



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0807155-1 A2



* B R P I 0 8 0 7 1 5 5 A 2 *

(22) Data de Depósito: 01/02/2008

(43) Data da Publicação: 22/04/2014
(RPI 2259)

(51) Int.Cl.:

C07F 1/02
C07C 33/46
C07C 2/00

(54) Título: MÉTODO PARA REAÇÕES DE TROCA DE **(57) Resumo:**
LÍTIO

(30) Prioridade Unionista: 06/02/2007 EP EP07002522

(73) Titular(es): Lonza AG.

(72) Inventor(es): Bertin Zimmermann, Dominique Roberge,
Fabio Rainone, Markus Eyholzer, Wilhelm Quittmann

(74) Procurador(es): Flávia Salim Lopes

(86) Pedido Internacional: PCT EP2008000808 de
01/02/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/095646 de
14/08/2008

MÉTODO PARA REAÇÕES DE TROCA DE LÍTIO

A presente invenção se refere a um processo para as reações de troca de lítio em um microrreator.

As reações de troca de lítio são reações muito 5 importantes na química preparativa.

EP-A-1500649 revela reações de supressão *in situ* em que em um microrreator um composto de organolítio ("RG") é misturado com um composto de partida ("VP") e um parceiro reacional ("RP"), o material de partida é convertido em um 10 intermediário reativo ("ZP"), o qual reage *in situ* no microrreator com o parceiro reacional já presente ("RP") no produto final.

Um objetivo constante da indústria química é para melhorar constantemente e controlar as reações químicas. Um 15 maior controle das reações pode levar, por exemplo, a melhorias na segurança, aumento no rendimento do produto reacional e/ou pureza ou, em outras palavras, melhorias de seletividade. Isso se aplica aos produtos finais de intermediários altamente reativos valiosos. 20 Particularmente, um maior controle sobre a mistura de reagentes, fluxo de fluido, dissipação/geração de calor e eficiência catalítica é desejável.

Um método geral o qual proporciona um controle melhorado nas reações poderia consequentemente ser 25 vantajoso. Particularmente, métodos para efetuar reações exotérmicas em grande escala de uma maneira eficaz são procurados.

Fig. 1 é um desenho esquemático de um microrreator (6) 30 compreendendo uma via de fluxo (1) por todo o microrreator e três regiões reacionais encaixadas (2), cada região

reacional compreendendo um ponto de injeção (3), uma zona de mistura (4) e uma zona reacional (5), em que um fluido B é alimentado a um fluido A. De acordo com a Reivindicação 1, o método para efetuar a reação qualquer reator é 5 adequado com pelo menos dois pontos de injeção. Preferivelmente, a quantidade de pontos de injeção (2) é restrita a 10 ou menos, mais preferivelmente a 7 ou menos.

Fig 2. mostra um desenho esquemático de um microrreator compreendendo duas tais vias de fluxo, em que 10 os sinais de referência A, B e (1) a (5) são conforme definidos na Fig. 1.

De acordo com a presente invenção, é fornecido um método para efetuar uma reação e troca de lítio compreendendo a mistura de pelo menos dois fluidos, um dos 15 pelo menos dois fluidos compreendendo um composto capaz de reagir com um reagente de troca de lítio em uma reação de troca de lítio (1º reagente) e outro de pelo menos dois fluidos compreendendo o reagente de troca de lítio (2º reagente). A referida mistura é efetuada em um microrreator 20 (6) compreendendo pelo menos uma via de fluxo (1) para um dos pelo menos dois fluidos (A) compreendendo ou o 1º ou o 2º reagente. A(s) referida(s) via(s) de fluxo compreende(m) pelo menos duas regiões reacionais (2), em que cada região reacional compreende um ponto de injeção (3) para alimentar 25 a outra de pelo menos dois fluidos (B) compreendendo ou o 2º o 1º reagente, uma região de mistura (4) na qual pelo menos dois fluidos entram em contato um com o outro, e uma região reacional (5). O referido microrreator (6) opcionalmente fornece um ou mais volumes de tempo de 30 residência adicionais ou tem volumes de tempo de residência

adicionais anexados. No método reivindicado, um dos pelo menos dois fluidos compreendendo ou o 1º ou o 2º reagente estabelece um primeiro fluxo e o outro dos pelo menos dois fluidos compreendendo ou o 2º ou o 1º reagente é injetado 5 no referido primeiro fluxo pelo menos em dois pontos de injeção (3) juntamente com a(s) referida(s) via(s) de fluxo (1) de modo que em cada ponto de injeção somente uma fração da quantidade necessária para atingir o final da reação de troca reacional é injetada.

10 Fig. 1 e Fig. 2 mostram dois exemplos de alimentação de um fluxo B em vários pontos de injeção a um fluxo A. O microrreator (6) na Fig. 1 compreende uma via de fluxo com três pontos de injeção, o microrreator (6) na Fig. 2 15 compreende duas vias de fluxo, cada uma com três pontos de injeção. Pode haver mais de duas vias presentes, assim como mais de três pontos de injeção em cada via de fluxo. Deste modo, o 2º reagente pode ser alimentado nos pontos de injeção a um primeiro fluxo gerado pelo fluido compreendendo o 1º reagente. De um ponto de vista 20 econômico, vantajosamente o reagente mais caro e/ou mais reativo é adicionado como um 2º fluxo a um 1º fluxo compreendendo o reagente mais barato e/ou menos reativo. Na maioria dos casos, o reagente de troca de lítio será pelo menos o reagente mais reativo.

25 Além disso, não há limites estruturais considerando os pontos de injeção, as regiões de mistura e/ou as regiões reacionais. Somente para fins de melhor entendimento das partes do microrreator usadas na presente invenção, os microrreatores na Fig. 1 e na Fig. 2 são demonstrados como 30 um espaço de orifício deprimido linear. Todavia, a(s)

5 via(s) de fluxo (1) podem ser dobradas tortuosamente conforme é conhecido na técnica. Além disso, não há necessidade de manter as mesmas dimensões na largura ou comprimento das diferentes zonas de mistura e/ou zonas reacionais. Não é ainda necessário usar um microrreator o qual contenha todas as características mencionadas acima em uma entidade física. Ainda é possível unir pontos de injeção, regiões de mistura, regiões reacionais a uma via de fluxo externamente, opcionalmente esfriada ou aquecida.

10 A alimentação é somente uma fração da quantidade necessária para atingir o completamento da reação de troca de lítio durante o uso de mais de um ponto de injeção leva a um aumento dos pontos quentes no microrreator, enquanto paralelamente o aumento de temperatura em cada ponto quente
15 é reduzido em comparação com os microrreatores típicos com somente uma mistura e região reacional. Além disso, uma vez que um dos dois compostos é diluído no primeiro fluxo compreendendo o outro composto a formação de subprodutos é reduzida e os rendimentos aumentam. Deste modo, o método
20 inventivo leva diretamente a um controle melhorado das reações.

Na presente invenção, independentemente cada um de pelo menos dois fluidos pode ser um líquido, um gás ou um fluido supercrítico. Dependendo das propriedades de mistura
25 da zona de mistura não é necessário que pelo menos dois fluidos sejam miscíveis Preferivelmente, eles são miscíveis

Além de pelo menos uma via de fluxo geral, pelo menos um ponto de injeção, pelo menos uma região de mistura e pelo menos uma região reacional, um microrreator adequado
30 para o método da invenção pode compreender elementos

estruturais adicionais, tais como volumes de retenção ajustáveis de temperatura, volumes de pé-mistura ajustáveis de temperatura e outros conhecidos no estado da técnica.

Foi descoberto que o uso de um chamado "microrreator, 5 Isto é, um reator cujos volumes reacionais têm dimensões perpendiculares com a direção do fluxo de cerca de 10000 μm e menores é particularmente vantajoso para reações de troca de lítio, se usados com vários pontos de injeção. De acordo com o presente método, o controle melhorado em uma reação 10 fluida de troca de lítio pode ser alcançado, o que pode resultar em melhorias significativas no rendimento e/ou pureza do produto reacional, assim como outros benefícios. A reação inicia depois do contato com os fluidos reativos A e B na região de mistura (3) e continua reagindo na região 15 reacional (3). Em uma modalidade preferida, a(s) via(s) de fluxo (1) tem/têm uma largura na faixa de 10 a 10000 μm e uma seção cruzada de 0,1 cm^2 ou menos. Mais preferivelmente, a largura da via de fluxo está em uma faixa de 10 a 500 μm , ou ainda mais preferivelmente em uma 20 faixa de 10 a 200 μm .

Em outra modalidade preferida, o aquecimento ou resfriamento é independentemente fornecido ao reservatório de agentes, ponto(s) de injeção (3), às regiões de mistura (4) e/ou as regiões reacionais (5) ou qualquer outra 25 entidade estrutural do microrreator usado. Preferivelmente, o aquecimento ou esfriamento é fornecido por uma fonte externa. O referido aquecimento ou esfriamento pode ser fornecido para iniciar, manter e/ou reduzir a reação. Preferivelmente, calor é fornecido para iniciar e/ou manter 30 a reação, enquanto o esfriamento é proporcionado para

diminuir a reação. Em casos raros, o aquecimento pode ser proporcionado para diminuir a reação, enquanto o esfriamento pode ser proporcionado para iniciar e/ou manter a reação.

No caso de reações rápidas as quais reagem mais ou 5 menos na zona de mistura, a região reacional pode ser usada para ajustar a temperatura da mistura reacional antes de injetar a próxima fração do composto para reagir em um reator de troca de lítio com o composto já presente no primeiro fluxo.

10 Geralmente, o primeiro fluxo (1) de fluido contendo o produto reacional é interrompido depois de ser descarregado do microrreator. Reações exotérmicas rápidas, as quais são quase completadas quando a mistura reacional que passa pela região de mistura, podem requerer esfriamento adicional 15 durante a passagem da região reacional para suprimir a formação do produto secundário. Efetuar reações lentas para completar a conversão geralmente leva a produtos secundários. Em uma modalidade preferida, o produto é isolado depois da interrupção da reação. No caso onde a 20 reação não atinge o final na região de mistura para várias reações de troca de lítio, pode ser adequado acomodar o primeiro fluxo descarregado da região reacional ou do microrreator em um volume de retenção para reações adicionais, para outras reações de troca de lítio isto pode 25 ser adequado depois do último ponto de injeção para suprimir o primeiro fluxo diretamente depois de ser descarregado da região reacional ou do microrreator antes de ele atingir o final para evitar a reação demasiada.

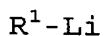
Nós demonstramos nos exemplos abaixo que nas reações 30 de troca de lítio o rendimento aumenta com a quantidade dos

pontos de injeção. Ao comparar o benefício de outras regiões de injeção com o esforço para conectar ou integrar outra região de injeção (novo design de microrreator, em geral aumento do hardware requerido, trabalho de 5 programação adicional, aumento da pressão de fluxo, perigo de vazamento aumentado) foi descoberto que o método inventivo vantajosamente é efetuado com um microprocessador compreendendo não mais do que 7 regiões reacionais (pontos de injeção, regiões de mistura, regiões reacionais), 10 preferivelmente compreende de 3 a 6 regiões reacionais.

Outros objetos, vantagens e características podem ser derivadas das reivindicações dependentes e das modalidades descritas da presente invenção.

Em geral, uma reação de troca de lítio é para ser 15 definida como uma reação de um reagente de troca de lítio com um composto capaz de reagir com o referido reagente de troca de lítio, formando um produto com lítio ou um complexo e lítio intermediário, o qual pode ser usado como tal para reações de acoplamento carbono-carbono ou 20 hidrolisado em água para ser transformado em um álcool. Dependendo das propriedades de deslocamento de elétrons do substituinte orgânico, o reagente de troca de lítio é do tipo salino compreendendo íons positivos e negativos ou um composto de organolítio com uma ligação carbono-lítio 25 fortemente polarizada. Deste modo, um sal de lítio adequado é, por exemplo, dialquilamida C₁-C₆ de lítio, tetra ou pentalquilpiperidida C₁₋₆ de lítio ou hexametildissilazida de lítio.

Por outro lado, um composto organometálico adequado é 30 um composto de fórmula



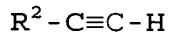
I,

em que R^1 é alquil C_{1-6} ou fenil.

Preferivelmente, o reagente de troca de lítio é selecionado do grupo consistindo de diisopropilamida de lítio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidida de lítio, 2,2,4,6,6-pentametilpiperidida de lítio, 1,1,1,3,3,3-hexametildissilazida de lítio e um composto de fórmula I, em que R^1 é conforme definido acima. Ainda mais preferivelmente, o reagente de troca de lítio é fenil-lítio, metil-lítio, n-butil-lítio, sec-butil-lítio, terc-butil-lítio ou n-hexil-lítio.

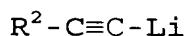
As reações de i) a iii) demonstram modalidades preferidas de reações de troca de lítio a serem efetuadas em um microrreator multi-injeção de acordo com o presente processo.

i) Fazer reagir um reagente de troca de lítio conforme definido acima com um derivado de acetileno compreendendo um átomo de hidrogênio ácido da fórmula



II,

em que R^2 é um substituinte selecionado do grupo consistindo de alquil C_{1-6} , cicloalquil C_{3-10} , aril, heteroaril e aralquil, e em que cada cicloalquil, aril, heteroaril ou aralquil pode carregar um ou mais outros substituintes selecionados do grupo consistindo de alquil C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , trialquilsililóxi C_{1-6} para obter um composto de fórmula



III

em que R^2 é conforme definido acima.

Compostos de fórmula III são materiais de partida reativos importantes para outras reações de acoplamento C-C

na química preparativa. Eles podem reagir diretamente com outro composto. Preferivelmente, tal reação é efetuada em outro microrreator de injeção múltipla ou individual.

5 ii) Faze reagir um reagente de troca de lítio conforme definido acima com um haleto de arila ou haleto de heteroarila de fórmula IV



em que R^3 é selecionado do grupo consistindo de aril e heteroaril, e em que Y é um átomo de halogênio selecionado do grupo consistindo de cloro, bromo e iodo, para obter um composto de fórmula



em que R^3 é conforme definido acima.

15 Compostos de fórmula V são materiais de partida reativos importantes para outras reações de acoplamento C-C na química preparativa. Eles podem reagir diretamente com outro composto. Preferivelmente tal reação é efetuada em outro microrreator de injeção individual ou múltipla.

20 iii) Além disso, um reagente de troca de lítio conforme definido acima pode reagir com um aldeído, uma cetona ou um derivado do ácido carboxílico ativado. A partir do complexo de lítio intermediariamente obtido depois da hidrólise um álcool secundário (de um aldeído) ou terciário (de uma cetona ou de um derivado do ácido 25 carboxílico ativado) é obtido, respectivamente. Opcionalmente, tal álcool pode ser submetido à eliminação do grupo hidroxila.

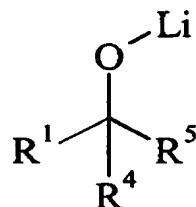
30 Deste modo, uma modalidade preferida compreende a reação de um reagente de troca de lítio, conforme definido acima, com um aldeído, uma cetona ou um derivado do ácido

carboxílico, tal como um derivado éster, lactona, amida, lactama ou de uréia de fórmula



VI,

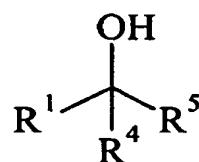
em que R^4 é selecionado do grupo consistido de hidrogênio, alquil C_{1-6} , alquenil C_{1-6} , alquinil C_{1-6} , cicloalquil C_{3-10} , aril, heteroaril, aralquil e dialquilamino, e em que R^5 é alquil C_{1-6} , alquenil, alquinil, ciclolkil C_{3-10} , aril, heteroaril, aralquil, dialquilamino, dicicloalquilamino C_{3-10} , diarilamino e dieteroarilamino para obter um composto com lítio intermediário de fórmula



VII,

15

em que R^1 , R^4 e R^5 são conforme definidos acima, os quais podem ser hidrolisados nos alcoois secundários correspondentes de fórmula

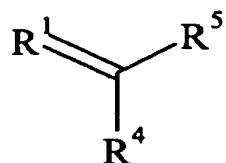


VIII,

20

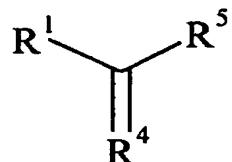
em que R^1 , R^4 e R^5 são conforme definidos acima.

O grupo hidróxi do composto de fórmula VIII, em que R^1 é alquil C_{1-6} , e R^4 e R^5 são independentemente selecionados do grupo consistindo de alquil C_{1-6} , alquenil, alquinil, cicloalquil C_{3-10} , pode ser eliminado para obter compostos de fórmulas:



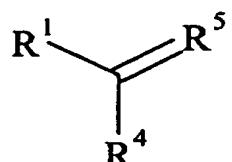
5

IX,



10

X,

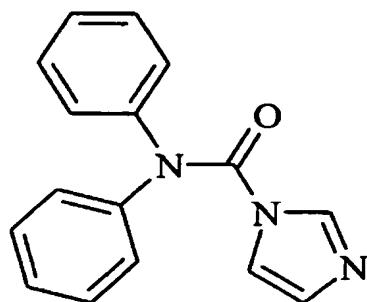


XI,

15 em que o próton do respectivo resíduo R^1 , R^4 ou R^5 é removido e uma dupla ligação carbono-carbono é estabelecida conforme demonstrado nas fórmulas IX a XI.

Um exemplo preferido para um composto adequado de fórmula VI é o derivado de uréia de fórmula

20



VIa.

25

Aqui e abaixo o termo "alquil" representa um grupo alquil linear ou ramificado. Pelo uso da forma "alquil C_{1-n} " o grupo alquil é mencionado como tendo de 1 a n átomos de carbono. Alquil C_{1-6} representa, por exemplo, metil, etil, 30 propil, isopropil, butil, isobutil, sec-butil, terc-butil,

pentil e hexil.

Aqui e abaixo o termo "cicloalquil" representa um grupo cicloalifático com 3 átomos de carbono ou mais. Cicloalquil C_{3-10} representa sistemas de anéis mono e 5 policíclicos, tais como ciclopentil, cicloexil, cicloptil, cicloctil, adamantil e norbornil.

Aqui e abaixo o termo "alquenil" representa um radical linear ou ramificado compreendendo uma dupla ligação $C=C$, opcionalmente substituída com um ou mais átomos de 10 halogênio e/ou grupos alquil C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} ou dialquilamino C_{1-6} opcionalmente substituídos. São exemplos etenil, 1-propenil, 1-butenil ou isopropenil.

Aqui e abaixo o termo "alquinil" representa um radical linear ou ramificado compreendendo uma tripla ligação $C\equiv C$, 15 opcionalmente substituída com um ou mais átomos de halogênio e/ou grupos alquil C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} ou dialquilamino C_{1-6} opcionalmente substituídos. São exemplos etenil, 1-propinil, 1-butinil e 1-pentinil.

Aqui e abaixo o termo "aril" representa um grupo 20 aromático preferivelmente fenil ou naftil opcionalmente sendo ainda substituído com um ou mais átomos de flúor e grupos alquil C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} e nitro.

Aqui e abaixo, o termo "aralquil" representa um grupo aromático com 7 ou mais átomos de carbono, consistindo de 25 uma porção alquil e de uma aril, em que a porção alquil do resíduo aralquil é um grupo alquil C_{1-8} e a porção aril é selecionada do grupo consistindo de fenil, naftil, furanil, tienil, benzo[b]furanil, benzo[b]tienil, opcionalmente sendo substituído com um ou mais átomos de halogênio, 30 grupos amino e/ou alquil C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} ou dialquilamino

C_{1-6} opcionalmente substituído.

Aqui e abaixo o termo "alcóxi" representa um grupo alcóxi linear ou ramificado. Pelo uso da forma "alcóxi C_{1-n} " o grupo alquil é tencionado como tendo de 1 a n átomos de carbono. Alcóxi C_{1-6} representa, por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, terc-butoxi, pentilóxi e hexilóxi.

Aqui e abaixo, o termo "dialquilamino C_{1-6} " representa um grupo adialquilamino compreendendo duas porções alquil independentemente com de 1 a 6 átomos de carbono. Dialquilamino C_{1-6} representa, por exemplo, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etyl-N-metilamino, N-metil-N-propilamino, N-etyl-N-hexilamino ou N,N-diexilamino.

Aqui e abaixo o termo "dicicloalquilamino" representa um grupo dicicloalquilamino compreendendo duas porções de anel ciclolquil mono e policíclicos independentemente com 3 átomos de carbono ou mais. Dicicloalquilamino C_{3-10} representa, por exemplo, N,N-diciclopropilamino, N,N-diciclopentilamino, N,N-dicicloexilamino, N,N-dicicloptilamino, N,N-diciclooctilamino, N,N-diadamantilamino ou N,N-norbornilamino, N-ciclopentil-N-ciclopropilamino e N-cicloexil-N-ciclopentilamino.

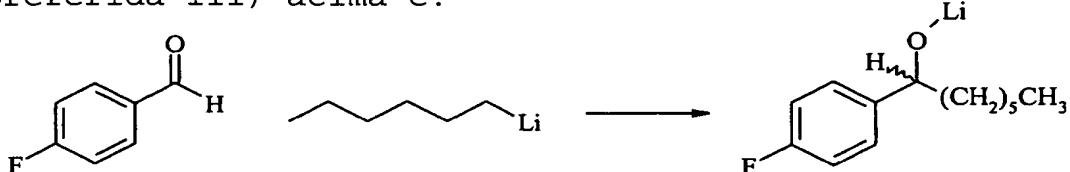
Aqui e abaixo o termo "diarilamino" representa um grupo amino compreendendo duas porções aril. Deste modo, diarilamino representa, por exemplo, N,N-difenilamino ou N,N-bis-(4-metilfenil)amino.

Aqui e abaixo, o termo "dieteroarilamino" representa um grupo amino compreendendo duas porções heteroaril. Deste modo, diarilamino representa, por exemplo, N,N-di(piridin-

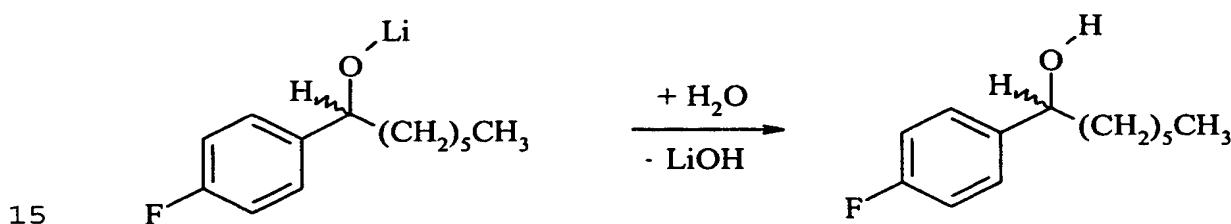
2-il)-amino ou N,N-bis(4-metil-2-piridinil)amino.

Exemplos

A reação efetuada nos Exemplos 1.1 a 1.3 e os Exemplos Comparativos 1.1 a 1.3 de acordo com a modalidade reacional preferida iii) acima é:



Depois de passar pelo microrreator, a efluência do microrreator é coletada em um reservatório de água para hidrólise do intermediário do produto de acordo com:



O microrreator (MJ06) usado no exemplo e no exemplo comparativo foi comprado de Corning S. A., Avon, França, com esfriamento integrado de fluido térmico. Durante a reação microrreator tem a sua temperatura justada pela imersão em um banho de temperatura controlada sem qualquer sistema de ajuste de temperatura adicional. Para facilitar a avaliação da influência da quantidade de pontos de injeção em todos os exemplos, o reagente de troca de lítio (2° reagente) é alimentado a um 1° reagente em proporções correspondendo à quantidade de pontos de entrada. Com dois, três, quatro, cinco ou seis pontos de entrada cerca de 50, 33,3, 25, 20 ou 16,6 mol% do 2° reagente necessário para atingir o completamento da reação respectivamente são alimentados em cada ponto de entrada. Entretanto, não existe necessidade principal em alimentar uma quantidade

igual em cada ponto de injeção. O uso de sistemas de injeção independentemente controlados, por exemplo, bombas de seringa, ou diferentes dimensões das linhas de alimentação também é possível.

5 Pela detecção da distribuição de calor no microrreator (exemplo comparativo 1), em portas de injeção individuais, a ocorrência de um ponto quente com uma temperatura de cerca de 60 a 70 °C foi observada. No ponto quente, o solvente entra em ebulação por um curto espaço de tempo. O
10 uso do microrreator com múltiplas injeções (exemplo 1) evita a ebulação do solvente evitando a ocorrência de pontos quentes. No exemplo comparativo 1 seis produtos secundário puderam ser detectados na mistura reacional, enquanto que no exemplo 1 somente quatro produtos
15 secundários com um nível menor puderam ser detectados. Também a conversão levemente reduz, durante o uso de portas com múltiplas injeções, a seletividade da reação e a pureza do produto aumenta. Além disso, a ocorrência de um ponto quente com solvente em ebulação é acompanhada por intensas
20 pulsações de pressão, as quais puderam ser detectadas no detector de fluxo de massa coriolis. Tais pulsações de pressão são prejudiciais aos ajustes e ao próprio microrreator. Deste modo, o solvente de ebulação no microrreator não somente leva a mais produtos secundários
25 como também aumenta o risco de danos ao microrreator, inclusive explosões.

Condições gerais:

Em todos os Exemplos e nos Exemplos Comparativos, a Alimentação 1 foi 4-fluorbenzaldeído (4F-BZA) (20% em peso
30 em THF (80% em peso) com certa de 29 g/min, alimentado por

uma bomba de engrenagem (Ismatec, Wertheim-Monfeld, Alemanha) com o controlador de fluxo coriolis. Correspondentemente em todos os casos a alimentação 2 foi n-hexil-lítio (HexLi) (33% em peso) em hexano (67% em peso) 5 controlada por uma bomba de seringa SiProcess (Siemens, Alemanha). A estequiometria de HexLi em relação a 4-F-BZA foi ajustada para 1,00. A taxa de fluxo da alimentação 1 foi de 29,0 g/min, a taxa de fluxo a alimentação 2 foi de cerca de 9,0 g/min com um ponto de injeção e cerca de 3,0 10 g/min quando dividida em 3 fluxos. A temperatura foi ajustada para: -30, -20 ou -10 °C.

Os microrreatores com múltiplas injeções usados 15 compreendem uma porta de injeção principal, 4 regiões reacionais (cada uma compreendendo um ponto de injeção, uma região de mistura e uma região reacional de 1,8 mL de volume reacional interno). Tipicamente, o primeiro reagente é alimentado por uma porta principal e o 2º reagente por um ou mais pontos de injeção adicionais (porta 1, porta 2, porta 3 e porta 4). Cada porta pode ser aberta ou fechada 20 individualmente a partir das outras portas. Para operar o microrreator como um microrreator de injeção individual, somente a porta 1 é usada.

O Exemplo 2 foi efetuado essencialmente da mesma forma que no Exemplo 1, com a diferença de que o módulo de 25 residência adicional (RT) (Seu-H1) foi adicionado e foi operado de -30 a +10 °C até completar a reação. Os rendimentos obtidos foram maiores do que no Exemplo 1, sem perda de seletividade.

Exemplo 1:

30 A alimentação 1 foi introduzida pela porta principal.

A alimentação 2 foi introduzida em proporções equivalentes pelas portas 1, 2 e 3, enquanto a porta 4 estava fechada, deste modo o microrreator efetivamente tinha 3 regiões de mistura funcionais. Três ciclos foram efetuados; Os 5 resultados médios estão mostrados na Tabela 1.

Exemplo Comparativo 1:

A alimentação 1 foi introduzida pela porta principal. A alimentação 2 foi introduzida em proporções equivalentes pela porta 1. As portas 2, 3 e 4 permaneceram fechadas, 10 deste modo o microrreator efetivamente tinha somente 1 região de mistura funcional. Três operações foram efetuadas. Os resultados médios estão mostrados na Tabela 1.

Tabela 1:

	T-MR [°C]	Produto [% de área]	Subprodu tos [% de área]	Conversão [% de área]	Seletivi dade [% de área]
Exemplo 1.1	-30	89,5	3,5	93,0	96,2
Exemplo 1.2	-20	90,2	5,5	95,7	94,3
Exemplo 1.3	-10	91,7	6,1	93,0	96,2
Exemplo Comparati vo 1.1	-30	91,9	7,3	99,2	92,6
Exemplo Comparati vo	-20	92,5	7,0	99,5	92,9

1.2					
Exemplo Comparativo	-10	91,7	7,8	99,5	92,2
1.3					

Não são mostrados os resíduos do material de partida.

Os resultados mostram que embora a taxa de conversão sob as condições de múltiplas injeções do exemplo 1 seja de alguma forma mais baixa do que sob as injeções de injeção

5 individual do Exemplo comparativo 1, a taxa de subproduto/produto de 7,6% no Exemplo Comparativo 1 pode ser reduzida até 4,4% até 6,6% no Exemplo 1. T-MR é a temperatura do fluido ou o fluido para ajuste térmico do microrreator.

10 Exemplo 2:

A alimentação 1 foi introduzida pela porta principal. A alimentação 2 foi introduzida em proporções equivalentes pelas portas 1, 2 e 3, enquanto a porta 4 estava fechada, deste modo o microrreator efetivamente tinha 3 regiões de

15 mistura funcionais. Os resultados estão mostrados na Tabela

2. Somente 4 subprodutos puderam ser detectados em comparação com 6 nos exemplos comparativos.

Tabela 2:

	T-MR [° C]	T-RT [°C]	Produto [% de área]	Subprod utos de área]	Convers ão de área]	Seletiv idade [% de área]
Exemplo 2.1	-30	-30	90,6	4,3	94,9	96,0
Exemplo	-20	-20	91,5	5,1	96,5	95,3

2.2						
Exemplo	-30	-10	92,4	3,6	96,4	96,3
2.3						
Exemplo	-30	\pm 0	93,1	4,3	97,7	95,8
2.4						
Exemplo	-30	+10	94,4	4,3	99,1	95,7
2.5						

T-MR é a temperatura do fluido para o ajuste térmico do microrreator.

T-RT é a temperatura do fluido para ajuste térmico do módulo de retenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para efetuar uma reação de troca de lítio, caracterizado pelo fato de compreender a mistura de pelo menos dois fluidos, um dos pelo menos dois fluidos 5 compreendendo um composto capaz de reagir com um reagente de troca de lítio em uma reação de troca de lítio (1º reagente) e outro fluido compreendendo um reagente de troca de lítio (2º reagente), a referida mistura ocorrendo em um microrreator (6) compreendendo pelo menos uma via de fluxo 10 (1) para um dos pelo menos dois fluidos (A) compreendendo ou o 1º ou o 2º reagente, a(s) referida(s) via(s) de fluxo compreendendo pelo menos duas regiões reacionais (2), cada região reacional compreendendo um ponto de injeção (3) para alimentar o outro dos fluidos (B) compreendendo o 2º ou o 15 1º reagente, uma região de mistura (4) no qual pelo menos dois fluidos entram em contato um como outro e uma região reacional (5), e em que o microrreator fornece opcionalmente um ou mais volumes de tempo de residência adicionais, ou com volumes de tempo de residência 20 adicionais, e em que no referido método um dos pelo menos dois fluidos compreendendo o 1º ou o 2º reagente estabelece um primeiro fluxo, e em que em outro de pelo menos dois fluidos compreendendo ou o 2º ou o 1º reagente é injetado no referido primeiro fluxo pelo menos em dois pontos de 25 injeção (3) juntamente com a(s) referida(s) via(s) de fluxo (1) de modo que em cada ponto de injeção somente uma fração da quantidade necessária para alcançar o completamento da reação de troca de lítio é injetada.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, 30 caracterizado pelo fato de que a(s) via(s) de fluxo (1)

tem/têm uma largura na faixa de 10 a 10000 μm e uma seção cruzada de 0,1 cm^2 ou menos.

3. Método, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a largura da via de fluxo 5 está em uma faixa de 10 a 500 μm .

4. Método, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a largura da via de fluxo está em uma faixa de 10 a 200 μm .

5. Método, de acordo com qualquer uma das 10 reivindicações 1, 2, 3 ou 4, caracterizado pelo fato de que o aquecimento ou esfriamento é fornecido no(s) ponto(s) de injeção (3), a(s) região(ões) de mistura (4) e/ou a(s) região(ões) reacionais (5).

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, 15 caracterizado pelo fato de que o aquecimento ou esfriamento é fornecido para iniciar, manter e/ou reduzir a reação

7. Método, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que calor é fornecido para iniciar e/ou manter a reação.

20 8. Método, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o esfriamento é fornecido para diminuir a reação.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, caracterizado pelo 25 fato de que o microrreator (6) compreende de 3 a 6 regiões reacionais (2).

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9, caracterizado 30 pelo fato de que em reações lentas a reação é interrompida depois da última região reacional antes de atingir o

completamento.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10, caracterizado pelo fato de que o reagente de troca de lítio (2º reagente) é selecionado do grupo consistindo de dialquilamida C₁₋₆ de lítio, tetra ou pentalquilpiperidida C₁₋₆ de lítio, hexametildissilazida de lítio e um composto de fórmula



10 em que R¹ é alquil C₁₋₆ ou fenil.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que o 1º reagente é um composto de fórmula



15 em que R² é um substituinte selecionado do grupo consistindo de alquil C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₁₀, aril, heteroaril e aralquil, e em que cada cicloalquil, aril, heteroaril ou aralquil pode carregar um ou mais outros substituintes selecionados do grupo consistindo de alquil C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆ e trialquilsililóxi C₁₋₆.

20 25 13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que o 1º reagente é um composto de fórmula



em que R³ é aril ou heteroaril, e em que Y é um átomo de halogênio selecionado do grupo consistindo de cloro, bromo e iodo.

30 14. Método, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que o 1º reagente é um composto de fórmula



5 em que R^4 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil C₁₋₆, alquenil, alquinil, cicloalquil C₃₋₁₀, aril, heteroaril, aralquil e dialquilamino, e em que 10 R^5 é alquil C₁₋₆, alquenil, alquinil, cicloalquil C₃₋₁₀, aril, heteroaril, aralquil, dialquilamino, diciclolquilaamino C₃₋₁₀, diarilamino e dieteroarilamino.

Fig. 1

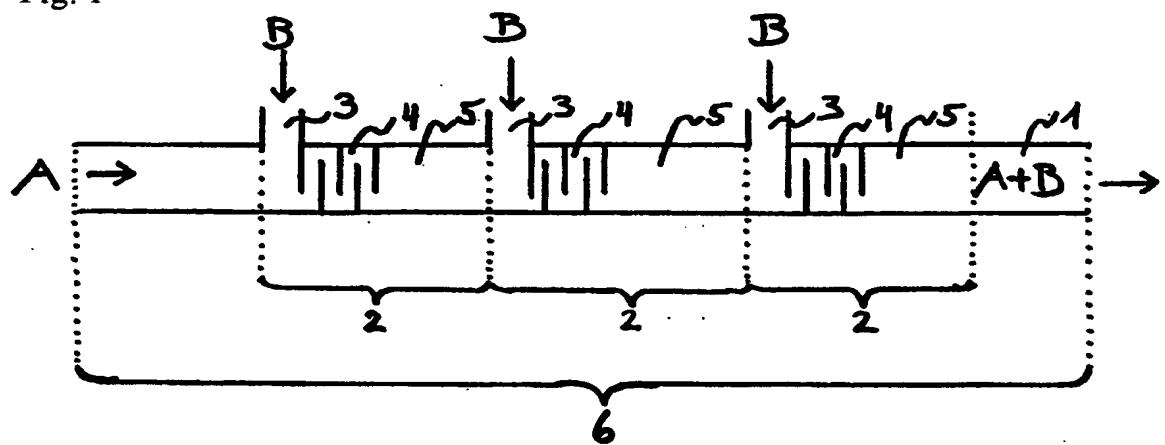
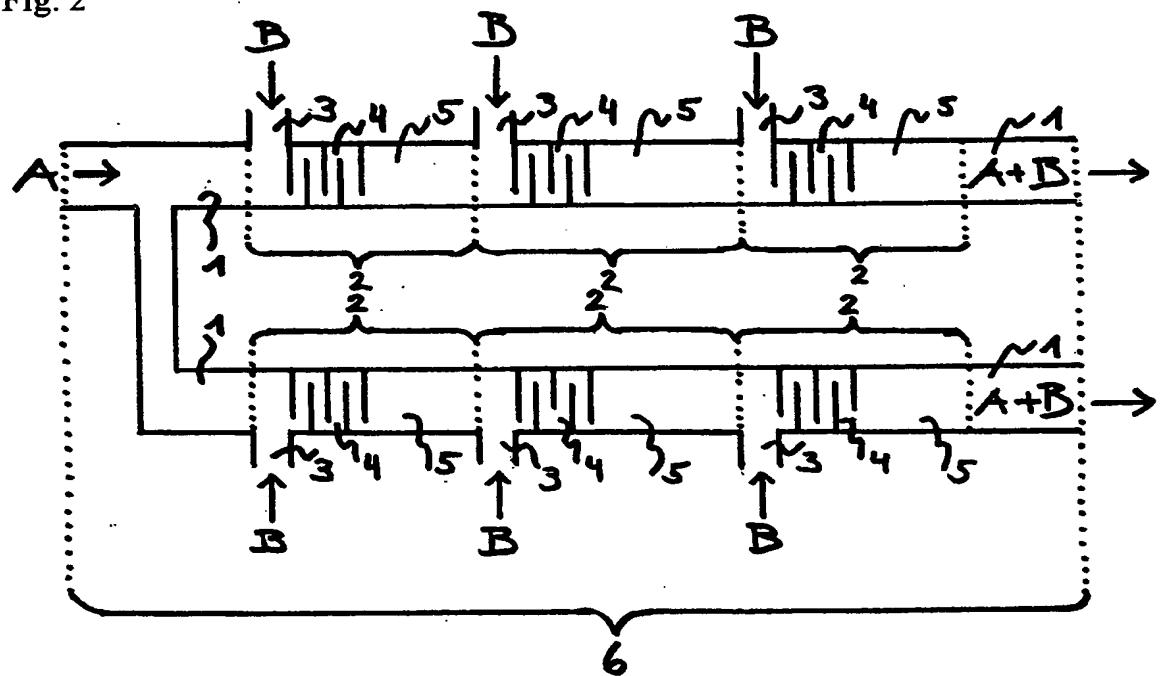


Fig. 2



RESUMO

MÉTODO PARA REAÇÕES DE TROCA DE LÍTIO

A presente invenção se refere a um processo para reações de troca de lítio compreendendo a mistura de pelo 5 menos dois fluidos em um microrreator com pelo menos dois pontos de injeção.