores de flujo,

que es para producir continuamente un diéster de ácido cetomalónico correspondiente o un hidrato del mismo.

[36] El procedimiento de acuerdo con [35], en el que el proceso de mezcla (A) se realiza mediante un proceso de mezcla del compuesto de ácido carboxílico con el compuesto de ácido cloroso y un proceso de mezcla de la mezcla con el diéster de ácido malónico.

[37] El procedimiento de acuerdo con [35], en el que el proceso de mezcla (A) se realiza mediante un proceso de mezcla del diéster de ácido malónico con el compuesto de ácido carboxílico y un proceso de mezcla de la mezcla con el compuesto de ácido cloroso.

[38] El procedimiento de acuerdo con [35], en el que el proceso de mezcla (A) se realiza mediante un proceso de mezcla del compuesto de ácido cloroso con una mezcla del diéster de ácido malónico y el compuesto de ácido carboxílico.

[39] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [35] a [38], en el que el compuesto de ácido cloroso se suministra como una solución acuosa de un compuesto de ácido cloroso.

[40] El procedimiento de acuerdo con [39], en el que la concentración del compuesto de ácido cloroso en una solución acuosa del compuesto de ácido cloroso es de 5 % en masa a 30 % en masa.

[41] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [35] a [40], en el que el compuesto de ácido carboxílico se suministra junto con un disolvente.

[42] El procedimiento de acuerdo con [41], en el que el disolvente del compuesto de ácido carboxílico es agua.

[43] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [35] a [42], en el que el diéster de ácido malónico o la mezcla del diéster de ácido malónico y el compuesto de ácido carboxílico se suministra junto con un disolvente.

[44] El procedimiento de acuerdo con [43], en el que el disolvente es un disolvente polar.

[45] El procedimiento de acuerdo con [44], en el que el disolvente polar es uno o dos tipos de disolventes seleccionados del grupo que consiste en agua, ácido acético, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona.

[46] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [43] a [45], en el que el disolvente es un disolvente mezclado de dos o más tipos de disolventes.

[47] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [35] a [40], en el que el diéster de ácido malónico o la mezcla del diéster de ácido malónico y el compuesto de ácido carboxílico se suministra sin disolvente.

[48] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [35] a [47], en el que los reactores de flujo son uno o dos o más reactores de flujo tubular.

[49] El procedimiento de acuerdo con [48], en el que la longitud del tubo de los reactores de flujo tubular es de 5 m o más.

[50] El procedimiento de acuerdo con [48], en el que la longitud del tubo de los reactores de flujo tubular es de 7 m a 30 m.

[51] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [35] a [50], en el que el diámetro equivalente de los reactores de flujo es de 0,5 mm a 50 mm.

[52] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [35] a [50], en el que el diámetro equivalente de los reactores de flujo es de 0,5 mm a 10 mm.

[53] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [35] a [52], en el que los reactores de flujo están provistos de una parte de control de temperatura configurada para controlar la temperatura.

[54] El procedimiento de acuerdo con [53], en el que la parte de control de temperatura proporcionada al reactor o reactores de flujo es un baño.

[55] El procedimiento de acuerdo con [53] o [54], en el que la temperatura de la parte de control de temperatura proporcionada al reactor o reactores de flujo es 80 °C o más.

[56] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [53] a [55], en el que la temperatura de la parte de control de temperatura proporcionada al reactor o reactores de flujo es de 90 °C a 150 °C.

[57] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [35] a [56], en el que el procedimiento comprende:

(D) un proceso de envejecimiento adicional de la mezcla de reacción obtenida en el proceso de hacer reaccionar la mezcla además de los procesos de (A) a (C).

[58] El procedimiento de acuerdo con [57], en el que el proceso de envejecimiento (D) se realiza en uno o dos o más segundos reactores de flujo.

[59] El procedimiento de acuerdo con [58], en el que los segundos reactores de flujo son uno o dos o más reactores de flujo tubular.

[60] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [57] a [59], en el que el proceso de envejecimiento (D) es un proceso de refrigeración mediante refrigeración por aire y/o refrigeración por agua.

[61] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [35] a [60], en el que el procedimiento comprende:

(E) un proceso de enfriamiento de la reacción mezclando un líquido de enfriamiento además de los procesos de (A) a (C) o los procesos de (A) a (D).

[62] El procedimiento de acuerdo con [61], en el que el proceso de enfriamiento (E) se realiza en uno o dos o más reactores de tercer flujo.

[63] El procedimiento de acuerdo con [62], en el que los terceros reactores de flujo son uno o dos o más reactores de flujo tubular.

[64] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [61] a [63], en el que el proceso de enfriamiento rápido (E) se realiza al suministrar un líquido de enfriamiento rápido a través de un tubo en forma de T.

[65] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [61] a [64], en el que el proceso de enfriamiento rápido (E) es un proceso de refrigeración mediante refrigeración por aire y/o refrigeración por agua.

[66] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [61] a [65], en el que el líquido de enfriamiento rápido es una solución acuosa de un sulfito y/o un hidróxido de metal alcalino.

[67] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [35] a [66], en el que el procedimiento comprende:

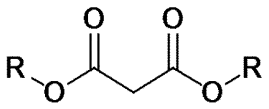
(F) un proceso de separación del diéster de ácido cetomalónico o el hidrato del mismo de la mezcla de reacción así obtenida además de los procesos de (A) a (C), los procesos de (A) a (C) y (E), los procesos de (A) a (D), o los procesos de (A) a (E).

[68] El procedimiento de acuerdo con [67], en el que el proceso de separación (F) se realiza mediante un tratamiento de extracción utilizando un disolvente de extracción.

[69] El procedimiento de acuerdo con [67] o [68], en el que el proceso de separación (F) incluye además un proceso de purificación.

[70] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [69], en el que el diéster de ácido malónico es un diéster de ácido malónico representado por la siguiente fórmula general (1):

[Fórmula química 3]

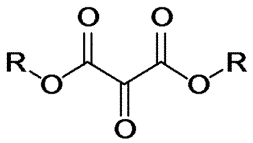


(1)

(en el que R puede ser igual o diferente entre sí y representa un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, un grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, un grupo de hidrocarburo aromático que opcionalmente tiene sustituyentes o un grupo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene sustituyentes y dos R pueden unirse entre sí para formar un anillo con átomos de oxígeno adyacentes).

[71] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [70], en el que el diéster de ácido cetomalónico es un diéster de ácido cetomalónico representado por la siguiente fórmula general (2):

[Fórmula química 4]



(2)

(en la que R es el mismo que se describió anteriormente).

[72] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [71], en el que el compuesto de ácido cloroso es un clorito.

[73] El procedimiento de acuerdo con [72], en el que el clorito es una sal de metal alcalino de ácido cloroso o una sal de metal alcalinotérreo de ácido cloroso.

[74] El procedimiento de acuerdo con [73], en el que la sal de metal alcalino del ácido cloroso es clorito de sodio.

[75] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [74], en el que el compuesto de ácido carboxílico está constituido por un tipo o dos o más tipos de ácidos seleccionados del grupo que consiste en un ácido carboxílico, un carboxilato y un anhídrido carboxílico

[76] El procedimiento de acuerdo con [75], en el que el compuesto de ácido carboxílico es un uso concurrente de ácido carboxílico y una sal de metal alcalino de un ácido carboxílico.

[77] El procedimiento de acuerdo con [75], en el que el compuesto de ácido carboxílico es un ácido carboxílico.

[78] El procedimiento de acuerdo con [75] o [77], en el que el compuesto de ácido carboxílico es ácido acético.

[79] Un aparato de producción continua, caracterizado porque el aparato comprende:

(G) una parte de mezcla configurada para mezclar un diéster de ácido malónico, un compuesto de ácido carboxílico y un compuesto de ácido cloroso;

(H) una parte de aumento de temperatura configurada para elevar la temperatura de la mezcla; y

(I) una parte de reacción configurada para hacer reaccionar la mezcla que tiene una temperatura elevada por la parte que aumenta la temperatura,

que es para producir continuamente un diéster de ácido cetomalónico correspondiente o un hidrato del mismo a partir del diéster de ácido malónico como un compuesto de materia prima,

en donde la temperatura la parte ascendente (H) y la parte de reacción (I) son uno o dos o más reactores de flujo.

[80] El aparato de producción continua de acuerdo con [79], en el que el reactor de flujo es uno o dos o más reactores de flujo tubular.

[81] El aparato de producción continua de acuerdo con [79] u [80], en el que la parte de mezcla (G) incluye una parte de mezcla configurada para mezclar el compuesto de ácido carboxílico con el compuesto de ácido cloroso y una parte de mezcla configurada para mezclar la mezcla con el diéster de ácido malónico.

[82] El aparato de producción continua de acuerdo con [79] u [80], en el que la parte de mezcla (G) incluye una parte de mezcla configurada para mezclar el diéster de ácido malónico con el compuesto de ácido carboxílico y una parte de mezcla configurada para mezclar la mezcla con el compuesto de ácido cloroso.

[83] El aparato de producción continua de acuerdo con [79] u [80], en el que la parte de mezcla (G) incluye una parte de mezcla configurada para mezclar el compuesto de ácido cloroso con una mezcla del diéster de ácido malónico y el compuesto de ácido carboxílico.

[84] El aparato de producción continua de acuerdo con uno cualquiera de [80] a [83], en el que el diámetro equivalente de los reactores de flujo tubular es de 0,5 mm a 50 mm.

[85] El aparato de producción continua de acuerdo con uno cualquiera de [80] a [83], en el que el diámetro equivalente de los reactores de flujo tubular es de 0,5 mm a 10 mm.

[86] El aparato de producción continua de acuerdo con uno cualquiera de [80] a [85], en el que la longitud del tubo de los reactores de flujo tubular es de 5 m o más.

[87] El aparato de producción continua de acuerdo con uno cualquiera de [80] a [85], en el que la longitud del tubo de los reactores de flujo tubular es de 7 m a 30 m.

[88] El aparato de producción continua de acuerdo con uno cualquiera de [80] a [87], en el que la parte que aumenta la temperatura y la parte de reacción están presentes en un reactor de flujo tubular.

[89] El aparato de producción continua de acuerdo con uno cualquiera de [80] a [87], en el que la parte que sube la temperatura y la parte de reacción se forman en una pluralidad de reactores de flujo tubular separados, respectivamente.

[90] El aparato de producción continua según cualquiera de [79] a [89], en el que los reactores de flujo están provistos de una parte de control de temperatura configurada para controlar la temperatura.

[91] El aparato de producción continua de acuerdo con [90], en el que la parte de control de temperatura proporcionada a los reactores de flujo es un baño configurado para controlar la temperatura.

[92] El aparato de producción continua de acuerdo con uno cualquiera de [79] a [91], en el que el aparato comprende: (J) una parte de envejecimiento configurada para envejecer más la mezcla de reacción obtenida en el proceso de reacción de la mezcla además de las partes de (G) a (I).

[93] El aparato de producción continua de acuerdo con [92], en el que la parte de envejecimiento es uno o dos o más reactores de flujo.

[94] El aparato de producción continua de acuerdo con [93], en el que los reactores de flujo son uno o dos o más reactores de flujo tubular.

[95] El aparato de producción continua de acuerdo con uno cualquiera de [79] a [94], en el que el aparato comprende:

(K) una parte de enfriamiento rápido configurada para apagar la reacción

además de las partes de (G) a (I) o las partes de (G) a (J).

[96] El aparato de producción continua de acuerdo con [95], en el que la parte de enfriamiento es uno o dos o más reactores de flujo.

[97] El aparato de producción continua de acuerdo con [96], en el que los reactores de flujo son uno o dos o más reactores de flujo tubular.

[98] El aparato de producción continua de acuerdo con uno cualquiera de [95] a [97], en el que la parte de enfriamiento rápido (K) incluye un dispositivo configurado para suministrar un líquido de enfriamiento rápido tal como un tubo en forma de T.

[99] El aparato de producción continua de acuerdo con uno cualquiera de [79] a [98], en el que el aparato comprende:

(L) una parte de separación configurada para separar el diéster de ácido cetomalónico o el hidrato del mismo de la mezcla de reacción así obtenida además a las partes de (G) a (I), las partes de (G) a (I) y (K), las partes de (G) a (J), o las partes de (G) a (K).

[100] El aparato de producción continua de acuerdo con [99], en el que la parte de separación (L) incluye una parte de tratamiento de extracción que usa un disolvente de extracción.

[101] El aparato de producción continua de acuerdo con [99] o [100], en el que la parte de separación (L) incluye además una parte de purificación.

[102] El aparato de producción continua según cualquiera de [79] a [101], en el que el diéster de ácido malónico es un diéster de ácido malónico representado por la fórmula general (1).

[103] El aparato de producción continua según cualquiera de [79] a [102], en el que el diéster de ácido cetomalónico es un diéster de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2).

Los términos y símbolos usados en la presente especificación se describen a continuación.

El término "C_a a C_b" significa que el número de átomos de carbono es desde a hasta b. Por ejemplo, "C_1 a C_4" significa que el número de átomos de carbono es de 1 a 4.

Los ejemplos de un grupo alquilo pueden incluir un grupo alquilo C_1 a C_6 y preferiblemente un grupo alquilo C_1 a C_4. El grupo alquilo C_1 a C_6 significa un grupo alquilo de cadena ramificada de cadena lineal o que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo C_1 a C_4 significa un grupo alquilo de cadena ramificada de cadena lineal o que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del grupo alquilo pueden incluir metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo y tert-butilo, más preferiblemente metilo, etilo, propilo e isopropilo, e incluso más preferiblemente metilo y etilo.

Los ejemplos de un grupo cicloalquilo pueden incluir un grupo cicloalquilo C_3 a C_6. El grupo cicloalquilo C_3 a C_6 significa un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del grupo cicloalquilo C_3 a C_6 pueden incluir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

Los ejemplos de un grupo de hidrocarburo aromático pueden incluir un grupo de hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del grupo de hidrocarburo aromático pueden incluir fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y bifenilo. El grupo de hidrocarburo aromático es preferiblemente fenilo.

Los ejemplos de un grupo heterocíclico aromático pueden incluir un grupo heterocíclico aromático de un anillo de 5 a 10 miembros y preferiblemente un anillo de 5 a 7 miembros que tiene uno o más (por ejemplo, de 1 a 4 y preferiblemente 1 o 2) heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre que no sea un átomo de carbono. Los ejemplos específicos del grupo heterocíclico aromático pueden incluir un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridilo y un grupo quinolinilo. Los ejemplos más específicos del grupo heterocíclico aromático pueden incluir 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, y 2- u 8-quinolilo. Los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico aromático pueden incluir 2 o 4-piridilo, y los ejemplos más preferidos del mismo pueden incluir 2-piridilo.

Los ejemplos de un grupo haloalquilo pueden incluir un grupo haloalquilo C_1 a C_4. El grupo haloalquilo C_1 a C_4 significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que está sustituido con 1 a 9 átomos de halógeno para ser iguales o diferentes entre sí y tiene de 1 a 4 átomos de carbono (aquí, el átomo de halógeno tiene el mismo significado que el descrito anteriormente). Los ejemplos del grupo haloalquilo C_1 a C_4 pueden incluir fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 2-cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutilo, nonafluorobutilo y 2,2,2-trifluoro-1,1-di(trifluorometil)etilo.

Los ejemplos de un grupo alcoxi que pueden incluir un grupo alcoxi C_1 a C_4. El grupo alcoxi C_1 a C_4 significa un grupo (alquilo C_1 a C_4)-O- (en este caso, el alquilo C_1 a C_4 tiene el mismo significado que el descrito anteriormente). El grupo alcoxi C_1 a C_4 significa metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, isobutoxi, o tert-butoxi.

Los ejemplos de un sustituyente en el término “opcionalmente tiene uno o más sustituyentes” pueden incluir un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo de hidrocarburo aromático y un grupo heterocíclico aromático. En el presente documento, todos estos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente. Los ejemplos del sustituyente del grupo alquilo pueden incluir un átomo de halógeno tal como cloro, flúor, un grupo cicloalquilo tal como un grupo ciclohexilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi tal como un grupo metoxi y un grupo de hidrocarburo aromático tal como un grupo fenilo.

El átomo de halógeno se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

El término “dos R pueden unirse entre sí para formar un anillo con los átomos de oxígeno adyacentes” se refiere a que dos grupos R están enlazados entre sí para formar un grupo divalente y este grupo divalente forma un anillo con los átomos de oxígeno adyacentes. Los ejemplos del grupo divalente formado cuando dos R están unidos entre sí pueden incluir un grupo alquileno que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que opcionalmente tiene sustituyentes como un grupo metileno y un grupo etileno. El grupo alquileno opcionalmente tiene uno o más sustituyentes como se describió anteriormente, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi y un grupo hidrocarburo aromático.

(Diéster de ácido malónico)

Un diéster de ácido malónico para ser utilizado como un compuesto de materia prima en el procedimiento de la presente invención puede ser un ácido malónico libre, pero un diéster del mismo es preferible desde el punto de vista de la facilidad de disponibilidad o la manipulación. En particular, una forma de diéster es ventajosa en el manejo a escala industrial, y en el procedimiento de la presente invención, una representación de un diéster de ácido malónico también incluye un ácido malónico libre.

A continuación, el diéster de ácido malónico utilizada como materia prima del procedimiento de la presente invención y que está representado por la fórmula general (1) descrita anteriormente (en lo sucesivo, referido como el “compuesto de materia prima” en algunos casos) será descrito.

R en la fórmula general (1) puede ser el mismo o diferentes entre sí y representa un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo hidrocarburo aromático que opcionalmente tiene sustituyentes, o un grupo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene sustituyentes, y dos R pueden unirse entre sí para formar un anillo con átomos de oxígeno adyacentes.

Los ejemplos preferidos de R en la fórmula general (1) pueden incluir cada uno independientemente un grupo alquilo C_1 a C_4 que opcionalmente tiene grupo(s) fenilo, los ejemplos más preferidos de los mismos pueden incluir metilo, etilo, propilo, isopropilo, y bencilo, ejemplos incluso más preferidos de los mismos pueden incluir metilo, etilo y bencilo, y ejemplos particularmente preferidos de los mismos pueden incluir metilo y etilo.

Ejemplos específicos del diéster de ácido malónico representado por la fórmula general (1) pueden incluir malonato de dimetilo, malonato de dietilo, malonato de dipropilo, malonato de diisopropilo, malonato de dibutilo, malonato de diisobutilo, malonato de di-sec-butilo, malonato de di-tert-butilo, malonato de dipentilo, malonato de dihexilo, malonato de ciciclopropilo, malonato de ciciclopentilo, malonato de diciclohexilo, malonato de difenilo, malonato de di(4-piridilo) malonato de di(2-piridilo), malonato de etil metilo, malonato de metil propilo, malonato de metil tert-butilo, malonato de etil propilo, malonato de etil tert-butilo, malonato de metil fenilo, malonato de metil (4-piridilo), malonato de metal (2-piridilo), malonato de dibencilo, malonato de bencil metilo, y malonato de bencil etilo.

Ejemplos preferentes del diéster de ácido malónico pueden incluir malonato de dialquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) en el grupo alquilo (por ejemplo, malonato de dimetilo, malonato de dietilo, malonato de dipropilo, malonato de diisopropilo, malonato de dibutilo, malonato de diisobutilo, malonato de di-sec-butilo, malonato de di-tert-butilo, malonato de dipentilo, malonato de dihexilo, malonato de etil metilo, malonato de metil propilo, malonato de metil tert-butilo, malonato de etil propilo, malonato de etil tert-butilo, malonato de dibencilo, malonato de bencil metilo, malonato de bencil etilo), ejemplos más preferentes de los mismos pueden incluir malonato de dimetilo,

malonato de dietilo, malonato de dipropilo, malonato de diisopropilo, malonato de dibutilo, malonato de diisobutilo, malonato de di-sec-butilo, malonato de di-tert-butilo, malonato de metil tert-butilo, malonato de etil tert-butilo, malonato de dibencilo, malonato de bencil metilo, y malonato de bencil etilo, ejemplos aún más preferentes de los mismos pueden incluir malonato de dimetilo, malonato de dietilo, malonato de dipropilo, malonato de diisopropilo, malonato de dibutilo, malonato de di-tert-butilo, malonato de metil tert-butilo, malonato de etil tert-butilo, malonato de dibencilo, malonato de bencil metilo, y malonato de bencil etilo, ejemplos aún más preferentes de los mismos pueden incluir malonato de dimetilo, malonato de dietilo, malonato de dipropilo, y malonato de diisopropilo, y ejemplos particularmente preferentes de los mismos pueden incluir malonato de dimetilo y malonato de dietilo.

El diéster de ácido malónico (compuesto de materia prima) representado por la fórmula general (1) puede ser un compuesto conocido o se puede producir por un método conocido (por ejemplo, esterificación de ácido malónico por un método habitual) a partir de un compuesto conocido.

Incidentemente, el diéster de ácido malónico (compuesto de materia prima) representado por la fórmula general (1) se puede utilizar de forma sencilla o como una mezcla de dos o más clases de diésteres de ácido malónico en una proporción arbitraria.

(Diéster de ácido cetomalónico)

Como se ha descrito anteriormente, el diéster de ácido malónico que se va a utilizar como compuesto de materia prima en el procedimiento de la presente invención no tiene la intención de excluir ácido malónico libre. Por lo tanto, el “diéster de ácido cetomalónico correspondiente” del producto por el procedimiento de la presente invención también incluye ácido cetomalónico libre como el producto que corresponde a ácido malónico libre.

Luego, se describirán el diéster de ácido cetomalónico que se representa por la fórmula general (2) y una sustancia diana que se va a producir por el procedimiento de la presente invención.

R en la fórmula general (2) puede ser igual que o diferente de cada uno y es un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo de hidrocarburo aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s), o un grupo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s), y dos R se pueden unir entre sí para formar un anillo con átomos de oxígeno adyacentes.

Ejemplos preferentes de R en la fórmula general (2) cada uno independientemente puede incluir un grupo alquilo C_1 a C_4 que opcionalmente tiene grupos fenilo, ejemplos más preferentes de los mismos pueden incluir metilo, etilo, propilo, isopropilo, y bencilo, ejemplos aún más preferentes de los mismos pueden incluir metilo, etilo, y bencilo, y ejemplos particularmente preferentes de los mismos pueden incluir metilo y etilo.

Ejemplos específicos del diéster de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2) pueden incluir cetomalonato de dimetilo, cetomalonato de dietilo, cetomalonato de dipropilo, cetomalonato de diisopropilo, cetomalonato de dibutilo, cetomalonato de diisobutilo, cetomalonato de di-sec-butilo, cetomalonato de di-tert-butilo, cetomalonato de dipentilo, cetomalonato de dihexilo, cetomalonato de dicicloropilo, cetomalonato de diciclopentilo, cetomalonato de diciclohexilo, cetomalonato de difenilo, cetomalonato de di(4-piridilo), cetomalonato de di(2-piridilo), cetomalonato de etil metilo, cetomalonato de metil propilo, cetomalonato de metil tert-butilo, cetomalonato de etil propilo, cetomalonato de etil tert-butilo, cetomalonato de metil fenilo, cetomalonato de metil (4-piridilo), cetomalonato de metil (2-piridilo), cetomalonato de dibencilo, cetomalonato de bencil metilo y cetomalonato de bencil etilo.

Ejemplos preferentes del diéster de ácido cetomalónico pueden incluir cetomalonato de dialquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) en el grupo alquilo (por ejemplo, cetomalonato de dimetilo, cetomalonato de dietilo, cetomalonato de dipropilo, cetomalonato de diisopropilo, cetomalonato de dibutilo, cetomalonato de diisobutilo, cetomalonato de di-sec-butilo, cetomalonato de di-tert-butilo, cetomalonato de dipentilo, cetomalonato de dihexilo, cetomalonato de etil metilo, cetomalonato de metil propilo, cetomalonato de metil tert-butilo, cetomalonato de etil propilo, cetomalonato de etil tert-butilo, cetomalonato de dibencilo, cetomalonato de bencil metilo, cetomalonato de bencil etilo), ejemplos más preferentes de los mismos pueden incluir cetomalonato de dimetilo, cetomalonato de dietilo, cetomalonato de dipropilo, cetomalonato de diisopropilo, cetomalonato de dibutilo, cetomalonato de diisobutilo, cetomalonato de di-sec-butilo, cetomalonato de di-tert-butilo, cetomalonato de metil tert-butilo, cetomalonato de etil tert-butilo, cetomalonato de dibencilo, cetomalonato de bencil metilo, y cetomalonato de bencil etilo, ejemplos aún más preferentes de los mismos pueden incluir cetomalonato de dimetilo, cetomalonato de dietilo, cetomalonato de dipropilo, cetomalonato de diisopropilo, cetomalonato de dibutilo, cetomalonato de di-tert-butilo, cetomalonato de metil tert-butilo, cetomalonato de etil tert-butilo, cetomalonato de dibencilo, cetomalonato de bencil metilo, y cetomalonato de bencil etilo, ejemplos aún más preferentes de los mismos pueden incluir cetomalonato de dimetilo, cetomalonato de dietilo, cetomalonato de dipropilo, y cetomalonato de diisopropilo, y ejemplos particularmente preferentes de los mismos pueden incluir cetomalonato de dimetilo y cetomalonato de dietilo.

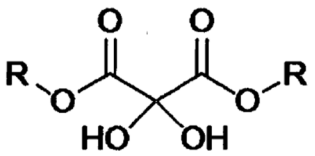
Incidentemente, el diéster de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2) y producido por el procedimiento de la presente invención puede ser una sola sustancia o una mezcla de la misma que tiene una proporción de mezcla arbitraria.

(Hidrato)

Luego, se describirán un hidrato del diéster de ácido cetomalónico que se representa por la fórmula general (2) y una sustancia diana que se va a producir por el procedimiento de la presente invención.

El diéster de ácido cetomalónico que se representa por la fórmula general (2) y se produce por el procedimiento de la presente invención es un compuesto que tiene un grupo ceto entre dos grupos éster, a saber, un compuesto que tiene un grupo aceptor de electrones en la posición adyacente al grupo ceto. Por lo tanto, el diéster de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2) forma un hidrato de un diéster de ácido cetomalónico representado por la siguiente fórmula general (3):

[Fórmula química 5]



(3)

(en la que R es el mismo cómo se describió anteriormente.)

en la presencia de agua. Este hidrato se puede convertir a un diéster de ácido cetomalónico representado por la forma ceto de la fórmula general (2), por ejemplo, al realizar un tratamiento de deshidratación tal como un tratamiento de calentamiento, si es necesario. Dicha reacción reversible es la misma que la naturaleza general de un hidrato tal como hidrato de cloral.

En general, el producto se obtiene en la forma del hidrato de un diéster de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (3) cuando la reacción de la presente invención se conduce en la presencia de agua. Por otra parte, el producto se obtiene generalmente en la forma del diéster de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2) cuando la reacción de la presente invención se conduce bajo condición anhidra.

Adicionalmente, en un caso en el que se desea que la reacción de la presente invención se conduce en la presencia de agua y se aísla el producto en la forma de un diéster de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2), el producto se puede obtener fácilmente en la forma del diéster de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2) al realizar específicamente, por ejemplo, un tratamiento de deshidratación tal como la deshidratación azeotrópica con tolueno en tratamiento posterior después de la reacción.

En otras palabras, en el procedimiento de la presente invención, la forma del producto que se va a aislar se puede configurar en la forma deseada entre la forma del diéster de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2) o la forma del hidrato de un diéster de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (3) al seleccionar de forma apropiada el disolvente de reacción o el procedimiento del tratamiento posterior después de la reacción.

(Compuesto de ácido cloroso)

Posteriormente, se describirá el compuesto de ácido cloroso que se va a utilizar en el procedimiento de la presente invención.

En el procedimiento de la presente invención, se utilizan una clase o dos o más clases de compuesto de ácidos clorosos seleccionados de ácido cloroso o un clorito.

Como el clorito, se pueden presentar una sal que se forma de un ion de clorito y un catión.

Como el catión, se pueden ejemplificar un catión metálico o un catión de onio.

Ejemplos del catión metálico pueden incluir un ion de metal alcalino tal como un ion de litio, un ion de sodio, un ion de potasio y un ion de cesio; un ion de metal alcalinotérreo tal como un ion de magnesio, un ion de calcio y un ion de bario; un ion de metal de tierra tal como un ion de aluminio; un ion de grupo zinc tal como un ion zinc; y un ion de metal de transición tal como un ion de cobre, un ion de plata, un ion de níquel, un ion de manganeso y un ion de hierro.

Ejemplos del catión onio pueden incluir un ion de amonio (NH_4^+); un ion de amonio cuaternario que tiene un grupo alquilo C_1 a C_8 de cadena lineal o ramificada o un grupo fenilo, tal como un ion de tetrametilamonio, un ion de tetrabutilamonio, un ion de tetraoctilamonio, un ion trimetilbutilamonio, un ion de trimetiloctilamonio, un ion de tributilmetilamonio, un ion trioctilmetilamonio; y un ion de fosfonio cuaternario que tiene un grupo alquilo C_1 a C_8 de cadena lineal o de cadena ramificada o un grupo fenilo, tal como un ion de tetrametilfosfonio, un ion de tetrabutilfosfonio, y un ion de tetrafenilfosfonio.

Adicionalmente, también se puede ejemplificar una sal de ácido cloroso con una amina (sal de amina) como el clorito.

Ejemplos de la amina para formar la sal pueden incluir metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, propilamina, dipropilamina, tripropilamina, butilamina, dibutilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, hidrazina, metilhidrazina, piridina, 2-metilpiridina, 3-metilpiridina, 4-metilpiridina, 2,4-dimetilpiridina, quinolina, anilina y N,N-dietilanilina.

Estos cloritos pueden ser un anhidrato o un hidrato.

Estos cloritos pueden ser una sola sal o una sal doble.

Ejemplos específicos del compuesto de ácido cloroso pueden incluir ácido cloroso; una sal de metal alcalino de ácido cloroso que incluye clorito de litio, clorito de sodio, trihidrato de clorito de sodio y clorito de potasio; una sal de metal alcalinotérreo de ácido cloroso que incluye clorito de magnesio, trihidrato de clorito de magnesio, clorito de calcio, trihidrato de clorito de calcio, clorito de bario y dihidrato de clorito de bario; una sal de metal de tierra de ácido cloroso tal como clorito de aluminio; una sal del grupo zinc de ácido cloroso tal como dihidrato de clorito de zinc; una sal de metal de transición de ácido cloroso tal como clorito de cobre (II), clorito de cobre (III), clorito de plata, dihidrato de clorito de níquel y clorito de manganeso; clorito de amonio; una sal de amonio cuaternario de ácido cloroso tal como clorito de tetrametilamonio; una sal de fosfonio cuaternario de ácido cloroso tal como clorito de (2,4-dinitrofenil)trietilfosfonio; una sal de amina de ácido cloroso tal como clorito de metilamina, clorito de tripropilamina, clorito de hidrazina, clorito de piridina, clorito de 4-metilpiridina, clorito de 2,4-dimetilpiridina y clorito de quinolina; y una sal doble como $KClO_2 \cdot NaClO_2$, $Cu(ClO_2)_2 \cdot 2KClO_2 \cdot 2H_2O$, $Cu(ClO_2)_2 \cdot Mg(ClO_2)_2 \cdot 8H_2O$, y $Cu(ClO_2)_2 \cdot Ba(ClO_2)_2 \cdot 4H_2O$.

Estos compuestos de ácido cloroso son compuestos conocidos.

Estos compuestos de ácido cloroso se pueden utilizar solos o como una mezcla de dos o más clases de los mismos en una proporción arbitraria.

Desde el punto de vista de la conveniencia de disponibilidad y manejo, la reactividad, como el compuesto de ácido cloroso, es preferente un clorito, una sal de metal alcalino de ácido cloroso o una sal de metal alcalinotérreo de ácido cloroso es más preferente, una sal de metal alcalino de ácido cloroso es aún más preferente, el clorito de sodio o clorito de potasio es aún más preferente, y es aún más preferente utilizar clorito de sodio.

Se pueden utilizar estos compuestos de ácido cloroso en cualquier forma, tal como un líquido o sólido, que consiste solo en un compuesto de ácido cloroso, o una solución acuosa de un compuesto de ácido cloroso, o una solución de un compuesto de ácido cloroso con un solvente que no sea agua. Como disolvente distinto del agua, se pueden ejemplificar los disolventes que se pueden utilizar en el procedimiento de la presente invención y se describirán más adelante.

Desde el punto de vista de conveniencia de la disponibilidad o manejo, y reactividad, es preferente suministrar el compuesto de ácido cloroso como una solución acuosa. La concentración del compuesto de ácido cloroso en el caso de una solución acuosa no se limita particularmente, pero ejemplos de los mismos pueden incluir rangos de desde 5 % en masa hasta 80 % en masa, desde 5 % en masa hasta 60 % en masa, desde 5 % en masa hasta 50 % en masa, desde 5 % en masa hasta 40 % en masa, desde 5 % en masa hasta 30 % en masa, y desde 5 % en masa hasta 25 % en masa, preferentemente desde 10 % en masa hasta 80 % en masa, desde 10 % en masa hasta 60 % en masa, desde 10 % en masa hasta 50 % en masa, desde 10 % en masa hasta 40 % en masa, desde 10 % en masa hasta 30 % en masa, desde 10 % en masa hasta 25 % en masa, y desde 10 % en masa hasta 20 % en masa.

En la reacción de la presente invención, la reacción procede incluso cuando la relación molar del compuesto de ácido cloroso utilizado es cualquier relación molar con respecto al compuesto de materia prima representado por la fórmula general (1), pero cuando el compuesto de materia prima es un compuesto representado por la fórmula general (1), ejemplos de la relación molar del compuesto de ácido cloroso por 1 mol del compuesto de materia prima puede incluir usualmente rangos de desde 1,0 hasta 15,0 moles, desde 1,0 hasta 10,0 moles, y desde 1,0 hasta 5,0 moles, preferentemente desde 1,2 hasta 15,0 moles, desde 1,2 hasta 10,0 moles, y desde 1,2 hasta 5,0 moles, más preferentemente desde 1,5 hasta 15,0 moles, desde 1,5 hasta 10,0 moles, y desde 1,5 hasta 5,0 moles, y incluso más preferentemente desde 1,5 hasta 3,5 moles.

(Compuesto de ácido carboxílico)

Es preferente realizar el procedimiento de la presente invención en la presencia de un compuesto de ácido carboxílico.

Posteriormente, se describirá el compuesto de ácido carboxílico en la presente invención.

Es preferente que el procedimiento de la presente invención se realiza en la presencia de una clase o dos o más clases de compuestos de ácido carboxílico seleccionados desde el grupo que consiste en un ácido carboxílico, un carboxilato, y un anhídrido carboxílico como un ácido.

Ejemplos particularmente preferentes del compuesto de ácido carboxílico en el procedimiento de la presente invención pueden incluir un ácido carboxílico. Ejemplos del ácido carboxílico en el procedimiento de la presente invención puede incluir un ácido carboxílico orgánico tal como un ácido carboxílico alifático, un ácido carboxílico alicíclico, un ácido carboxílico aromático, y un ácido carboxílico heterocíclico. Ejemplos preferentes del ácido carboxílico pueden incluir un ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula general (4).

R^1-COOH (4)

(en la que, R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo cíclico opcionalmente sustituido, o un grupo fenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), o un grupo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s).)

R^1 en la fórmula general (4) representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_1 a C_6 de cadena lineal o de cadena ramificada tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo (el grupo alquilo de cadena lineal o ramificada opcionalmente tiene sustituyente(s), por ejemplo, un grupo alquilo C_1 a C_6 de cadena lineal o de cadena ramificada tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo; un grupo alquilo C_3 a C_6 cíclico tal como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o cadena ramificada tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi; un grupo arilo tal como un grupo fenilo; o un grupo heteroarilo tal como un grupo piridilo, un grupo furilo); un grupo alquilo C_3 a C_6 cíclico tal como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo (el grupo alquilo cíclico opcionalmente tiene sustituyente(s), por ejemplo, un grupo alquilo C_1 a C_6 de cadena lineal o de cadena ramificada tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo; un grupo alquilo C_3 a C_6 cíclico tal como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o cadena ramificada tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi; un grupo arilo tal como un grupo fenilo; o un grupo heteroarilo tal como un grupo piridilo, un grupo furilo); un grupo fenilo (el grupo fenilo opcionalmente tiene sustituyente(s), por ejemplo, un grupo alquilo C_1 a C_6 de cadena lineal o de cadena ramificada tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo; un grupo alquilo C_3 a C_6 cíclico tal como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o cadena ramificada tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi; un átomo de halógeno tal como átomo de bromo, átomo de cloro, átomo de flúor, átomo de yodo; un grupo arilo tal como un grupo fenilo; un grupo heteroarilo tal como un grupo piridilo, un grupo furilo); o un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros que tiene desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, y un átomo de azufre, tal como un grupo piridilo, un grupo furanilo (el grupo heteroarilo opcionalmente tiene sustituyente(s), por ejemplo, un grupo alquilo C_1 a C_6 de cadena lineal o de cadena ramificada tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo; un grupo alquilo C_3 a C_6 cíclico tal como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o cadena ramificada tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, o un grupo isopropoxi; un átomo de halógeno tal como átomo de bromo, átomo de cloro, átomo de flúor, átomo de yodo; un grupo arilo tal como un grupo fenilo; o un grupo heteroarilo tal como un grupo piridilo, un grupo furilo).

Ejemplos del carboxilato en el procedimiento de la presente invención pueden incluir una sal del compuesto de ácido carboxílico representado por la fórmula general (4) descrita anteriormente. Ejemplos del átomo metálico en el ion metálico para formar la sal pueden incluir un átomo de metal alcalino tal como un átomo de litio, un átomo de sodio, un átomo de potasio; un átomo de metal alcalinotérreo tal como un átomo de magnesio, un átomo de calcio, un átomo de bario; un átomo de metal de tierra tal como un átomo de aluminio; un átomo de grupo zinc tal como un átomo de zinc; y un átomo de metal de transición tal como un átomo de cobre, un átomo de plata, un átomo de níquel, un átomo de plomo, un átomo de manganeso y un átomo de hierro.

Adicionalmente, ejemplos del catión onio para formar la sal pueden incluir un ion de amonio (NH_4^+);y un ion de amonio cuaternario que tiene un grupo alquilo C_1 a C_8 de cadena lineal o ramificada o un grupo fenilo, tal como un ion de tetrametilamonio, un ion de tetrabutilamonio, un ion de tetraoctilamonio, un ion de trimetilbutilamonio, un ion de trimetiloctilamonio, un ion de tributilmetilamonio, un ion de trioctilmetilamonio; y un ion de fosfonio cuaternario que tiene un grupo alquilo C_1 a C_8 de cadena lineal o ramificada o un grupo fenilo, tal como un ion de tetrametilfosfonio, un ion de tetrabutilfosfonio, y un ion de tetrafenilfosfonio.

Adicionalmente, como el carboxilato, también se puede ejemplificar una sal de un ácido carboxílico con una amina (una sal de amina de ácido carboxílico).

Ejemplos de la amina para formar el carboxilato pueden incluir metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, propilamina, dipropilamina, tripropilamina, butilamina, dibutilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina, quinolina, isoquinolina, anilina, y N,N-dietilanilina.

Ejemplos del anhídrido carboxílico en el procedimiento de la presente invención pueden incluir un anhídrido de los compuestos de ácido carboxílico representados por la fórmula general (4) descrita anteriormente. El anhídrido carboxílico se puede formar de solo el mismo ácido carboxílico, o puede ser un anhídrido carboxílico formado de diferentes ácidos carboxílicos. Es preferente que dicho anhídrido carboxílico se convierta en un ácido carboxílico libre en agua o un sistema de disolvente que contiene agua.

Ejemplos específicos de una clase o dos o más clases de compuestos de ácido carboxílico seleccionados desde el grupo que consiste en un ácido carboxílico, un carboxilato, y un anhídrido carboxílico en el procedimiento de la presente invención pueden incluir un ácido carboxílico tal como ácido acético, ácido propiónico; una sal de metal alcalino de un ácido carboxílico tal como acetato de sodio, propionato de sodio, acetato de potasio, propionato de potasio; una sal de metal alcalinotérreo de un ácido carboxílico tal como acetato de magnesio, propionato de magnesio, acetato de calcio, propionato de calcio; una sal de amonio cuaternario de un ácido carboxílico tal como acetato de amonio, propionato de amonio, acetato de tetrabutilamonio; una sal de fosfonio cuaternario de un ácido carboxílico tal como acetato de tetrabutilfosfonio; una sal de amina de un ácido carboxílico tal como acetato de trietilamina, acetato de piridina; y un anhídrido carboxílico tal como anhídrido acético, anhídrido propiónico.

El compuesto de ácido carboxílico seleccionado del grupo que consiste en un ácido carboxílico, un carboxilato, y un anhídrido carboxílico en el procedimiento de la presente invención se puede utilizar individualmente, o se pueden utilizar dos o más compuestos arbitrarios diferentes de ácido carboxílico en combinación en una proporción arbitraria.

Cuando el compuesto de ácido carboxílico se utiliza de forma única, se puede ejemplificar un ácido carboxílico o un anhídrido carboxílico según se prefiera, se puede ejemplificar un ácido carboxílico según más se prefiera, se puede ejemplificar un ácido carboxílico alifático tal como ácido acético, o un anhídrido carboxílico alifático tal como anhídrido acético, incluso más se prefiera, y se puede ejemplificar un ácido carboxílico alifático tal como ácido acético, según se prefiera particularmente.

Cuando se utilizan dos o más clases de compuestos de ácido carboxílico diferentes en combinación, una combinación de un ácido carboxílico con un carboxilato se puede ejemplificar como una combinación preferente de compuestos de ácido carboxílico, una combinación de un ácido carboxílico con una sal de metal alcalino de un ácido carboxílico se puede ejemplificar según una combinación más preferente, y una combinación de un ácido carboxílico alifático con una sal del mismo como una combinación de ácido acético con acetato de sodio, una combinación de ácido acético con acetato de potasio, se puede ejemplificar según una combinación aún más preferente.

Ejemplos preferentes específicos del compuesto de ácido carboxílico en la reacción de la presente invención pueden incluir solo ácido acético, solo ácido propiónico, solo anhídrido acético, una combinación de ácido acético con acetato de sodio, una combinación de ácido acético con acetato de potasio, ejemplos más preferentes de los mismos pueden incluir solo ácido acético, una combinación de ácido acético con acetato de sodio, o una combinación de ácido acético con acetato de potasio, ejemplos aún más preferentes de los mismos pueden incluir solo ácido acético o una combinación de ácido acético con acetato de sodio, y ejemplos particularmente preferentes de los mismos pueden incluir solo ácido acético.

La cantidad del compuesto de ácido carboxílico utilizada en el procedimiento de la presente invención puede ser cualquiera siempre que sea una cantidad en la cual procede suficientemente la reacción, pero ejemplos de la cantidad por 1 mol del diéster de ácido malónico representado por la fórmula general (1) pueden incluir rangos de desde 0,01 hasta 50 moles, desde 0,1 hasta 50 moles, y desde 0,4 hasta 50 moles, preferentemente desde 0,01 a 10 moles, desde 0,1 hasta 10 moles, y desde 0,4 hasta 10 moles, más preferentemente desde 0,01 a 5 moles, desde 0,1 hasta 5 moles, y desde 0,4 hasta 5 moles, e incluso más preferentemente desde 0,01 a 2 moles, desde 0,1 hasta 2 moles, y desde 0,4 hasta 2 moles, pero un ácido carboxílico también puede servir como un disolvente que se describirá a continuación al utilizarse en una gran cantidad en exceso en el caso de utilizar un ácido carboxílico como el compuesto de ácido carboxílico.

(Disolvente)

Se puede llevar a cabo el procedimiento de la presente invención en la ausencia de un disolvente, pero también se puede llevar a cabo en la presencia de un disolvente.

Como el disolvente en el procedimiento de la presente invención, por ejemplo se puede llevar a cabo el procedimiento en un medio acuoso. El procedimiento se puede realizar suficientemente incluso con solo el medio acuoso derivado de la solución acuosa del compuesto de ácido cloroso en el caso de utilizar el compuesto de ácido cloroso descrito anteriormente como una solución acuosa. Adicionalmente, también se puede realizar al utilizar otro disolvente diferente de agua.

Ejemplos del disolvente diferente de agua utilizado en la reacción de la presente invención pueden incluir un ácido carboxílico (por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, y preferentemente ácido acético); un anhídrido de ácido (por ejemplo, anhídrido acético, anhídrido propiónico, y preferentemente anhídrido acético); un nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo, preferentemente acetonitrilo); un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, tert-butanol, etilenglicol, y preferentemente metanol); un éster de ácido carboxílico (por

ejemplo, éster de ácido acético, específicamente, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo, y preferentemente acetato de etilo); un éster de ácido carbónico (por ejemplo, carbonato de etileno, carbonato de propileno); una cetona (por ejemplo, acetona, etil metil cetona, isopropil metil cetona, isobutil metil cetona (MIBK), ciclohexanona, y preferentemente, acetona y isobutil metil cetona); una amida (por ejemplo, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dietilformamida, N,N-dimetilacetamida (DMAc), N-metilpirrolidona (NMP), preferentemente, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y N-metilpirrolidona, y más preferentemente N,N-dimetilformamida); una alquilureaa (por ejemplo, tetrametilurea, N,N'-dimetilimidazolidinona (DMI) y preferentemente N,N'-dimetilimidazolidinona); una amida de ácido fosfórico (por ejemplo, triamida hexametilfosfórica (HMPA)); un sulfóxido (por ejemplo, sulfóxido de dimetilo); una sulfona (sulfolano, dimetil sulfona); un éter (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter de dietilo, éter de dipropilo, éter de diisopropilo, éter de dibutilo, éter de di-tert-butilo, éter de difenilo, éter de ciclopentil metilo (CPME), éter de metil tert-butilo, 1,2-dimetoxietano (DME), diglima, y preferentemente tetrahidrofurano); un hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etilbenceno, cumeno, trimetilbenceno, y preferentemente tolueno y xileno); un hidrocarburo aromático halogenado (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno, triclorobenceno, y preferentemente clorobenceno); un hidrocarburo alifático (por ejemplo, pentano, hexano, octano, decano, dodecano, isododecano, hexadecano, isohexadecano, ciclohexano, etilciclohexano, metildecalina, dimetildecalina); un hidrocarburo alifático halogenado (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, y preferentemente diclorometano). Estos disolventes se pueden utilizar de forma sencilla o como un disolvente mezclado que tiene una proporción de mezcla arbitraria.

Según el disolvente que se va a utilizar en la reacción de la presente invención, es preferente utilizar un disolvente polar desde el punto de vista de la afinidad, la reactividad entre el compuesto de materia prima y el compuesto de ácido cloroso.

El disolvente polar puede incluir preferentemente agua, un ácido carboxílico, un nitrilo, una cetona, un alcohol, un éster, un éster de ácido carbónico, un anhídrido de ácido, una amida, un sulfóxido, una sulfona, o un disolvente mezclado de los mismos, más preferentemente agua, un ácido carboxílico, un nitrilo, una amida, una sulfona, o un disolvente mezclado de los mismos, adicionalmente más preferentemente agua, un ácido carboxílico, un nitrilo, una amida, o un disolvente mezclado de los mismos, incluso más preferentemente agua, un nitrilo, una amida, o un disolvente mezclado de los mismos, y particularmente preferentemente agua, una amida, o un disolvente mezclado de los mismos.

El disolvente polar se refiere en la presente memoria a un disolvente que tiene una constante dieléctrica relativa de 5 o más. En la presente memoria, la constante dieléctrica relativa es el valor descrito en el "Chemical Handbook" (Basic), editado por la Sociedad Química de Japón, quinta edición revisada, págs. 1-770 a 777, Maruzen, 2004. Como disolvente para ser utilizado en el procedimiento de la presente invención, es preferente un disolvente polar que tenga una constante dieléctrica relativa de 5 o más, es preferente un disolvente polar que tenga una constante dieléctrica relativa de 7 o más, un disolvente polar que tenga una constante dieléctrica relativa de 17 o más es aún más preferente, y un disolvente polar que tenga una constante dieléctrica relativa de 20 o más es particularmente preferente.

Ejemplos específicos del disolvente polar pueden incluir una clase o dos o más clases de disolventes polares seleccionados del grupo que consiste en agua, ácido acético, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, y sulfóxido de dimetilo; preferentemente una clase o dos o más clases de disolventes polares seleccionados del grupo que consiste en agua, ácido acético, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y N-metilpirrolidona; más preferentemente una clase o dos o más clases de disolventes polares seleccionados del grupo que consiste en agua, ácido acético, acetonitrilo, y N,N-dimetilformamida; incluso más preferentemente una clase o dos o más clases de disolventes polares seleccionados del grupo que consiste en agua, acetonitrilo, y N,N-dimetilformamida; incluso más preferentemente una clase o dos tipos de disolventes polares seleccionados del grupo que consiste en agua y N,N-dimetilformamida; y particularmente preferentemente agua o un sistema de disolvente que contiene agua. Es preferente el agua ya que es conveniente y económico.

Es preferente conducir la reacción de la presente invención en la presencia de medio acuoso dado que es posible establecer la forma del producto que se va a aislar en una forma deseada entre la forma del diéster de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2) o la forma del hidrato de un diéster de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (3) al seleccionar de forma apropiada el procedimiento del tratamiento posterior después de la reacción.

La cantidad del disolvente en la reacción de la presente invención puede ser cualquier cantidad siempre que la fluidez del sistema de reacción puede ser suficientemente asegurada, pero desde el punto de vista de la reactividad, la supresión de un subproducto, y la eficiencia económica, ejemplos de la cantidad por 1 mol del compuesto de materia prima representado por la fórmula general (1) pueden incluir rangos de desde 0,01 hasta 10 L, preferentemente desde 0,05 hasta 5 L, más preferentemente desde 0,2 hasta 3 L, y incluso más preferentemente desde 0,5 hasta 2 L.

(Reactor de flujo)

El reactor se clasifica ampliamente en el tipo discontinuo y tipo continuo, y el reactor continuo es un reactor para llevar a cabo continuamente el suministro de materias primas, la reacción, y la recuperación de la mezcla de reacción al mismo tiempo. Un ejemplo del reactor continuo es un reactor de flujo. El reactor de flujo es un reactor capaz de suministrar continuamente las materias primas, permitiendo que la reacción ocurra continuamente y recuperando continuamente la mezcla de reacción. El reactor de flujo se clasifica en términos generales en el reactor de flujo tubular (que incluye un reactor de flujo de tipo tubo) y el reactor de flujo de tipo recipiente, y ambos se pueden utilizar para una reacción continua.

El reactor de flujo de la presente invención puede estar provisto con un medio de control de temperatura para controlar la temperatura del reactor de flujo, y por ejemplo, puede estar provisto de una unidad de control de temperatura para el calentamiento y/o refrigeración. La unidad de control de temperatura puede ser cualquiera adecuada, y los ejemplos de la unidad de control de temperatura pueden incluir un baño y una envoltura y preferentemente incluyen un baño. El modo de baño puede ser cualquier modo adecuado y, por ejemplo, puede ser un “tipo de retención”, un “tipo fluidizado (tipo de circulación)”, un “tipo abierto” o un “tipo cerrado”. Adicionalmente, el material del reactor de flujo no está particularmente limitado siempre que no esté dañado por las materias primas y los disolventes, y los ejemplos de los mismos pueden incluir un metal (titanio, níquel, acero inoxidable y varias aleaciones tal como Hastelloy C), una resina (resina de flúor), vidrio (silicio y cuarzo) y porcelana (cordierita y cerámica).

Se utiliza un reactor de flujo tubular en la presente invención como reactor de flujo, aunque la reacción continua de la presente invención no excluye un aspecto ejecutado en el reactor de flujo de tipo recipiente. El reactor de flujo tubular de la presente invención puede ser el que puede hacer circular continuamente una mezcla líquida o una mezcla gas-líquido, y la forma transversal del tubo puede ser cualquiera de forma circular, cuadrada, poligonal, elíptica, o puede ser una combinación de estas formas. Adicionalmente, el material del tubo no está particularmente limitado siempre y cuando no esté dañado por las materias primas y los disolventes, y ejemplos de los mismos pueden incluir un metal (titanio, níquel, acero inoxidable y varias aleaciones como Hastelloy C), es preferente una resina (resina de flúor), vidrio (silicio y cuarzo), porcelana (cordierita y cerámica) y un tubo elaborado de metal que exhibe una excelente resistencia a la presión. El reactor de flujo tubular de la presente invención también puede estar provisto con un medio de control de temperatura para controlar la temperatura y, por ejemplo, puede estar provisto de una unidad de control de temperatura para calentamiento y/o refrigeración. La unidad de control de temperatura puede ser cualquiera adecuada, y los ejemplos de la unidad de control de temperatura pueden incluir un baño, una chaqueta, y preferentemente incluyen un baño. El modo de baño puede ser cualquier modo adecuado y, por ejemplo, puede ser un “tipo de retención”, un “tipo fluidizado (tipo de circulación)”, un “tipo abierto” o un “tipo cerrado”. El control de la temperatura en el aparato de reacción es fácil cuando se utiliza un aparato de reacción de flujo provisto con un medio de control de temperatura, y por lo tanto es posible realizar de forma más segura la reacción o el tratamiento. Como dicho aparato de reacción de flujo, es posible utilizar un aparato de reacción tal como un tipo espiral, un tipo de cubierta y tubo, y un tipo de intercambiador de calor de placas.

El estilo de disposición del tubo del reactor de flujo tubular de la presente invención no está particularmente limitado y, por ejemplo, el tubo puede estar dispuesto en una forma recta, una forma curva o una forma en espiral. Se puede ejemplificar preferentemente un reactor tubular en el que el tubo está dispuesto en una forma en espiral. Adicionalmente, el tubo puede ser uno o un tubo agrupado preparado al agrupar de forma regular o irregular dos o más tubos a intervalos apropiados. En la presente memoria descriptiva, la descripción se dará sobre la base del reactor de flujo tubular que tiene un tubo por conveniencia, pero también es posible utilizar un reactor de flujo tubular con tubos agrupados preparados al agrupar regular o irregularmente una pluralidad de tubos de dos o más a intervalos apropiados de acuerdo con la descripción de la presente memoria descriptiva en un caso en el que se desea un aumento en la eficiencia de producción.

Adicionalmente, el reactor de flujo tubular de la presente invención puede tener un mezclador si es necesario. El mezclador no está particularmente limitado siempre que tenga una función que pueda mezclar continuamente dos o más tipos de fluidos, como gas y líquido o líquido y líquido, y ejemplos de los mismos pueden incluir un mezclador en forma de Y, un mezclador en forma de T, un mezclador en forma de cruz y un mezclador tipo tubería (mezclador de línea que incluye un mezclador estático). Como aspecto preferente de la presente invención, se ejemplifica un procedimiento en el que todos los compuestos de materia prima se mezclan en el mezclador antes de ser suministrados al reactor de flujo y la mezcla se suministra al reactor de flujo, y por lo tanto no se requiere utilizar un reactor de flujo que incluye un mezclador en el mismo, excepto el aspecto de un caso especial.

El diámetro equivalente del tubo del reactor tubular de la presente invención no está particularmente limitado siempre y cuando el tubo tenga un tamaño suficiente a la mezcla de líquido continuamente circular o una mezcla gas-líquido, y es preferentemente 0,5 mm o más dado que se produce un subproducto gaseoso en la reacción química de la presente invención en algunos casos y también en términos de la eficiencia de producción. Adicionalmente, un tubo que tiene un diámetro equivalente significativamente grande no es preferente ya que se produce un subproducto explosivo en la reacción química de la presente invención en algunos casos. El diámetro equivalente preferente es desde 0,5 mm hasta 50 mm, desde 0,5 mm hasta 30 mm, y desde 0,5 mm hasta 10 mm, y el diámetro equivalente más preferente es desde 1 mm hasta 50 mm, desde 1 mm hasta 30 mm, desde 1 mm hasta 10 mm, y desde 3 mm hasta 10 mm más o menos.

El “diámetro equivalente (De)” en la presente invención es un valor definido por la siguiente ecuación.

$$De = 4 \cdot Af/Wp$$

(en la que Af denota el área de la sección transversal de la ruta del flujo y Wp denota la longitud del perímetro humedecido). Por ejemplo, el diámetro equivalente de un tubo de forma circular con un radio r es el siguiente.

$$De = 4 \cdot \pi r^2/2\pi r$$

$$= 2r$$

La longitud del tubo de la una o de dos o más reactores de flujo tubulares de la presente invención está en el intervalo en el que la temperatura de los compuestos materia prima puede ser elevada y una reacción suficiente se puede realizar o el intervalo en el que se puede realizar un tratamiento deseado y diseñarlo adecuadamente en equilibrio con el diámetro equivalente del tubo. La longitud se establece en el intervalo desde 9 m hasta 50 m, preferentemente desde 9 m hasta 30 m, y más preferentemente desde 9 m hasta 20 m, por ejemplo, en un caso en el que se utilice un tubo que tiene un diámetro equivalente de aproximadamente desde 1 mm hasta 6 mm. También, es posible establecer adecuadamente la longitud en el intervalo desde 9 m hasta 40 m, por ejemplo, en un caso en el que se utiliza un tubo que tiene un diámetro equivalente de aproximadamente desde 6 mm hasta 10 mm.

Se requiere ejecutar la reacción a una temperatura alta con el fin de realizar de manera eficiente el procedimiento de la presente invención, y por lo tanto se requiere para elevar la temperatura, y en general se requiere la longitud del tubo para tomar un equilibrio con se considera el caudal en un caso en el que se utiliza un tubo que tiene un diámetro equivalente de aproximadamente desde 1 mm hasta 6 mm o desde 6 mm hasta 10 mm.

El caudal en el reactor de flujo de la presente invención, preferentemente el reactor de flujo tubular, es generalmente 0,5 m/min o más, preferentemente 1.0 m/min o más, más preferentemente 5 m/min o más, incluso más preferentemente desde 5 m/min hasta 50 m/min, y particularmente preferentemente desde 10 m/min hasta 40 m/min más o menos, aunque depende del diámetro equivalente del tubo.

(Aparato de reacción)

El aparato de reacción de la presente invención se ilustra en las Figuras 1 a 5 para la descripción.

La Figura 1 representa el ejemplo más típico del aparato de reacción de la presente invención.

Se suministran tres clases de compuestos de materia prima a través de las entradas 1 a 3 de materia prima, respectivamente. En el ejemplo de las Figuras 1 a 5, el aparato de reacción se ilustra de tal manera que cada uno de las tres clases de compuestos de materia prima se suministra a través de una entrada separada, pero no necesariamente se requiere suministrar las tres clases por separado y también es posible suministrar una mezcla preparada al mezclar dos clases de estas de antemano.

En el ejemplo de la Figura 1, un diéster de ácido malónico, un compuesto de ácido carboxílico y un compuesto de ácido cloroso se suministran al mezclador 11 a través de las entradas 1 a 3, respectivamente, y luego se mezclan. El orden de mezcla no está particularmente limitado, y es posible que el compuesto de ácido carboxílico y el compuesto de ácido cloroso se mezclen y posteriormente el diéster de ácido malónico se mezcle con esta mezcla, o también es posible que el diéster de ácido malónico y el compuesto de ácido carboxílico se mezcla y posteriormente el compuesto de ácido cloroso se mezcla con esta mezcla. Como aspecto más preferente, también es posible que el diéster de ácido malónico y el compuesto de ácido carboxílico se mezclen de antemano, y esta mezcla se suministra a través de la entrada 1 y una solución acuosa del compuesto de ácido cloroso a través de la entrada 2 y se mezclan juntos. En este caso, no se utiliza la entrada 3.

El diéster de ácido malónico, el compuesto de ácido carboxílico y el compuesto de ácido cloroso se pueden mezclar en la relación molar descrita anteriormente. Por ejemplo, la relación molar de estos se puede seleccionar en el intervalo de 1 mol: 0,01 a 50 mol: 1 a 15 mol.

Este proceso de mezcla es el mismo en las Figuras 2 a 5 a continuación.

La mezcla mezclada en el mezclador 11 se suministra al reactor 12 de flujo tubular y se somete a la reacción. La mezcla de reacción después de la reacción se recupera a través de la salida 4.

El reactor 12 de flujo tubular se puede separar conceptualmente en la parte de elevación de temperatura y la parte de reacción. Como la parte de elevación de temperatura, se requiere que la longitud del tubo sea 2 m o más, preferentemente 3 m o más, y más preferentemente 5 m o más aunque es dependiente del diámetro equivalente del tubo o caudal. Mientras que, la parte de elevación de temperatura no sería necesaria en un caso en el que la temperatura de los compuestos de materia prima se eleva lo suficiente antes que se introduzcan los compuestos de materia prima en el reactor de flujo tubular. Más específicamente, la longitud de la parte de elevación de temperatura

requerida para elevar la temperatura es, por ejemplo, aproximadamente desde 2 m hasta 10 m, preferentemente desde 3 m hasta 7 m, y más preferentemente desde 3 m hasta 5 m más o menos. Como la parte de reacción, se requiere que la longitud del tubo sea 1 m o más, 2 m o más, 3 m o más, 5 m o más, o 10 m o más aunque es dependiente del diámetro equivalente del tubo o caudal. Más específicamente, la longitud de la parte de reacción requerida para la reacción es, por ejemplo, aproximadamente desde 3 m hasta 20 m, desde 3 m hasta 15 m, y desde 3 m hasta 10 m, o aproximadamente desde 4 m hasta 20 m, desde 4 m hasta 15 m, y desde 4 m hasta 10 m más o menos.

El diámetro equivalente del tubo del reactor 12 de flujo tubular es desde 0,5 mm hasta 50 mm, desde 0,5 mm hasta 30 mm, y desde 0,5 mm hasta 10 mm, y preferentemente desde 1 mm hasta 50 mm, desde 1 mm hasta 30 mm, desde 1 mm hasta 10 mm, y desde 3 mm hasta 10 mm más o menos.

La longitud del tubo del reactor 12 de flujo tubular está en el intervalo de 9 m a 50 m, preferentemente desde 9 m hasta 30 m, y más preferentemente desde 9 m hasta 20 m.

El caudal del reactor 12 de flujo tubular es preferentemente 5 m/min o más, más preferentemente desde 5 m/min hasta 50 m/min, y incluso más preferentemente desde 10 m/min hasta 40 m/min más o menos.

El tiempo de residencia en el reactor 12 de flujo tubular es usualmente 10 segundos o más, preferentemente desde 10 segundos hasta 200 segundos, desde 10 segundos hasta 150 segundos, y desde 10 segundos 120 segundos, más preferentemente desde 15 segundos hasta 200 segundos, desde 15 segundos hasta 150 segundos, y desde 15 segundos hasta 120 segundos más o menos aunque depende del caudal o el tamaño del diámetro equivalente.

Se proporciona el reactor 12 de flujo tubular con una unidad de control de temperatura (por ejemplo, un baño para controlar la temperatura), y la temperatura de la unidad de control de temperatura (por ejemplo, un baño para controlar la temperatura) es 80 °C o mayor, preferentemente desde 80 °C hasta 200 °C, y desde 90 °C hasta 200 °C, más preferentemente desde 80 °C hasta 150 °C y desde 90 °C hasta 150 °C, y incluso más preferentemente desde 100 °C hasta 150 °C y desde 100 °C hasta 140 °C.

La temperatura de la mezcla en el reactor 12 de flujo tubular es, por ejemplo, desde 80 °C hasta 250 °C, y desde 90 °C hasta 250 °C, preferentemente desde 60 °C hasta 200 °C, desde 80 °C hasta 200 °C y desde 90 °C hasta 200 °C, incluso más preferentemente desde 80 °C hasta 170 °C, y desde 90 °C hasta 170 °C, incluso más preferentemente desde 80 °C hasta 160 °C y desde 90 °C hasta 160 °C, incluso más preferentemente desde 80 °C hasta 150 °C, desde 90 °C hasta 150 °C, y desde 100 °C hasta 150 °C, y particularmente preferentemente desde 120 °C hasta 150 °C y desde 130 °C hasta 150 °C. Como un aspecto preferente del control de temperatura, se puede ejemplificar un procedimiento en el que se mide la temperatura de la mezcla en el reactor 12 de flujo tubular y se ajusta la temperatura de la unidad de control de temperatura de tal manera que la temperatura de la mezcla se convierte en la temperatura descrita anteriormente. Adicionalmente, también se puede ejemplificar un procedimiento en el que se mide la temperatura de la mezcla de reacción en la vecindad de la salida del reactor 12 de flujo tubular y se ajusta la temperatura de la unidad de control de temperatura de tal manera que la temperatura de la mezcla se convierte en la temperatura descrita anteriormente.

Adicionalmente, la presión promedio en el reactor 12 de flujo tubular de la presente invención está, por ejemplo, en el intervalo de desde 0,03 MPa hasta 1.0 MPa y desde 0,03 MPa hasta 0,9 MPa, preferentemente desde 0,05 MPa hasta 0,8 MPa, desde 0,05 MPa hasta 0,7 MPa, desde 0,04 MPa hasta 1.0 MPa, desde 0,04 MPa hasta 0,9 MPa, y más preferentemente desde 0,09 MPa hasta 0,3 MPa, desde 0,1 MPa hasta 0,3 MPa, desde 0,04 MPa hasta 0,8 MPa, y desde 0,04 MPa hasta 0,7 MPa.

La Figura 1 representa un ejemplo de un caso en el que hay un reactor de flujo tubular, pero también es posible operar por separado utilizando dos o más reactores de flujo tubular. La Figura 2 representa un ejemplo del caso de utilizar dos reactores 22 y 23 de flujo.

Se suministra la mezcla de los compuestos de materia prima mezclados en el mezclador 21 se suministra al primer reactor 22 de flujo tubular y posteriormente se suministra al segundo reactor 23 de flujo tubular de la misma manera que el caso de la Figura 1. La temperatura de la mezcla se eleva a la temperatura de reacción en el primer reactor 22 de flujo. Posteriormente, la mezcla a temperatura elevada se suministra al reactor 23 de flujo tubular posterior y se somete a la reacción, y se puede recuperar la mezcla de reacción a través de la salida 4.

El primer reactor 22 de flujo es un reactor de flujo para la parte de elevación de temperatura y es un reactor de flujo tubular, y se requiere que la longitud del tubo sea 9 m a 50 m, aunque es dependiente del diámetro equivalente del tubo o caudal.

El reactor 23 de flujo posterior es un reactor de flujo para la parte de reacción y es un reactor de flujo tubular, y se requiere que la longitud del tubo sea 9 m a 50 m.

Las condiciones de reacción tales como la condición de temperatura son las mismas que en el caso de la Figura 1 anterior.

Como una variación de la ruta de reacción ilustrada en la Figura 2, es posible que el orden del mezclador 21 y el primer reactor 22 de flujo se cambien en la ruta de reacción. En otras palabras, es posible que el reactor 22 de flujo eleve la temperatura de cada uno de los compuestos de la materia prima antes de mezclar los compuestos de la materia prima, posteriormente se mezclan los compuestos de materia prima con temperatura elevada y la mezcla se suministra al reactor 23 de flujo para someter los compuestos de materia prima con temperatura elevada a la reacción. Sin embargo, no es un aspecto preferente ya que no solo el aparato es complicado sino que también se calienta individualmente el compuesto de ácido cloroso.

La Figura 3 representa un ejemplo de un caso en el que el aparato ilustrado en la Figura 1 está provisto además de un reactor 33 de flujo para un proceso de envejecimiento. Las operaciones en un mezclador 31 y un reactor 32 de flujo tubular son las mismas que en el caso de la Figura 1 anterior hasta que la mezcla de reacción se suministra al reactor 33 de flujo para el proceso de envejecimiento.

Se presume que la reacción del diéster de ácido malónico con un clorito contiene dos o más pasos, y se requiere calentar a una temperatura alta para procesar el primer paso de la reacción, pero no necesariamente se requiere calentar para La reacción del último paso. Se puede considerar que esto se debe a que la reacción del primer paso es una reacción exotérmica y, por lo tanto, es posible mantener la temperatura de reacción en la mezcla de reacción al utilizar el calor de reacción incluso sin calentamiento externo después de que esta reacción exotérmica haya continuado. En consecuencia, se considera que la eficiencia térmica puede ser favorable y la relación de conversión se puede mejorar aún más al retener la mezcla de reacción a una temperatura baja después de que se completa la reacción a una temperatura alta. Este proceso de conducir la retención a baja temperatura es el proceso de envejecimiento.

El reactor 33 de flujo es preferentemente uno o dos o más reactores de flujo tubular.

El diámetro equivalente del tubo del reactor 33 de flujo tubular puede ser el mismo que el diámetro equivalente del tubo del reactor 32 de flujo tubular pero es preferentemente más pequeño que aquel, y puede ser aproximadamente la mitad del diámetro equivalente del tubo del reactor 32 de flujo tubular.

La longitud del tubo del reactor 33 de flujo tubular es preferentemente desde 3 m hasta 30 m, desde 3 m hasta 15 m, y desde 3 m hasta 10 m más o menos.

El caudal del reactor 33 de flujo tubular es casi el mismo que el caudal del reactor 32 de flujo tubular.

El reactor 33 de flujo tubular no requiere particularmente una unidad de control de temperatura (por ejemplo, un baño para controlar la temperatura) pero se proporciona preferentemente con una unidad de control de temperatura para refrigeración. La unidad de control de temperatura es preferentemente un baño y más preferentemente un baño de refrigeración por agua.

El modo de baño puede ser cualquier modo adecuado en la presente memoria descriptiva y, por ejemplo, puede ser un “tipo de retención”, un “tipo fluidizado (tipo de circulación)”, adicionalmente, un “tipo abierto” o un “tipo cerrado”. En la presente memoria descriptiva, la “refrigeración por agua” significa un procedimiento de refrigeración, por ejemplo, un procedimiento de refrigeración que utiliza un medio de calor tal como un líquido que consiste en un solo componente tal como agua y un alcohol como fluido anticongelante o un líquido mixto tal como una solución acuosa de un alcohol, agua de solución salina y una solución acuosa de cloruro de calcio como fluido anticongelante, y en la presente memoria, los ejemplos del alcohol incluyen etilenglicol y propilenglicol.

La Figura 4 representa un ejemplo de un caso en el que el aparato ilustrado en la Figura 3 está provisto además de un reactor 44 de flujo para un proceso de enfriamiento. Las operaciones en un mezclador 41, un reactor 42 de flujo y un reactor 43 de flujo son las mismas que en el caso de la Figura 3 anterior hasta que la mezcla de reacción se suministre al reactor 44 de flujo para el proceso de enfriamiento rápido.

La reacción deseada se completa con el aparato ilustrado en la Figura 3, pero la mezcla de reacción puede contener los compuestos de materia prima sin reaccionar y una sustancia explosiva de un subproducto. Este proceso de enfriamiento rápido es un proceso para tratar estas sustancias de manera segura.

En otras palabras, este proceso de enfriamiento rápido es un proceso para descomponer el clorito y el dióxido de cloro sin reaccionar de un subproducto. Las fórmulas químicas de la reacción de descomposición presumidas en el caso de utilizar una solución acuosa de Na_2SO_3 y NaOH como líquido de enfriamiento se presentan a continuación.

$$NaClO_2 + 2Na_2SO_3 \rightarrow 2Na_2SO_4 + NaCl$$

$$ClO_2 + NaOH + 3/2Na_2SO_3 \rightarrow 3/2Na_2SO_4 + NaCl + 1/2H_2O + 1/2O_2$$

La descomposición del clorito sin reaccionar y el dióxido de cloro producido en la mezcla de reacción de esta manera permiten realizar el tratamiento de separación y purificación de la mezcla de reacción más fácilmente, así como ejecutar el tratamiento de aguas residuales y, por lo tanto, es posible disminuir la fuga de agua residual al entorno.

El reactor 44 de flujo es preferentemente un reactor de flujo tubular.

El líquido de enfriamiento rápido no está particularmente limitado siempre que contenga una sustancia capaz de descomponer el clorito y el dióxido de cloro sin reaccionar de un subproducto en la mezcla de reacción, y los ejemplos del líquido de enfriamiento rápido preferente puede incluir una solución acuosa de un sulfito y/o un hidróxido de metal alcalino.

El líquido de enfriamiento rápido se suministra al tubo de reactor, por ejemplo, por un tubo en forma de T o un tubo en forma de Y, y se mezclan. El tubo en forma de T o tubo en forma de Y para mezclar se proporciona preferentemente delante del reactor 44 de flujo tubular.

El diámetro equivalente del tubo del reactor 44 de flujo tubular puede ser el mismo que el diámetro equivalente del tubo del reactor 42 de flujo tubular pero es preferentemente más pequeño que aquel, y puede ser aproximadamente la mitad del diámetro equivalente del tubo del reactor 42 de flujo tubular.

La longitud del tubo del reactor 44 de flujo tubular es preferentemente desde 3 m hasta 30 m, desde 3 m hasta 15 m, y desde 3 m hasta 10 m más o menos.

El caudal del reactor 44 de flujo tubular es casi el mismo que el caudal del reactor 42 de flujo tubular.

El reactor 44 de flujo tubular no requiere particularmente una unidad de control de temperatura (por ejemplo, un baño para controlar la temperatura) pero se proporciona preferentemente con una unidad de control de temperatura para refrigeración. La unidad de control de temperatura es preferentemente un baño y más preferentemente un baño de refrigeración por agua.

La Figura 5 representa un ejemplo de un caso en el que el aparato ilustrado en la Figura 4 está provisto además de un dispositivo 55 de separación y purificación para un proceso de separación del producto deseado. Las operaciones en un mezclador 51, un reactor 52 de flujo tubular, un reactor 53 de flujo y un reactor 54 de flujo para el proceso de enfriamiento rápido son los mismos que en el caso de la Figura 4 anterior hasta que la mezcla de reacción se suministra al dispositivo 55 de separación y purificación.

Como un tratamiento con el dispositivo 55 de separación y purificación, se puede utilizar un reactor de tipo discontinuo o también se puede utilizar un reactor de flujo de tipo recipiente.

El producto se obtiene en la forma de un hidrato de diéster de ácido cetomalónico representado por una fórmula general (3) cuando el procedimiento de la presente invención en el que se produce un diéster de ácido cetomalónico correspondiente o un hidrato del mismo utilizando un diéster de ácido malónico, un compuesto de ácido carboxílico, y un compuesto de ácido cloroso como los compuestos de materia prima se realiza en la presencia de medio acuoso, mientras que el producto se obtiene en la forma de un diéster de ácido cetomalónico representado por una fórmula general (2) cuando se realiza bajo una condición no acuosa.

Un aspecto preferente del procedimiento de la presente invención es la reacción en la presencia de medio acuoso, y por lo tanto se obtiene el producto en la forma de un hidrato de diéster de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (3). Con el fin de convertir el hidrato de diéster de ácido cetomalónico obtenido para un diéster de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2), el hidrato de diéster de ácido cetomalónico se somete a, por ejemplo, un tratamiento de deshidratación tal como la deshidratación azeotrópica con tolueno con el fin de deshidratar el hidrato, por lo cual se puede obtener fácilmente un diéster de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2). En otras palabras, la reacción de la presente invención se realiza preferentemente en la presencia de medio acuoso debido a que es posible cambiar la forma del producto aislado a la forma deseada que es cualquiera de la forma de un diéster de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2) o la forma de un hidrato de diéster de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (3) al seleccionar de forma apropiada el disolvente de reacción y el procedimiento del tratamiento después de la reacción en el procedimiento de la presente invención.

Mientras tanto, los ejemplos del procedimiento de separación de un hidrato de diéster de ácido cetomalónico representados por la fórmula general (3) a partir de la mezcla de reacción puede incluir un procedimiento en el que un tratamiento de extracción se realiza utilizando un disolvente de extracción tal como acetato de etilo.

(Aparato de reacción continua)

El aparato de reacción continua de la presente invención es un aparato de reacción continua que incluye un mezclador de los compuestos de materia prima y un reactor de flujo tubular para la reacción continua, y se caracteriza en primer lugar porque el aparato de reacción continua es para la producción de un correspondiente diéster de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo utilizando un diéster de ácido malónico, un compuesto de ácido carboxílico y un compuesto de ácido cloroso como compuestos de materia prima.

Adicionalmente, el aparato de reacción continua de la presente invención se caracteriza en segundo lugar porque el diámetro equivalente del tubo del reactor de flujo, preferentemente el reactor de flujo tubular, es relativamente

grande para ser desde 0,5 mm hasta 50 mm con el fin de producir un diéster de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo.

Más aún, el aparato de reacción continuo de la presente invención se caracteriza en tercer lugar porque el aparato de reacción continuo se proporciona con una parte de elevación de temperatura para elevar la temperatura de la mezcla de materias primas en un corto período de tiempo. La parte de elevación de temperatura es una porción del reactor de flujo, y la parte de elevación de temperatura y la parte de reacción pueden estar en un reactor de flujo, o un reactor de flujo para la parte de elevación de temperatura y un reactor de flujo para la parte de reacción se pueden disponer secuencialmente o por separado.

A continuación, los procedimientos de producción de compuestos de acuerdo con la presente invención se describirán específicamente con referencia a los Ejemplos.

El procedimiento analítico por cromatografía de gases (GC) y el procedimiento de medición del caudal en los siguientes Ejemplos se adoptaron por los procedimientos siguientes.

(Procedimiento analítico por cromatografía de gases (GC))

Con respecto al procedimiento analítico por GC, se pueden referir los siguientes documentos, según se desee.

(a): “Shin Jikken Kagaku Koza 9, Bunsekikagaku II (A New Course in Experimental Chemistry 9, Analytical Chemistry II)”, editado por The Chemical Society of Japan, págs. 60 a 86 (1977), publicado por IIZUMI Shingo, Maruzen Co., Ltd. (por ejemplo, es posible referirse a las páginas 66 de este documento con respecto a los líquidos para que una fase estacionaria pueda utilizarse para una columna).

(b): “Jikken Kagaku Koza 20-1, Bunsekikagaku (A Course in Experimental Chemistry 20-1, Analytical Chemistry)”, editado por The Chemical Society of Japan, quinta edición, pp. 121 a 129 (2007), publicado por MURATA Seishiro, Maruzen Co., Ltd. (por ejemplo, es posible referirse a las páginas 124 a 125, con respecto al uso específico de columnas de separación capilar huecas).

(Relación de conversión)

La relación de conversión se calculó mediante el siguiente procedimiento.

Procedimiento de cálculo de la relación de conversión:

La relación de conversión se calculó utilizando el valor obtenido al restar el pico del disolvente a partir del valor de porcentaje de área obtenido mediante el análisis de cromatografía de gas (GC).

Condiciones de análisis de GC:

Instrumento: GC-2010 (fabricado por Shimadzu Corporation)

Columna: DB-1 (Aglient J & W)

Condición de elevación de temperatura: 80 °C (0 min) → 10 °C/min → 200 °C (2 min)

Temperatura de inyección: 300 °C

Temperatura del detector: 320 °C

Procedimiento de detección: FID

Procedimiento de preparación de muestras para análisis:

Se muestreó una pequeña cantidad de mezcla de reacción obtenida por el procedimiento de la presente invención y se agregó a la misma una cantidad apropiada de acetato de etilo. La muestra obtenida de esta manera se agitó completamente y se dejó en reposo. La capa orgánica de la capa superior se separó y se utilizó como muestra analítica para cromatografía de gases.

(Procedimiento de medición del caudal)

El caudal se calculó mediante el siguiente procedimiento, ya que es difícil medir directamente el caudal real.

El peso de cada materia prima antes y después de la reacción se pesó mediante una escala de peso tal como una balanza. El caudal (m^3/ min) se calculó al dividir la diferencia de peso (kg) entre la densidad (kg/m^3) de cada materia prima para convertirla en diferencia de volumen (m^3), y al dividirla adicionalmente por el tiempo de operación (min) El resultado obtenido al dividir el caudal obtenido de esta manera por el área de sección transversal promedio (m^2) del tubo del reactor se adoptó como el caudal medio (m/min). Sin embargo, dado que la mezcla de reacción estaba en

un estado mixto gas-líquido y el caudal real fluctúa, fue difícil obtener un valor de medición estable. Por lo tanto, el caudal medio calculado es para referencia y no necesariamente corresponde al caudal real.

(Procedimiento de medición de presión)

La presión se mide por el procedimiento siguiente.

El valor promedio de la presión en el estado estacionario (etapa de reacción constante) se calculó a partir del grupo de datos obtenidos por el manómetro del tipo de diafragma equipado en el reactor.

Manómetro: manómetro tipo diafragma PK-1 y/o manómetro digital del tipo diafragma DDIT (ambos son fabricados por DAIICHI KEIKI SEISAKUSHO CO., LTD.).

Ejemplo 1

(Procedimiento utilizando un microrreactor)

Se prepararon dos microrreactores (tipo mezclador de hélice fabricados por YMC CO., LTD.), y la salida del primer microrreactor se conectó a una de las entradas del segundo microrreactor utilizando un tubo. Se conectó un tubo de Teflón (marca registrada) con un diámetro de 1,0 mm y una longitud de 9 m a la salida del segundo microrreactor para utilizar el tubo de teflón (marca registrada) como el tubo del reactor. El tubo de teflón de 9 m (marca registrada) se sumergió en un baño de aceite de silicona para que se pueda calentar.

El primer microrreactor se calentó a 80 °C, el baño de aceite de silicona se calentó a 130 °C, una solución acuosa al 25 % de clorito de sodio y ácido acético se suministraron respectivamente al primer microrreactor a través de las dos entradas utilizando una bomba de jeringa y se suministró malonato de dietilo sin disolvente a través de la otra entrada del segundo microrreactor utilizando una bomba de jeringa.

La relación de suministro fue que malonato de dietilo: ácido acético: solución acuosa al 25 % de clorito de sodio se configuró a 1: 3:3 en una relación en volumen.

El caudal en el tubo de teflón (marca registrada) fue de 0,74 m/min. La mezcla de reacción descargada a través de la salida del tubo de teflón (marca registrada) se analizó por cromatografía de gases y como resultado la relación de conversión de malonato de dietilo fue del 63,70 %.

Ejemplo 2

Se utilizó el aparato utilizado en el Ejemplo 1, tanto del primer como segundo microrreactores no se calentaron pero se dejó a temperatura ambiente, el baño de aceite de silicona se calentó a 95 °C, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, se suministró una solución acuosa al 25 % de clorito de sodio y ácido acético al primer microrreactor a través de las dos entradas utilizando una bomba de jeringa y se suministró malonato de dietilo sin disolvente a través de la otra entrada del segundo microrreactor utilizando una bomba de jeringa.

La relación de suministro que fue malonato de dietilo: ácido acético: solución acuosa al 25 % clorito de sodio se ajustó a 1:1:10 en una relación en volumen.

El caudal en el tubo de teflón (marca registrada) fue de 1,27 m/min. La mezcla de reacción descargada a través de la salida del tubo de teflón (marca registrada) se analizó mediante cromatografía de gases, y como resultado, la relación de conversión de malonato de dietilo fue del 86,50 %.

Ejemplo Comparativo 1

Se prepararon dos microrreactores (mezclador de tipo hélice fabricado por YMC CO., LTD.), y la salida del primer microrreactor se conectó a una de las entradas del segundo microrreactor utilizando un tubo. No se utilizó el tubo de teflón (marca registrada) conectado en el Ejemplo 1.

El primer y segundo microrreactores se calentaron a 80 °C, una solución acuosa al 25 % de clorito de sodio y ácido acético se suministra respectivamente a través de las dos entradas del primer microrreactor utilizando una bomba de jeringa, y se suministró malonato de dietilo sin un disolvente a través de la otra entrada del segundo microrreactor con una bomba de jeringa.

La relación de suministro fue que malonato de dietilo: ácido acético: solución acuosa al 25 % clorito de sodio se ajustó a 1:1:1 en una relación en volumen. El caudal fue de 0,32 m/min.

La mezcla de reacción descargada a través de la salida del segundo microrreactor se analizó mediante cromatografía de gases y como resultado la relación de conversión de malonato de dietilo fue solo de 0,29 %.

Ejemplo Comparativo 2

La misma operación que en el Ejemplo Comparativo 1 se llevó a cabo excepto que el segundo microrreactor se calentó a 120 °C y el caudal fue de 0,96 m/min y como resultado la relación de conversión de malonato de dietilo fue solo de 1,42 %.

Como se puede ver a partir de los resultados de los Ejemplos Comparativos 1 y 2 también, la reacción no continuó cuando solo se utilizaron los microrreactores. Por el contrario, se ha descubierto que existe la posibilidad de que la reacción continúe cuando se utiliza un tubo reactor de 9 m para elevar la temperatura.

Adicionalmente, también se ha demostrado que una cantidad excesiva de clorito de sodio es deseable como resultado de extensas investigaciones sobre las condiciones.

Ejemplos 3 a 6

Para llevar a cabo una reacción mediante el uso de un solo microrreactor, se preparó previamente una mezcla de ácido acético y malonato de dietilo a una relación en peso de malonato de dietilo: ácido acético de 5:1 y esta mezcla se suministró a través de una entrada. Se suministró una solución acuosa al 25 % de clorito de sodio a través de la otra entrada del microrreactor. Se conectó un tubo con un diámetro de 1 mm y una longitud de 9 m a la salida del microrreactor y se manejó para que se calentara mediante un baño de aceite de silicona de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Se midió la relación de conversión para cada uno de los casos en los que se cambió la relación molar de clorito de sodio a malonato de dietilo, el caudal, la temperatura del microrreactor y la temperatura del baño.

Los resultados se presentan en la siguiente Tabla 1.

[Tabla 1]

Ejemplo No.	Concentración de clorito de sodio	Relación molar	Temperatura del microreactor	Velocidad de flujo promedio (m/min)	Diámetro del tubo del reactor	Longitud del tubo del reactor	Temperatura de baño	Relación de conversión (%)
3	25 %	3	80 °C	1,27	1 mm	9 m	80 °C	96,98 %
4	25 %	2.4	80 °C	1,06	1 mm	9 m	80 °C	87,72 %
5*	25 %	3	60 °C	1,27	1 mm	9 m	60 °C	89,67 %
6	25 %	2.7	80 °C	1,17	1 mm	9 m	80 °C	93,16 %
*Ejemplo de Referencia								

A partir de estos resultados, se ha descubierto que se puede lograr una relación de conversión práctica al utilizar un tubo reactor.

Ejemplo 7

Se utilizó una solución acuosa al 25 % de clorito de sodio disponible comercialmente en los Ejemplos 1 a 6, sin embargo, se investigó si la reacción procedía o no incluso cuando se utilizaba una solución acuosa al 15 % de clorito de sodio como una solución diluida de los anteriores en el presente ejemplo.

Se utilizó el mismo aparato que en el Ejemplo 3, la temperatura del microrreactor se fijó a 20 °C, la temperatura del baño se ajustó a 80 °C, la relación en volumen de malonato de dietilo: ácido acético: solución acuosa al 15 % del clorito de sodio se ajustó a 1:0,2:6,7, y la reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 3. El caudal medio fue de 3,02 m/min. La relación de conversión fue del 99,46 %, y fue posible obtener cetomalonato de dietilo del producto deseado a partir de la mezcla de reacción con un rendimiento del 85,0 %.

Ejemplo 8

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 7 excepto que el microrreactor se dejó a temperatura ambiente. La relación de conversión fue del 92,89 %.

Ejemplo 9

A partir de los resultados anteriores, se ha descubierto que la reacción no procede en el microrreactor sino que el microrreactor simplemente funciona como un mezclador, y por lo tanto la mezcla se realizó mediante un tubo en forma de T en lugar del microrreactor en el presente Ejemplo. La bomba utilizada también se cambió de la bomba de jeringa a una bomba de émbolo para HPLC. Adicionalmente, el tubo del reactor también se extendió a 20 m y se unió un tubo de 10 m al extremo del mismo para refrigerar (dejar enfriar). La temperatura del baño para el tubo del reactor se ajustó a 80 °C, se suministró clorito de sodio y malonato de dietilo al tubo en forma de T en una relación molar de clorito de sodio a malonato de dietilo de 2,0. El caudal medio fue de 12,01 m/min. La relación de conversión fue del 97,36 %.

Ejemplo 10

Para confirmar si era posible realizar la reacción en una pluralidad de tubos de reactor, las materias primas mezcladas se dividieron en dos líneas mediante el uso de un tubo en forma de T y la reacción se realizó de la misma manera que en Ejemplo 9. Como resultado, la relación de conversión fue del 96,34 %, respectivamente.

Este resultado indica que es posible ramificar el tubo del reactor en una pluralidad de tubos del reactor y realizar simultáneamente la reacción en cada uno de los tubos del reactor de acuerdo con el procedimiento de la presente invención.

Ejemplo 11

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 9, excepto que la longitud del tubo del reactor se fijó a 10 m, la temperatura del baño para el tubo del reactor se fijó a 110 °C, y se utilizó una solución acuosa al 10 % de clorito de sodio. El caudal medio fue de 5,01 m/min. La relación de conversión fue del 97,29 %. Era posible realizar una operación segura, aunque las explosiones a pequeña escala parecían haber ocurrido en el tubo del reactor pero no había ningún problema provocadas por las mismas.

Ejemplo 12

La reacción se condujo de la misma manera que en el Ejemplo 11, excepto que el tubo de refrigeración de 10 m en el extremo del tubo del reactor se dividió en 5 m y 5 m y una porción 5 m se sometió a refrigeración por agua pero no dejar enfriar. La relación de conversión fue del 99,13 %. Se observaron varias explosiones a pequeña escala como en el Ejemplo 11.

Como se describió anteriormente, se ha descubierto que la reacción de la presente invención no procede en el sistema de reacción tal como un microrreactor que solo tiene una ruta de flujo corta, sin embargo, se logra una relación de conversión práctica al proporcionar el período de inducción (que proporciona la parte de elevación de temperatura) hasta que la reacción se lleva a cabo en un tubo de reactor largo. Al mismo tiempo, también se ha descubierto que ocurren explosiones, aunque las explosiones son a pequeña escala cuando es alta la temperatura del baño.

Por lo tanto, se intentó una reacción utilizando un reactor de flujo tubular metálico que es excelente en resistencia a la presión.

El contorno del aparato se ilustra en la Figura 6. Un recipiente 1 contiene una solución acuosa de clorito de sodio de una materia prima, y un recipiente 2 contiene una mezcla de malonato de dietilo y ácido acético de materias primas

en una relación en peso de 5:1 (una relación molar de 1:0,5). Estas materias primas se suministran respectivamente a través de las bombas 67 y 66. Cada una de las materias primas suministradas de esta manera se mezcla mediante un mezclador 61. La mezcla se introduce en un reactor 62 de flujo tubular hecho de un tubo de titanio con un diámetro interno de 3,15 mm. El reactor 62 de flujo tubular se aloja en un baño 64. La mezcla de reacción descargada desde el reactor 62 de flujo tubular se introduce luego en un reactor 63 de flujo tubular también hecho de un tubo de titanio con un diámetro interno de 3,15 mm. El reactor 63 de flujo tubular se aloja en un baño 65 de agua para refrigerar el agua. La temperatura del medio de calor (refrigerante) para refrigeración con agua se ajustó a 25 °C a menos que se indique lo contrario al realizar la refrigeración con agua en los Ejemplos de la presente memoria descriptiva. La mezcla de reacción descargada desde el reactor 63 de flujo tubular pasa a través de la tubería para ser acumulada en un recipiente 4. Ambos tubos del reactor 62 de flujo tubular y el reactor 63 de flujo tubular están enrollados en forma de espiral.

Los siguientes experimentos de producción se condujeron utilizando este aparato de reacción.

Los resultados de los experimentos se presentan en cada una de las siguientes Tablas. En cada una de las Tablas, la “relación molar” representa la relación molar de clorito de sodio a malonato de dietilo y el “caudal medio” representa el valor promedio del caudal en todo el tubo y la unidad del mismo es m/min. La “longitud del tubo del reactor” representa la longitud del tubo del reactor 62 de flujo tubular, el “tiempo de transferencia de calor (segundos)” representa el tiempo (segundos) de residencia en el reactor 62 de flujo tubular, y la “longitud del tubo de refrigeración” representa la longitud del tubo del reactor 63 de flujo tubular.

Ejemplos 13 a 15

Se condujo la investigación sobre la concentración de la solución acuosa de clorito de sodio utilizada como materia prima. La reacción se realizó utilizando soluciones acuosas de clorito de sodio que tenían una concentración de 25 %, 15 % y 10 %, respectivamente.

Los resultados se presentan en la siguiente Tabla 2.

[Tabla 2]

Ejemplo No.	Concentración de clorito de sodio	Relación molar	Índice de flujo promedio (m/min)	Diámetro del tubo del reactor	Longitud del tubo del reactor	Temperatura de baño	Presión promedio (MPa)	Tiempo de transferencia térmica (segundos)	Diámetro del tubo de refrigeración	Longitud del tubo de refrigeración	Temperatura de refrigeración	Relación de conversión (%)
13	25 %	2, 03	23,42	3,15 mm	15 m	112 °C	0,4	38	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	76,42
14	15 %	2,19	35,42	3,15 mm	15 m	112 °C	0,4	25,4	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	95,43
15	10 %	2,07	31,81	3,15 mm	15 m	112 °C	0,28	28,3	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	96,35

Como resultado, se indica que una relación de conversión práctica se consigue en cualquiera de las concentraciones de las soluciones acuosas de clorito de sodio.

Ejemplos 16 a 21

A continuación, se investigó la influencia de la temperatura del baño del reactor 62 de flujo tubular.

La temperatura del baño cambió de 82 °C a 112 °C. Los resultados se presentan en la siguiente Tabla 3.

[Tabla 3]

Ejemplo No.	Concentración de clorito de sodio	Relación molar	Índice de flujo promedio (m/min)	Diámetro del tubo del reactor	Longitud del tubo del reactor	Temperatura de baño	Presión promedio (MPa)	Tiempo de transferencia térmica (segundos)	Diámetro del tubo de refrigeración	Longitud del tubo de refrigeración	Temperatura de refrigeración	Relación de conversión (%)
16	10 %	2, 00	37,46	3,15 mm	10 m	132 °C	0,532	16,0	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	84,23
17	10 %	2,24	37,79	3,15 mm	10 m	127 °C	0,418	15,9	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	97,78
18	10 %	2,11	30,74	3,15 mm	10 m	122 °C	0,352	19,5	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	97,80
19	10 %	2,03	30,46	3,15 mm	15 m	112 °C	0,26	29,5	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	98,07
20	10 %	2,03	31,69	3,15 mm	15 m	104 °C	0,15	28,4	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	83,53
21	10 %	1,96	32,44	3,15 mm	15 m	82 °C	0,06	27,7	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	5,53

Como resultado, la reacción procedió en todos los ejemplos, aunque la relación de conversión fue baja cuando la temperatura del baño es de 80 °C o mayor. Por lo tanto, se ha descubierto que es suficiente tener una temperatura de baño de 80 °C o mayor y preferentemente de 100 °C o mayor.

Adicionalmente, se investigó la reacción a alta temperatura en poco tiempo al aumentar el caudal y ajustar la longitud del tubo del reactor 62 de flujo tubular a 10 m en los Ejemplos 16 a 18.

Ejemplos 22 a 28

A continuación, se investigó la influencia del caudal.

La investigación se realizó en un intervalo desde 7 m/min hasta 40 m/min. Los resultados se presentan en la siguiente Tabla 4.

[Tabla 4]

Ejemplo No.	Concentración de clorito de sodio	Relación molar	Índice de flujo promedio (m/min)	Diámetro del tubo del reactor	Longitud del tubo del reactor	Temperatura de baño	Presión promedio (MPa)	Tiempo de transferencia térmica (segundos)	Diámetro del tubo de refrigeración	Longitud del tubo de refrigeración	Temperatura de refrigeración	Relación de conversión (%)
22	10 %	2,17	38,04	3,15 mm	15 m	112 °C	0,33	23,7	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	98,74
23	10 %	2,08	34,04	3,15 mm	15 m	112 °C	0,30	26,4	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	95,56
24	10 %	2,15	28,03	3,15 mm	15 m	112 °C	0,23	32,1	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	95,24
25	10 %	2,21	20,47	3,15 mm	15 m	112 °C	0,16	44,0	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	96,07
26	10 %	2,24	17,06	3,15 mm	15 m	112 °C	0,11	52,8	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	98,57
27	10 %	2,60	10,63	3,15 mm	15 m	112 °C	0,08	84,7	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	91,35
28	10 %	1,66	7,56	3,15 mm	15 m	112 °C	0,07	119,1	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	96,30

Como resultado, la relación de conversión no se vio afectada tanto por un cambio en el caudal en un caso en el que la temperatura del baño era de 112 °C.

Ejemplos 29 a 35

A continuación, se investigó la presión en el tubo en los experimentos que se llevaron a cabo utilizando el reactor 62 de flujo tubular que tenía una longitud del tubo de 10 m. Se utilizó un conector en forma de T en lugar del mezclador del mezclador 61 en el Ejemplo 34. Sin embargo, ya se ha confirmado que el resultado se ve poco afectado por este cambio.

Los resultados se presentan en la siguiente Tabla 5.

[Tabla 5]

Ejemplo No.	Concentración de clorito de sodio	Relación molar	Índice de flujo promedio (m/min)	Diámetro del tubo del reactor	Longitud del tubo del reactor	Temperatura de baño	Presión promedio (MPa)	Tiempo de transferencia térmica (segundos)	Diámetro del tubo de refrigeración	Longitud del tubo de refrigeración	Temperatura de refrigeración	Relación de conversión (%)
29	10 %	2,21	11,85	3,15 mm	10 m	112 °C	0,073	50,6	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	76,30
30	10 %	2,02	21,42	3,15 mm	10 m	112 °C	0,169	28,0	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	92,72
31	10 %	2,18	34,09	3,15 mm	10 m	112 °C	0,280	17,6	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	93,31
32	10 %	2,21	30,43	3,15 mm	10 m	112 °C	0,310	19,7	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	98,19
33	10 %	2,02	30,86	3,15 mm	10 m	112 °C	0,391	19,4	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	98,93
34	10 %	2,09	28,93	3,15 mm	10 m	112 °C	0,540	20,7	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	98,44
35	10 %	2,36	29,56	3,15 mm	10 m	112 °C	0,635	20,3	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	98,58

Había una tendencia a que se obtuviera un resultado más favorable ya que la presión en el tubo era mayor, pero la influencia de la presión no era tan notable.

Se observó que, la presión promedio en el tubo era de 0,044 a 0,694 MPa en todos los Ejemplos en la presente memoria descriptiva.

Ejemplos 36 a 39

A continuación, la influencia de la longitud del tubo del reactor 62 de flujo tubular se investigó para el caso de 10 m y el caso de 15 m. Los resultados se presentan en la siguiente Tabla 6.

[Tabla 6]

Ejemplo No.	Concentración de clorito de sodio	Relación molar	Índice de flujo promedio (m/min)	Diámetro del tubo del reactor	Longitud del tubo del reactor	Temperatura de baño	Presión promedio (MPa)	Tiempo de transferencia térmica (segundos)	Diámetro del tubo de refrigeración	Longitud del tubo de refrigeración	Temperatura de refrigeración	Relación de conversión (%)
36	10 %	2,21	30,43	3,15 mm	10 m	112 °C	0,310	19,7	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	98,19
37	10 %	2,10	30,36	3,15 mm	15 m	112 °C	0,313	29,6	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	99,59
38	10 %	2,24	37,79	3,15 mm	10 m	127 °C	0,418	15,9	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	97,78
39	10 %	2,26	29,34	3,15 mm	15 m	112 °C	0,462	30,7	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	99,73

Hubo una tendencia a que el tiempo de residencia aumentara a medida que el tubo era más largo y, por lo tanto, también aumentó la relación de conversión. Sin embargo, es preferente ajustar la longitud del tubo a una longitud apropiada pero no demasiado larga desde el punto de vista de la eficiencia económica.

Ejemplos 40 a 52

A continuación, se investigó la influencia de la relación molar de clorito de sodio al malonato de dietilo. La temperatura del baño fue de 102 °C en los Ejemplos 40 a 45 y la temperatura del baño fue de 112 °C en los Ejemplos 46 a 50. La temperatura del baño fue de 102 °C y el caudal se ralentizó en los Ejemplos 51 y 52.

Los resultados se presentan en la siguiente Tabla 7.

[Tabla 7]

Ejemplo No.	Concentración de clorito de sodio	Relación molar	Índice de flujo promedio (m/min)	Diámetro del tubo del reactor	Longitud del tubo del reactor	Temperatura de baño	Presión promedio (MPa)	Tiempo de transferencia térmica (segundos)	Diámetro del tubo de refrigeración	Longitud del tubo de refrigeración	Temperatura de refrigeración	Relación de conversión (%)
40	10 %	1,62	38,59	3,15 mm	15 m	102 °C	0,224	23,3	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	76,41
41	10 %	1,75	39,47	3,15 mm	15 m	102 °C	0,219	22,8	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	76,81
42	10 %	1,86	31,71	3,15 mm	15 m	102 °C	0,152	28,4	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	87,26
43	10 %	2,02	34,26	3,15 mm	15 m	102 °C	0,182	26,3	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	86,04
44	10 %	2,05	32,78	3,15 mm	15 m	102 °C	0,139	27,5	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	84,46
45	10 %	2,25	33,04	3,15 mm	15 m	102 °C	0,188	27,2	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	93,26
46	10 %	1,80	37,17	3,15 mm	15 m	112 °C	0,355	24,2	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	90,11
47	10 %	2,01	33,77	3,15 mm	15 m	112 °C	0,290	26,6	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	91,93
48	10 %	2,04	31,04	3,15 mm	15 m	112 °C	0,273	29,0	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	95,13
49	10 %	2,08	31,37	3,15 mm	15 m	112 °C	0,278	28,7	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	98,26
50	10 %	2,12	31,06	3,15 mm	15 m	112 °C	0,267	29,0	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	97,28
51	10 %	2,07	17,93	3,15 mm	15 m	102 °C	0,084	50,2	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	99,34
52	10 %	3,03	14,96	3,15 mm	15 m	102 °C	0,052	60,1	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	95,83

Los resultados indican que la relación de conversión tiende a aumentar a medida que la relación molar es mayor y que es suficiente para tener una relación molar de aproximadamente 2. Como se puede ver en el Ejemplo 52, la relación de conversión en un caso en el que la relación molar fue de 3 o más y el caudal disminuyó fue la misma que en el caso de tener una relación molar de aproximadamente 2.

Ejemplos 53 a 56

A continuación, el experimento se realizó al ajustar la longitud del tubo del reactor 62 de flujo tubular a 5 m. La longitud del tubo era de 10 m en el Ejemplo 53, pero se ajustó a 5 m en las mismas condiciones en los Ejemplos 54 a 56 (Ejemplos de Referencia). Sin embargo, el caudal se desaceleró para aumentar el tiempo de residencia a 10 segundos o más.

Los resultados se presentan en la siguiente Tabla 8.

[Tabla 8]

Ejemplo No.	Concentración de clorito de sodio	Relación molar	Índice de flujo promedio (m/min)	Diámetro del tubo del reactor	Longitud del tubo del reactor	Temperatura de baño	Presión promedio (MPa)	Tiempo de transferencia térmica (segundos)	Diámetro del tubo de refrigeración	Longitud del tubo de refrigeración	Temperatura de refrigeración	Relación de conversión (%)
53`	10 %	2,10	31,16	3,15 mm	10 m	112 °C	0,227	19,3	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	87,77
54*	10 %	2,19	28,71	3,15 mm	5 m	112 °C	0,134	10,4	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	1,57
55*	10 %	2,78	29,68	3,15 mm	5 m	112 °C	0,298	10,1	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	3,80
56*	10 %	1,82	9,28	3,15 mm	5 m	112 °C	0,044	32,3	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	27,65

Como resultado, se ha descubierto que la reacción continúa incluso cuando la longitud del tubo es de 5 m, pero la relación de conversión puede no ser suficiente en algunos casos. Aunque la razón detallada de esto no está clara, se considera que esta reacción no se realiza en toda la región del tubo del reactor 62 de flujo tubular, sino que continúa la preparación para entrar en el estado activado, que es necesario para iniciar la reacción, que procede en la porción de entrada del reactor 62 de flujo tubular. Se considera que la reacción se inicia en la etapa en que se completa la preparación. Por lo tanto, se considera que esta reacción no se inicia inmediatamente cuando los compuestos de la materia prima se mezclan y calientan, sino que es una reacción que requiere un cierto período de inducción.

La presencia de este período de inducción no se refiere particularmente en una reacción discontinua, pero se ha encontrado que es un factor significativamente importante en el caso de una reacción continua. Se considera que la razón de que no se haya obtenido un resultado favorable en los Ejemplos comparativos 1 y 2 descritos anteriormente también es probablemente porque no se puede mantener el período de inducción.

Por consiguiente, a partir de los resultados de estos ejemplos, se considera que se requiere un tubo con una cierta longitud para mantener el período de inducción en el caso de llevar a cabo la reacción de manera continua. En la presente memoria descriptiva, la porción para mantener el período de inducción se denomina la “parte de elevación de temperatura”. Para esto, se considera que la longitud total del tubo del reactor 62 de flujo tubular se puede dividir en la “parte de elevación de temperatura” requerida para mantener el período de inducción y la “parte de reacción” de la porción en la que se inicia la reacción después del período de inducción.

Ejemplos 57 a 60

En el aparato utilizado hasta el Ejemplo 56, la mezcla de reacción refrigerada en el reactor 63 de flujo tubular fluyó directamente del mismo. Sin embargo, esta mezcla de reacción contiene no solo clorito de sodio sin reaccionar sino también dióxido de cloro gaseoso de un subproducto, y estos se descargan al mismo tiempo. Existe el riesgo de explosión cuando se descarga dióxido de cloro gaseoso y el dióxido de cloro se acumula a una alta concentración. Adicionalmente, el dióxido de cloro a baja concentración también es útil como agente blanqueador o fungicida y desinfectante, pero la descarga de dióxido de cloro a una alta concentración también sería indeseable para el entorno. En consecuencia, se decidió proporcionar una medida para enfriar rápidamente estos cloritos de sodio y dióxido de cloro.

El aparato de reacción utilizado en el presente Ejemplo se ilustra en la Figura 7.

Un recipiente 1 contiene una solución acuosa de clorito de sodio de una materia prima, y un recipiente 2 contiene una mezcla de malonato de dietilo y ácido acético de materias primas en una relación en peso de 5: 1 (una relación molar de 1: 0,5) Estas materias primas se suministran respectivamente a través de las bombas 79 y 78. Cada una de las materias primas suministradas de esta manera se mezcla mediante un mezclador 71. La mezcla se introduce en un reactor 72 de flujo tubular hecho de un tubo de titanio con un diámetro interno de 3,15 mm. El reactor 72 de flujo tubular se aloja en un baño 75. La mezcla de reacción descargada desde el reactor 72 de flujo tubular se introduce luego en un reactor 73 de flujo tubular también hecho de un tubo de titanio con un diámetro interno de 3,15 mm. El reactor 73 de flujo tubular se aloja en un baño de agua 76 para refrigerar el agua. Un líquido de enfriamiento rápido de un recipiente 5 se mezcla con la mezcla de reacción descargada desde el reactor 73 de flujo tubular por un tubo en forma de T, y la mezcla así obtenida se introduce en un reactor 74 de flujo tubular. El reactor 74 de flujo tubular se aloja en un baño 77 de agua para refrigerar el agua. Posteriormente, en el reactor 74 de flujo tubular, el clorito de sodio y el dióxido de cloro sin reaccionar de un subproducto en la mezcla de reacción reaccionan con los componentes del líquido de enfriamiento rápido para descomponer estos cloritos de sodio, dióxido de cloro. El líquido tratado que se descarga desde el reactor 74 de flujo tubular pasa a través de la tubería para ser acumulado en un recipiente 4. Un gas inerte como el gas nitrógeno se sopla desde una tubería 6 al recipiente 4 y el gas en el recipiente 4 se descargan desde una tubería 7. Todos los tubos del reactor 72 de flujo tubular, el reactor 73 de flujo tubular y el reactor 74 de flujo tubular están enrollados en forma de espiral. 80 es una válvula de seguridad.

Las condiciones de funcionamiento de los Ejemplos 57 a 60 se presentan en la siguiente Tabla 9.

[Tabla 9]

Ejemplo No.	Concentración de clorito de sodio	Relación molar	Índice de flujo promedio (m/min)	Diámetro del tubo del reactor	Longitud del tubo del reactor	Temperatura de baño	Presión promedio (MPa)	Tiempo de transferencia térmica (segundos)	Diámetro del tubo de refrigeración	Longitud del tubo de refrigeración	Temperatura de refrigeración	Relación de conversión (%)
57	10 %	1,99	32,72	3,15 mm	20 m	112 °C	0,694	36,7	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	100
58	10 %	1,98	33,03	3,15 mm	20 m	112 °C	0,691	36,3	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	100
59	10 %	1,93	32,20	3,15 mm	20 m	112 °C	0,673	37,3	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	100
60	10 %	1,46	33,41	3,15 mm	20 m	112 °C	0,562	35,9	3,15 mm	5 m	Refrigeración de agua	95,43

En el Ejemplo 57, se mezcló una solución acuosa de sulfito de sodio que tenía una relación molar de sulfito de sodio a clorito de sodio de 0,57 como el líquido de enfriamiento rápido y se enfrió (25 °C) en el baño 77 de agua, y el gas de dióxido de cloro no fue detectado del líquido tratado como resultado. Sin embargo, en el Ejemplo 58, se mezcló una solución acuosa de sulfito de sodio en la misma cantidad que en el Ejemplo 57, y el tratamiento se realizó en el baño 77 de agua bajo una condición helada (5 °C). El gas de dióxido de cloro se detectó a partir de este líquido tratado.

Como se describió anteriormente, sólo el sulfito de sodio no es necesariamente suficiente, y por lo tanto se utilizó una solución acuosa mixta que contiene sulfito de sodio en una relación molar de 0,38 con respecto al clorito de sodio e hidróxido de sodio en una relación molar de 0,23 con respecto al clorito de sodio como el líquido de enfriamiento rápido en el Ejemplo 59. El tratamiento se realizó en el baño 77 de agua bajo una condición helada (5 °C) de la misma manera que en el Ejemplo 58. El gas de dióxido de cloro no se detectó a partir de este líquido tratado.

Adicionalmente, el Ejemplo 60 en el que una solución acuosa mixta que contiene sulfito de sodio en una relación molar de 0,51 con respecto al clorito de sodio y el hidróxido de sodio en una relación molar de 0,31 con respecto al clorito de sodio se utilizó como el líquido de enfriamiento rápido y el baño 77 de agua estaba en condición de refrigeración con agua (25 °C), el gas de dióxido de cloro no se detectó a partir de este líquido tratado también como en el Ejemplo 59.

Mientras tanto, el gas de dióxido de cloro se cuantificó mediante la titulación de oxidación-reducción (límite de detección: 54,6 ppm), y el clorito de sodio se cuantificó utilizando el PACKTEST para clorito de sodio (Modelo: WAK-$NaClO_2$ fabricado por Kyoritsu Chemical-Check Lab., Corp.) (límite de detección: 5 ppm).

En los Ejemplos 57 a 60, la temperatura de la mezcla de reacción se midió en la proximidad de la salida del reactor 72 de flujo tubular. La temperatura de la mezcla de reacción en la vecindad de la salida del reactor 72 de flujo tubular estaba dentro del intervalo de aproximadamente de 95 a 150 °C después de comenzar la operación, y fue posible conducir la operación estable en su mayoría a 140 ± 5 °C. En la presente memoria, el baño se utiliza para calentar al menos al momento de iniciar la reacción. Sin embargo, se presume que el baño funciona para refrigerar en la última mitad del tubo del reactor.

Ejemplos 61 a 63

A continuación, los experimentos de producción descritos en la siguiente Tabla 10 se realizaron utilizando un tubo con un diámetro de 6 mm como el tubo de titanio del reactor 72 de flujo tubular en el aparato de reacción se ilustra en la Figura. 7. Como el líquido de enfriamiento rápido, se utilizó una mezcla 1:1 de una solución acuosa al 20 % de sulfito de sodio y una solución acuosa al 25 % de hidróxido de sodio.

Los resultados se presentan en la Tabla 10.

[Tabla 10]

Ejemplo No.	Concentración de clorito de sodio	Relación molar	Índice de flujo promedio (m/min)	Diámetro del tubo del reactor	Longitud del tubo del reactor	Temperatura de baño	Presión promedio (MPa)	Tiempo de transferencia térmica (segundos)	Diámetro del tubo de refrigeración	Longitud del tubo de refrigeración	Temperatura de refrigeración	Relación de conversión (%)
61	10 %	2,19	18,24	6 mm	20 m	92 °C	0,137	65,3	3 mm	5 m	Refrigeración de agua	97,57
62	10 %	2,14	21,52	6 mm	20 m	102 °C	0,238	55,8	3 mm	5 m	Refrigeración de agua	98,89
63	10 %	2,11	21,50	6 mm	20 m	112 °C	0,235	41,9	3 mm	5 m	Refrigeración de agua	100

Se utilizó un tubo con un diámetro de 3,15 mm en los Ejemplos 57 a 60, pero se utilizó un tubo con un diámetro de 6 mm que era aproximadamente dos veces el diámetro del tubo utilizado en los Ejemplos 57 a 60 en los Ejemplos 61 a 63. La reacción se realizó de manera segura de la misma manera, aunque se utilizó un tubo con un diámetro de 6 mm, y se obtuvieron resultados significativamente favorables.

Esto indica que es posible producir una gran cantidad de un diéster de ácido cetomalónico a escala industrial en el procedimiento de producción continua de la presente invención.

Aplicabilidad industrial

El procedimiento de la presente invención proporciona un proceso para la producción continua de un compuesto de ácido cetomalónico o un hidrato del mismo tal como un diéster de ácido cetomalónico que se utiliza en la producción de productos farmacéuticos y químicos agrícolas como sustrato cuando se produce un derivado de éster de ácido pirazina-2-ona-3-carboxílico al reaccionar con una diamina y también como un compuesto de materia prima cuando se produce un derivado de quinoxalinona a partir de una diamina aromática. El procedimiento de la presente invención es adecuado para la producción eficiente, segura y constante de un diéster de ácido cetomalónico representado por la fórmula general (2) o un hidrato del mismo en gran cantidad por un proceso industrial y es útil en la industria química orgánica que incluye productos químicos farmacéuticos, agrícolas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento que comprende:

(A) un proceso de mezcla de un diéster de ácido malónico, un compuesto de ácido carboxílico, y un compuesto de ácido cloroso;

(B) un proceso de suministro de la mezcla mezclada del mismo a uno o dos o más reactores de flujo tubular; y

(C) un proceso de reacción de la mezcla en los reactores de flujo tubular,

que es para producción continua de un diéster de ácido cetomalónico correspondiente o un hidrato del mismo,

en el que la longitud del tubo del uno o dos o más reactores de flujo tubular es 9 m a 50 m,

en el que se proporcionan uno o dos o más reactores de flujo tubular con parte de control de temperatura configurada para controlar una temperatura y la temperatura de la parte de control de temperatura es 80 °C o mayor.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de ácido cloroso se suministra como una solución acuosa de un compuesto de ácido cloroso.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el diéster de ácido malónico o una mezcla del diéster de ácido malónico y el compuesto de ácido carboxílico se suministra en la ausencia de un disolvente.

4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la parte de control de temperatura es un baño.

5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el procedimiento comprende:

(D) un proceso de envejecimiento adicional de la mezcla de reacción obtenida en el proceso de reacción de la mezcla además del proceso de dichos (A) a (C).

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el proceso de envejecimiento (D) se realiza en uno o dos o más segundos reactores de flujo.

7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el procedimiento comprende:

(E) un proceso de enfriamiento rápido de la reacción al mezclar un líquido enfriado rápidamente además de los procesos de dichos (A) a (C).

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en el que el procedimiento comprende:

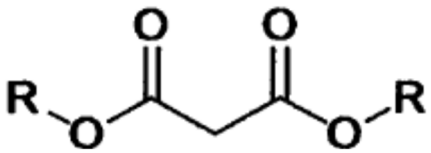
(E) un proceso de enfriamiento rápido de la reacción al mezclar un líquido enfriado rápidamente además de los procesos de dichos (A) a (D).

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 o 8, en el que el proceso de enfriamiento rápido (E) se realiza en uno o dos o más terceros reactores de flujo, y en el que los terceros reactores de flujo son uno o dos o más reactores de flujo tubular.

10. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el líquido enfriado rápidamente es una solución acuosa de una sal de sulfito y/o un hidróxido de metal alcalino.

11. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el diéster de ácido malónico es un diéster de ácido malónico representado por la siguiente fórmula general (1)

[Fórmula Química 1]



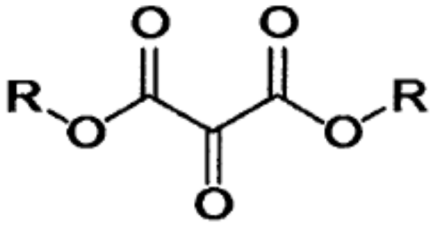
(1)

(en la que R puede ser igual que o diferente de cada uno y representa un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo de hidrocarburo aromático

que opcionalmente tiene sustituyente(s), o un grupo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s), o dos R se pueden unir entre sí para formar un anillo con átomos de carbono adyacentes).

12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el diéster de ácido cetomalónico es un diéster de ácido cetomalónico representado por la siguiente fórmula general (2)

[Fórmula Química 2]



(2)

(en la que R puede ser igual que o diferente de cada uno y representa un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo de hidrocarburo aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s), o un grupo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s), o dos R se pueden unir entre si para formar un anillo con átomos de carbono adyacentes).

13. Un aparato de producción continua, caracterizado porque el aparato comprende:

(1) una parte de mezcla configurada para mezclar un diéster de ácido malónico, un compuesto de ácido carboxílico, y un compuesto de ácido cloroso;

(2) una parte de elevación de temperatura configurada para elevar la temperatura de la mezcla mezclada de la misma; y

(3) una parte de reacción configurada para hacer reaccionar la mezcla que tiene una temperatura elevada por la parte de elevación de temperatura, que es para producción continua de un diéster de ácido cetomalónico correspondiente o un hidrato del mismo a partir del diéster de ácido malónico como compuesto de materia prima,

en el que la parte de elevación de temperatura de (2) y la parte de reacción de (3) son uno o dos o más reactores de flujo tubular y un diámetro equivalente de los reactores tubulares es desde 0,5 mm hasta 50 mm,

en el que la parte de elevación de temperatura y la parte de reacción están presentes en un reactor de flujo tubular y la longitud del tubo del reactor de flujo tubular es 9 m a 50 m.

14. El aparato de producción continua de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el aparato comprende:

(4) una parte de envejecimiento configurada para envejecer adicionalmente la mezcla de reacción obtenida en el proceso de reacción de la mezcla además de las partes de dichos (1) a (3).

15. El aparato de producción continua de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la parte de envejecimiento es uno o dos o más reactores de flujo tubular.

16. El aparato de producción continua de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el aparato comprende:

(5) una parte de enfriamiento rápido configurada para enfriar rápidamente una reacción además de las partes de dichos (1) a (3).

17. El aparato de producción continua de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, en el que el aparato comprende: (5) una parte de enfriamiento rápido configurada para enfriar rápidamente una reacción además de las partes de dichos (1) a (4).

18. El aparato de producción continua de acuerdo con la reivindicación 16 o 17, en el que la parte de extinción es uno o dos o más reactores de flujo tubular.

FIG. 1

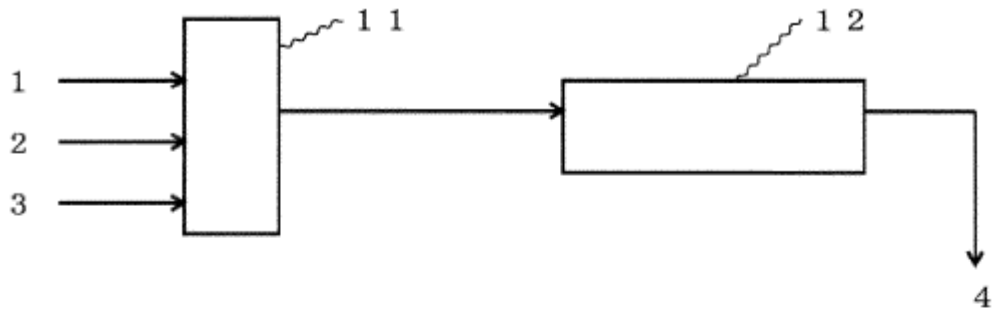


FIG. 2

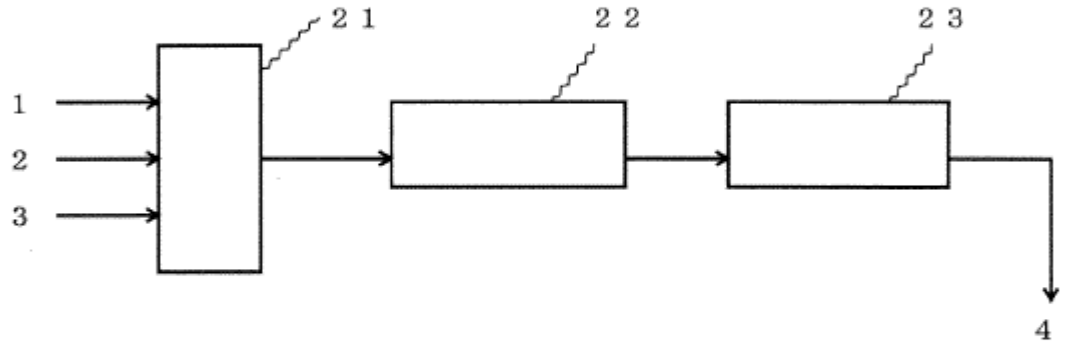


FIG. 3

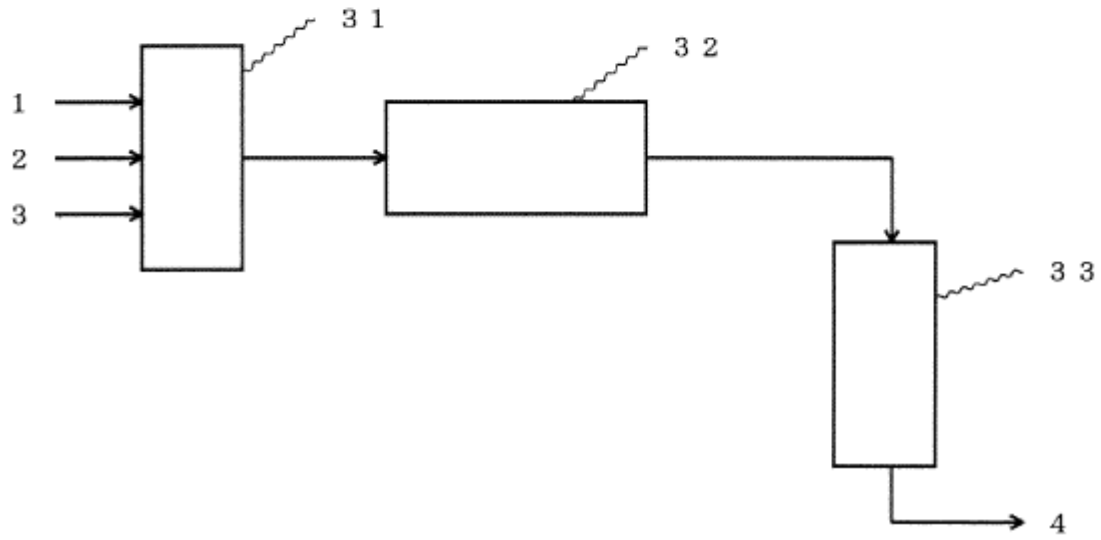


FIG. 4

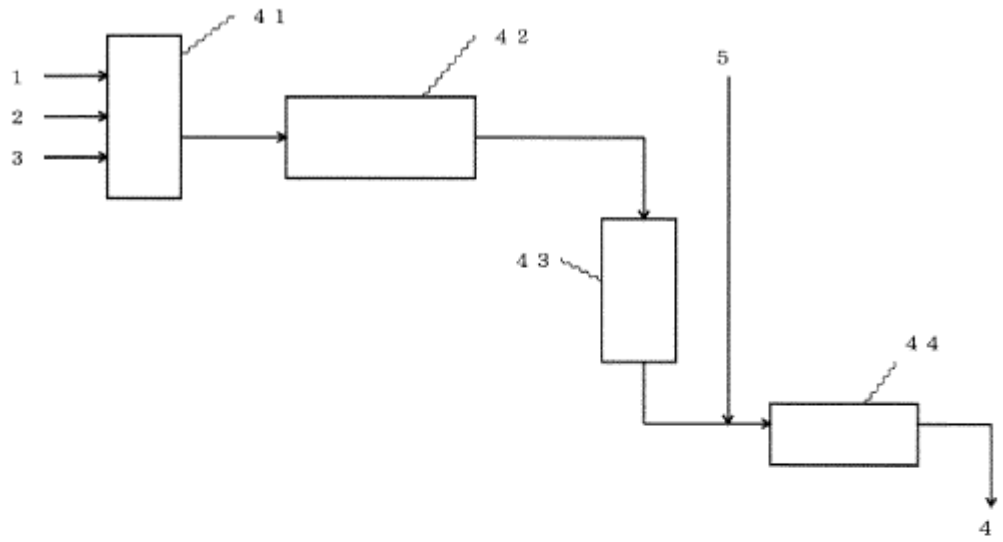


FIG. 5

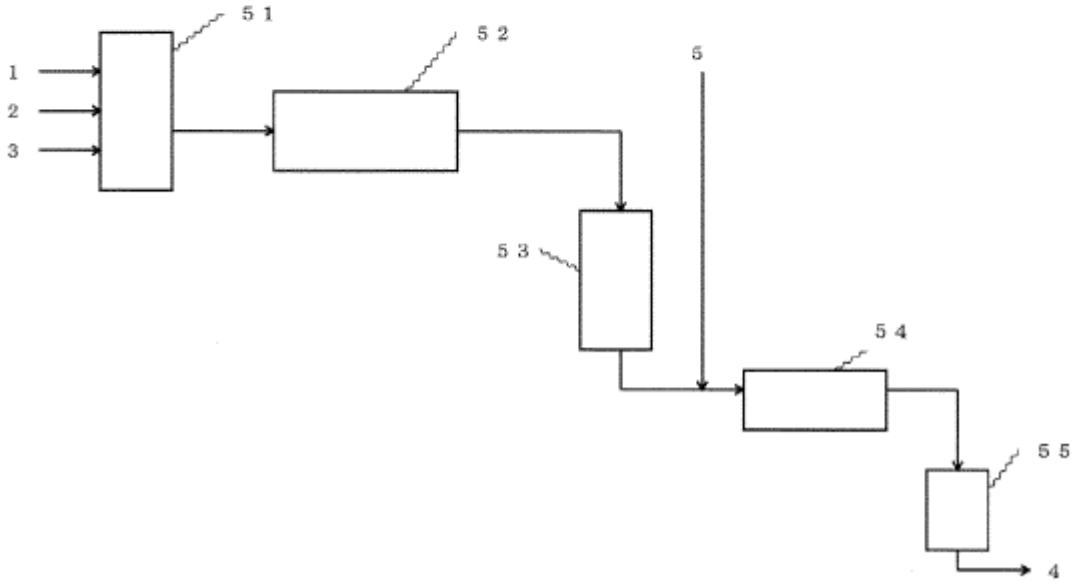


FIG. 6

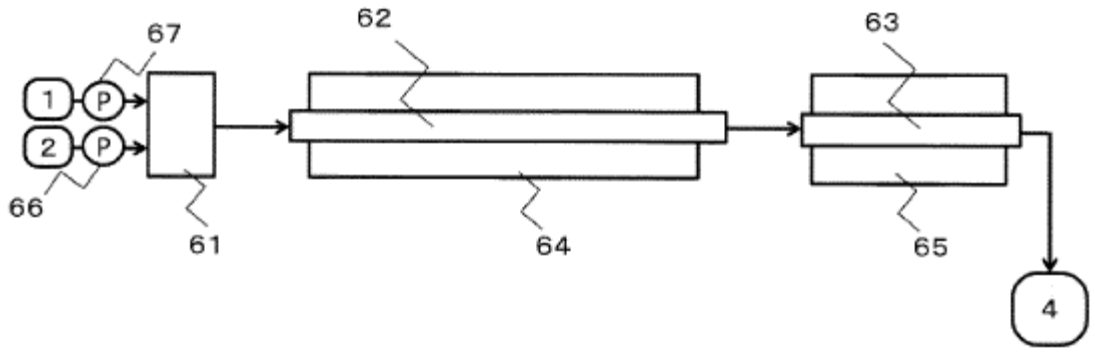
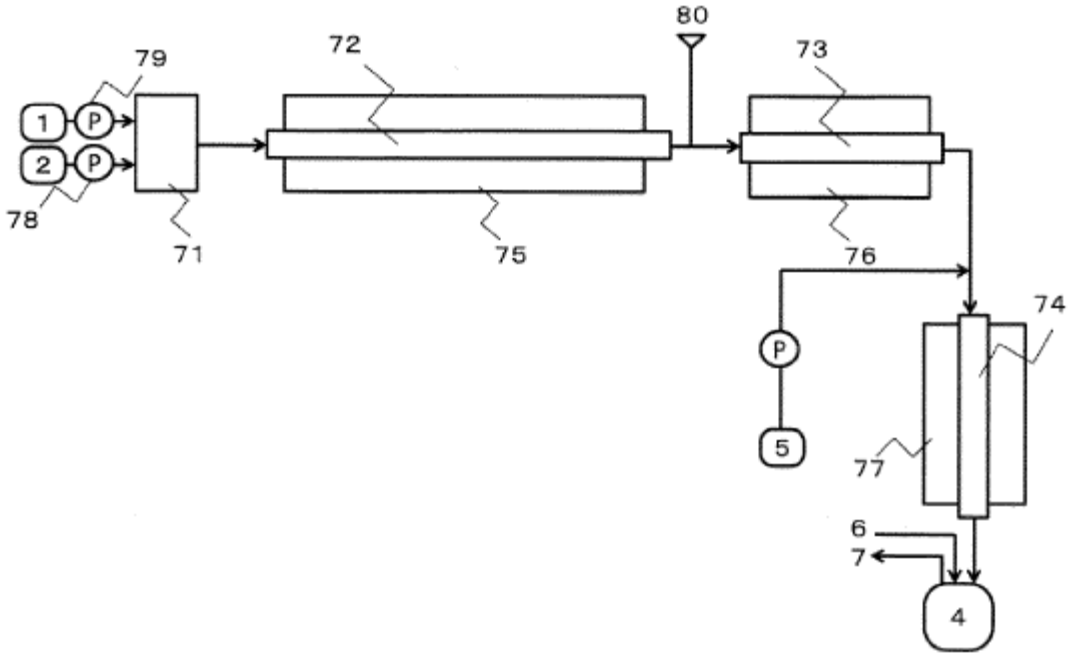



FIG. 7