

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2011.11.01</b>	(73) Titular(es): <b>DPX FINE CHEMICALS AUSTRIA GMBH &amp; CO KG ST. PETER-STRASSE 25, P.O. BOX 933 4021, LINZ</b> <b>AT</b>
(30) Prioridade(s): <b>2010.11.01 EP 10189601</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2013.09.11</b>	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2014.12.17 058/2015</b>	(72) Inventor(es): <b>RAFAEL WILHELMUS ELISABETH GHISLAIN REINTJENS NL HUBERTUS JOHANNES ADRIANUS DIELEMANS NL MÉHUL THATHAGAR NL JEROEN HUBERTINA GERARDUS KONINGS NL PETER POECHLAUER NL</b>
	(74) Mandatário: <b>NUNO MIGUEL OLIVEIRA LOURENÇO RUA CASTILHO, Nº 50 - 9º 1269-163 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **PRODUÇÃO E REAÇÃO CONTÍNUAS DE UM COMPOSTO DIAZO**

(57) Resumo:

UM PROCESSO PARA PRODUZIR UM PRODUTO REACIONAL DE UM COMPOSTO DIAZO, PROCESSO ESSE QUE COMPREENDE: A. O FORNECIMENTO CONTÍNUO A UM PRIMEIRO REATOR DE UM PRECURSOR DE UM COMPOSTO DIAZO; UM SOLVENTE MISCÍVEL COM ÁGUA; UMA BASE E ÁGUA; B. A MISTURA DO PRECURSOR DE UM COMPOSTO DIAZO; DO SOLVENTE MISCÍVEL COM ÁGUA; DA BASE E DA ÁGUA PARA GERAR UM COMPOSTO DIAZO; C. A REMOÇÃO CONTÍNUA DO PRIMEIRO REATOR, ATRAVÉS DE UMA MEMBRANA HIDROFÓBICA, PARA UM SEGUNDO REATOR, DO COMPOSTO DIAZO FORMADO; D. A REMOÇÃO CONTÍNUA DO PRIMEIRO REATOR, DE TODOS OS PRODUTOS REACIONAIS QUE NÃO PASSARAM PARA O SEGUNDO REATOR; E. O FORNECIMENTO CONTÍNUO AO SEGUNDO REATOR DE UM SUBSTRATO NUM SOLVENTE IMISCÍVEL COM A ÁGUA; F. A MISTURA DOS COMPOSTOS ACIMA PARA GERAR UM PRODUTO REACIONAL DE UM COMPOSTO DIAZO; E G. A REMOÇÃO CONTÍNUA DO SEGUNDO REATOR, DO SOLVENTE IMISCÍVEL COM A ÁGUA E DO PRODUTO REACIONAL DO COMPOSTO DIAZO, E DISPOSITIVO APROPRIADO PARA LEVAR A CABO UM TAL PROCESSO.

## RESUMO

### "PRODUÇÃO E REAÇÃO CONTÍNUAS DE UM COMPOSTO DIAZO"

Um processo para produzir um produto reacional de um composto diazo, processo esse que compreende: a. o fornecimento contínuo a um primeiro reator de um precursor de um composto diazo; um solvente miscível com água; uma base e água; b. a mistura do precursor de um composto diazo; do solvente miscível com água; da base e da água para gerar um composto diazo; c. a remoção contínua do primeiro reator, através de uma membrana hidrofóbica, para um segundo reator, do composto diazo formado; d. a remoção contínua do primeiro reator, de todos os produtos reacionais que não passaram para o segundo reator; e. o fornecimento contínuo ao segundo reator de um substrato num solvente imiscível com a água; f. a mistura dos compostos acima para gerar um produto reacional de um composto diazo; e g. a remoção contínua do segundo reator, do solvente imiscível com a água e do produto reacional do composto diazo, e dispositivo apropriado para levar a cabo um tal processo.

## DESCRIÇÃO

### "PRODUÇÃO E REAÇÃO CONTÍNUAS DE UM COMPOSTO DIAZO"

A presente invenção refere-se à reação e produção contínuas de compostos diazo, e a um dispositivo para as utilizações acima.

Os compostos diazo tais como o diazometano são reagentes muito versáteis para a preparação de ligações tanto carbono-carbono como carbono-heteroátomo. O diazometano é um dos reagentes mais comuns para introduzir grupos metilo, por exemplo na preparação de metilésteres a partir dos correspondentes ácidos carboxílicos. Ele é ainda utilizado na alquilação de fenóis, enóis e heteroátomos tais como o azoto e o enxofre. O diazometano tem também sido usado na expansão de anéis cicloalcanona; preparação de  $\alpha$ -diazocetonas; formação de pirazolina; e na ciclopropanação catalizada por Pd.

Não obstante a sua versatilidade sintética, o Diazometano quase não é utilizado na produção industrial devido aos enormes riscos de segurança envolvidos. Estes riscos compreendem a sua toxicidade, as suas propriedades carcinogénicas e o seu potencial explosivo.

O diazometano e o diazoetano podem ser produzidos a partir dos derivados da N-nitroso-N-alquil-ureia. Para além disso, são conhecidas as sínteses do diazometano a partir da N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (MNNG) e da N-metil-N-nitroso-p-toluenossulfonamida (Diazald®).

A N-nitroso-N-metilureia (NMU) é um composto carcinogénico, mutagénico, e teratogénico. A NMU é um agente alquilante, e

exibe a sua toxicidade transferindo o seu grupo metilo para nucleobases em ácidos nucleicos. A NMU é o precursor tradicional na síntese do diazometano. No entanto, dada a sua instabilidade a temperaturas acima de 20 °C e sensibilidade ao choque até um certo ponto, tornou-se obsoleta para esta finalidade e foi substituída por outras (N-metil)nitrosamidas.

A MNNG é tóxica, fortemente irritante, uma substância cancerígena, e um potente agente mutagénico. Enquanto que o Diazald® é também considerado fortemente irritante, ele não demonstrou a toxicidade aguda da MNNG.

Uma vez que ambos os compostos diazo e os seus precursores são perigosos, compostos instáveis, foram sugeridos vários métodos para contornar problemas relacionados com o seu manuseamento.

A patente US 6962983 B2 divulga um método para a produção de diazometano que compreende as etapas de a) alimentação de um recipiente de reação com uma base e um precursor do diazometano; b) geração de diazometano gasoso permitindo que a base e o precursor do diazometano reajam; e c) remoção do diazometano usando um gás diluente. A patente DE 102004030371 divulga um processo para a produção de diazoalcanos gasosos, em que um precursor do diazoalcano num primeiro solvente e uma base num segundo solvente são misturados num reator para formar o diazoalcano, que é removido sob pressão reduzida como um gás. No artigo *Chemie Ingenieur Technik*, 2004, 76 (9), 1326, Loebbecke *et al.* descrevem um microrreator para a mistura de um precursor do diazometano e de uma base. A mistura reacional formada, que contém diazometano, é inativada diretamente vertendo-a para

dentro de uma solução contendo um parceiro reacional para o diazometano. Estes processos reduzem o risco de manuseamento de grandes quantidades ou elevadas concentrações de diazometano, mas ainda envolvem o risco da manipulação de precursores perigosos do diazometano.

A patente US 5,854,405 divulga um processo para a produção de diazometano dissolvendo uma N-metil-N-nitrosamina numa mistura de um solvente orgânico miscível com água que dissolve a N-metil-N-nitrosamina e um solvente orgânico imiscível com água que dissolve o diazometano, e combinando um fluxo desta solução com um fluxo de uma base inorgânica aquosa, permitindo que as fases aquosa e orgânica assentem depois de um tempo de residência apropriado e separando as fases, todo este procedimento numa base contínua. Para além disso, quando a N-metil-N-nitroso-ureia é usada como a amina, o processo do diazometano é precedido de uma nitrosação em contínuo que envolve a combinação de soluções aquosas de metilureia e de um sal de nitrito com uma solução orgânica de um ácido mineral ou orgânico, sendo o solvente na solução orgânica uma mistura dos dois solventes orgânicos referidos acima, permitindo que as fases aquosa e orgânica assentem depois de um tempo de residência apropriado e separando as fases, todo este processo numa base contínua. A fase orgânica resultante alimenta em contínuo as etapas do diazometano. Este procedimento descreve uma produção contínua tanto do precursor do diazometano como do próprio diazometano. No entanto, ele ainda envolve os riscos de levar a cabo várias operações unitárias (assentamento e separação de fases) em soluções do precursor e do diazometano.

Struempel *et al.*, no artigo *Organic Process Research & Development*, 2009, 13, 1014-1021, descrevem um processo para a produção de Diazald® num sistema de um microrreator. O processo envolve duas etapas reacionais contínuas (amidação do cloreto de *p*-toluenossulfonilo e nitroação da *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluenossulfonamida resultante, cada uma das quais termina num contentor de lotes para recolha de maiores quantidades antes de se levar a cabo a etapa posterior de separação de fases numa ampola de decantação. Assim, existe ainda um risco ao levar a cabo estas separações em soluções de um precursor e de diazometano.

No artigo *Green Chem.*, 2008, 10, 41-43, Struempel *et al.* descrevem a formação de diazometano a partir de Diazald® e a posterior reação do diazometano com ácido benzoico, através do uso de tecnologia de microrreatores. O fluxo do produto resultante contém o produto desejado do éster metílico do ácido benzoico, conjuntamente com uma mistura de solventes e produtos residuais. O método não evita, por conseguinte, a manipulação de um precursor do diazometano. Ele possui também a desvantagem de dar origem a um fluxo de produto que requer um *work-up* substancial para a remoção dos produtos residuais.

Consequentemente, existe a necessidade de um processo de produção eficaz, com bons rendimentos, de produtos reacionais de compostos diazo diretamente a partir dos respetivos precursores, por meio da formação contínua do composto diazo, seguida da reação contínua do composto diazo para formar um produto reacional isento das propriedades perigosas do composto diazo. Num tal processo, as quantidades do precursor perigoso e do composto diazo perigoso devem ser minimizadas.

Foi agora descoberto que o objetivo acima pode ser alcançado por meio de um processo em que a geração contínua do composto diazo e a reação contínua do composto diazo com um substrato são levadas a cabo num reator de membrana operado em contínuo, no qual a membrana permite seletivamente a passagem do diazometano.

Em consequência, a presente invenção proporciona um processo para a produção de um produto reacional de um composto diazo, processo esse que compreende:

- a) o fornecimento contínuo a um primeiro reator de um precursor de um composto diazo; um solvente miscível com água; uma base e água;
- b) a mistura do precursor de um composto diazo; do solvente miscível com água; da base e da água para gerar um composto diazo;
- c) a remoção contínua do primeiro reator, através de uma membrana hidrofóbica, para um segundo reator, do composto diazo formado;
- d) a remoção contínua do primeiro reator, de todos os produtos reacionais que não passaram para o segundo reator;
- e) o fornecimento em contínuo ao segundo reator, de um substrato num solvente imiscível com a água;
- f) a mistura dos compostos acima para gerar um produto reacional de um composto diazo; e
- g) a remoção contínua do segundo reator, do solvente imiscível com água e do produto reacional do composto diazo.

Os componentes acima na etapa f) são componentes que entraram no segundo reator. Isto é, o composto diazo formado e o substrato no solvente imiscível com a água.

Para além disso, a presente invenção proporciona um dispositivo adequado para levar a cabo o processo acima, em que o referido dispositivo compreende um primeiro reator separado de um segundo reator por meio de uma membrana hidrofóbica.

São conhecidos reatores compreendendo uma membrana que operam em contínuo, por exemplo, em Fogler, H. Scott, Elements of Chemical Reaction engineering, 4<sup>a</sup> Ed., Prentice-Hall: Upper Saddle River, N. J., 2005.

Uma vantagem de levar a cabo a formação contínua de um composto diazo, seguida de reação contínua do composto diazo para formar um composto diazo é a melhoria da segurança do processo, uma vez que não está presente qualquer volume significativo do composto diazo em nenhum momento. Para além disso, um tal processo não requer uma grande diluição do composto diazo e é, por conseguinte, de escala relativamente pequena, e assim, de custo mais baixo.

A Figura 1 mostra um dispositivo da presente invenção adequado para gerar um composto diazo a partir de um precursor e para fazer reagir o composto diazo para produzir um produto reacional de um composto diazo.

A Figura 2 mostra um dispositivo da presente invenção que, para além do da Figura 1, é adequado para formar um precursor do composto diazo.

A Figura 3 mostra um dispositivo para fornecer um fluxo contínuo de um precursor de um composto diazo.

Tal como usado no presente documento, um composto diazo designa qualquer composto que compreende o grupo terminal  $C=N^-=N^+$ . Consequentemente, o produto reacional de um composto diazo designa o produto da reação entre um composto diazo e um substrato. Tipicamente, o composto diazo é o diazometano ou o diazoetano.

Os substratos adequados são aqueles que vão reagir com o composto diazo para formar o produto desejado a uma taxa suficiente para permitir que a concentração do composto diazo no segundo reator permaneça baixa e para inibir o escape de altas concentrações (perigosas, por conseguinte) do composto diazo que sai do segundo reator. São descritos exemplos de tais substratos, por exemplo, em Black, T. H. *et al.*, *Aldrichimica Acta*, 1983, 16 (1), 3. Substratos apropriados incluem olefinas, por exemplo estireno e acrilato de etilo; cetonas, por exemplo ciclohexanona; aldeídos, por exemplo benzaldeído; ácidos carboxílicos, por exemplo ácido acético e ácido benzoico; e cloretos de ácidos carboxílicos, por exemplo cloreto de butirilo ou cloreto de fenilacetilo. Tipicamente, o substrato é uma olefina, uma cetona, um aldeído, um ácido carboxílico ou um cloreto de um ácido carboxílico.

Um precursor de um composto diazo é um composto que pode reagir para formar um composto diazo. Tipicamente, o precursor do composto diazo é uma N-alquil-N-nitroso-toluenossulfonamida, N-alquil-N-nitroso-ureia, ou uma N-alquil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina. De preferência, é a N-metil-N-nitroso-ureia, N-etil-N-nitroso-ureia, N-metil-N-nitroso-toluenossulfonamida, N-etil-N-nitroso-toluenossulfonamida, N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina, N-etil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina. São conhecidos e estão

comercialmente disponíveis precursores de compostos diazo, ou podem ser produzidos de modo descontínuo por procedimentos conhecidos.

O precursor de um composto diazo pode ser dissolvido no solvente miscível com água, formando um primeiro fluxo de alimentação. A base pode ser dissolvida em água ou num solvente miscível com a água, ou em ambos, formando um segundo fluxo de alimentação.

Um solvente apropriado miscível com a água dissolve quantidades suficientes do precursor e da base para permitir a reação rápida do precursor com a base para formar o composto diazo. Um solvente adequado miscível com a água não irá reagir com o composto diazo ou com o substrato. Os solventes típicos miscíveis com a água são capazes de se difundir através da membrana hidrofóbica. Exemplos de solventes apropriados são os álcoois, por exemplo o metanol, etanol, butanol ou o carbitol; e os polióis, por exemplo o etilenoglicol, propilenoglicol ou o glicerol, ou misturas dos mesmos. Tipicamente, o solvente miscível com a água é o butanol, etanol, tetrahidrofurano, DMSO ou uma mistura dos mesmos.

Uma base apropriada é uma base aquosa, por exemplo uma solução aquosa de um hidróxido alcalino. Tipicamente, a base é o hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou uma mistura dos mesmos. Uma concentração típica da base varia de 2 a 50% em peso.

Tal como usado no presente documento, um reator é tipicamente um micro ou um minirreator. Cada um destes difere apenas dos reatores de tamanho convencional nas

dimensões e construções das estruturas dos canais reacionais. Um micro ou um minirreator é um reator miniaturizado com dimensões características (largura e profundidade do canal, ou largura do prato) de micrómetros (microrreatores) a milímetros (minirreatores). As dimensões características são as dimensões perpendiculares ao fluxo da mistura reacional através do microrreator. As dimensões características são, por exemplo, de 0,1 mm a 20 mm; tipicamente de 1 a 10 mm, por exemplo de 2 a 5 mm.

De preferência, um micro ou um minirreator é definido como um reator com um canal de diâmetro hidráulico de 20 mm ou menos. O diâmetro hidráulico  $D_h$  é definido como  $4A/U$ , em que  $A$  é a área da secção transversal do canal do reator e  $U$  é o perímetro da referida secção transversal.

Tais reatores são descritos na técnica, por exemplo, em: V. Hessel e H. Löwe, "Mikroverfahrenstechnik: Komponenten, Anlagen-konzeption, Anwenderakzeptanz", Chem. Ing. Techn. 74, 2002, páginas 17-30, 185-207 e 381-400. S. Löbbecke et al., "The Potential of Microreactors for the Synthesis of Energetic Materials", 31° Int. Annu. Conf. ICT; Energetic Materials-Analysis, Diagnostics and Testing, 33, 27-30 de Junho de 2000, Karlsruhe, Alemanha. Os microrreatores, micromisturadores, micropermutadores de calor foram desenvolvidos, por exemplo na Alemanha (isto é: IMM, Mainz, e Forschungszentrum Karlsruhe) e nos EUA (isto é: MIT e DuPont).

Uma vantagem da utilização de um micro ou de um minirreator é eles terem uma transferência de calor muito eficaz para o reator e do reator, o que permite um bom controlo de uma reacção altamente exotérmica. Do mesmo modo, os volumes de

reagentes e produtos são baixos, o que significa que há uma melhoria da segurança, porque qualquer explosão é apenas em pequena escala.

A mistura de fluxos de reagentes é tipicamente levada a cabo por misturadores T, que são conhecidos na técnica. Tipicamente na etapa a) do processo descrito acima, o precursor de um composto diazo, o solvente miscível com a água, a base e a água são misturados em primeiro lugar para formar um único caudal de alimentação, e depois, o referido caudal de alimentação é fornecido ao primeiro reator.

O primeiro e segundo reatores são separados por meio de uma membrana hidrofóbica. A própria membrana hidrofóbica pode formar a divisão entre o primeiro e o segundo reatores. Nesse caso, isto pode compreender um único recipiente, dividido em dois por uma membrana hidrofóbica.

Uma membrana adequada permitirá a difusão do composto diazo formado do primeiro reator para o segundo reator, ao mesmo tempo que inibe outros componentes da mistura reacional de passarem do primeiro reator para o segundo reator. A membrana é, por conseguinte, com efeito, seletiva para o composto diazo.

A membrana tem de resistir às condições das misturas reacionais no primeiro e no segundo reatores, sem afetar qualquer das reações, ou sem ser ela própria afetada. Membranas adequadas não iniciarão ou acelerarão o decaimento do composto diazo. Exemplos de membranas adequadas são membranas poliméricas tais como membranas à base de polipropileno, à base de PTFE ou à base de polietileno. Foram descritas membranas capazes de separar

fases orgânicas e aquosas. Ver, por exemplo, J. A. Apffel, U. A. Th Brinkman e R. W. Frei, *Chromatographia* 18 (1), 1984, 5-10; e *Separation and Purification Technology*, 17 (1), 1999, 77-82. Tipicamente, a membrana é uma membrana microporosa que compreende polipropileno, politetrafluoroetileno (PTFE) ou polietileno.

A área superficial da membrana deve ser suficientemente larga para que o volume do primeiro reator permita a rápida remoção do composto diazo através da membrana. Para além disso, podem estar presentes uma ou mais membranas. Cada membrana pode ter uma forma diferente: pode ser, por exemplo, de formato plano ou tubular.

A mistura pode ser feita por meio de qualquer meio adequado conhecido na técnica. Esta pode ser ativa, por exemplo por agitação mecânica, ou passiva, por exemplo simplesmente por turbulência do fluxo de alimentação que entra no reator.

O processo tal como descrito acima compreende ainda tipicamente,

- h) a alimentação contínua a um terceiro reator, de um composto N-alquílico, um ácido e uma solução aquosa de nitrito;
- i) a mistura do composto N-alquílico, do ácido e da solução aquosa de nitrito para gerar um precursor de um composto diazo; e
- j) a remoção contínua do terceiro reator, do precursor de um composto diazo e o seu fornecimento em contínuo à etapa (a).

Uma vantagem particular de combinar a geração do precursor de um composto diazo com conversão direta num composto

diazo e, de seguida, a reação adicional para dar um produto reacional de um composto diazo é a melhoria adicional da segurança do processo, uma vez que não está presente em altura nenhuma qualquer volume significativo do precursor perigoso do composto diazo. Por outras palavras, apenas estão presentes materiais de partida inofensivos e produtos finais inofensivos em quantidades substanciais, ao passo que o precursor perigoso do composto diazo, bem como o próprio composto diazo estão presentes apenas em pequenas quantidades no interior dos reatores. Por conseguinte, é conseguida uma melhoria particularmente grande nesta forma de realização da invenção, na segurança do fabrico para as pessoas e para o ambiente.

De preferência, o processo compreende na etapa (h) o fornecimento contínuo de um solvente imiscível com a água ao terceiro reator; e, na etapa (j), a separação opcional da fase aquosa do precursor do composto diazo e do solvente imiscível com a água antes do fornecimento do precursor do composto diazo à etapa (a). A utilização de um solvente imiscível com a água facilita a separação do precursor do composto diazo de subprodutos aquosos nesta fase.

O composto N-alquílico é tipicamente dissolvido em água. O composto N-alquílico e o nitrito aquoso podem ser misturados antes da entrada no terceiro reator, para formar um único fluxo de alimentação. O ácido é tipicamente dissolvido num solvente orgânico.

Tipicamente, o dispositivo compreende um terceiro reator ligado a montante do primeiro reator. De preferência, o dispositivo compreende ainda um separador que compreende uma membrana hidrofóbica entre o terceiro reator e o

primeiro reator. Mais de preferência, cada um dos reatores, primeiro, segundo e, se presente, terceiro, é um minirreator ou um microrreator.

Numa forma de realização da presente invenção, uma solução de uma N-alquil-N-nitroso-toluenossulfonamida em etanol ou etilenoglicol e hidróxido de sódio aquoso é continuamente adicionada e misturada num primeiro reator, que é separado por uma membrana de PTFE de um segundo reator. Um fluxo compreendendo uma olefina e um solvente de um hidrocarboneto são continuamente adicionados ao segundo reator. Os efluentes do primeiro reator são rejeitados; os efluentes do segundo reator contêm o produto reacional de um diazoalcano e são processados para isolar o produto de um diazoalcano.

Numa outra forma de realização da presente invenção, faz-se reagir um fluxo contínuo de uma N-alquil-N-nitroso-toluenossulfonamida e um fluxo contínuo de uma base apropriada tal como descrito acima, num primeiro reator para formar um composto diazo. A este fluxo são então adicionados fluxos contínuos de um solvente orgânico apropriado e água, ou uma solução aquosa de um sal, para efetuar uma separação de fases contínua e rápida e a dissolução do composto diazo na fase orgânica. A fase orgânica passa então a membrana para entrar no segundo reator, e reage com uma solução do substrato num solvente orgânico. Mais uma vez, os efluentes do primeiro reator são rejeitados; os efluentes do segundo reator contêm o produto de um diazoalcano e são processados para se isolar o produto de um diazoalcano.

Uma forma de realização adicional do processo compreende uma combinação de um dos processos contínuos de membrana acima mencionados para gerar um produto reacional de um composto diazo com a geração contínua do composto N-alquil-N-nitroso (um precursor do composto diazo), a partir do correspondente composto N-alquílico.

Nesta forma de realização, é criado um fluxo contínuo do respectivo composto N-alquil-N-nitroso num solvente apropriado, misturando continuamente um fluxo contendo o composto N-alquílico e um ácido apropriado com um fluxo contendo uma solução aquosa de nitrito num reator. As razões de fluxo são selecionadas de modo a se alcançar um elevado grau de conversão do composto N-alquílico no composto N-alquil-N-nitroso. O solvente é selecionado de modo a permitir que o composto N-alquil-N-nitroso se dissolva no solvente, enquanto que o ácido e os subprodutos (tais como composto N-alquílico por reagir e nitrito) permanecem na fase aquosa. A separação das fases aquosa e orgânica pode ser efetuada por diferença de gravidade específica ou, de preferência, por uma membrana que permita que o solvente orgânico contendo o composto N-alquil-N-nitroso passe, enquanto que a fase aquosa é retida. Para além disso, o solvente é selecionado de modo a permitir o uso imediato da solução do composto N-alquil-N-nitroso no processo que gera o produto do diazoalcano.

A Figura 1 mostra um dispositivo da presente invenção. Em particular, ele é útil para efetuar um processo de acordo com o Exemplo 1. (1) e (2) são entradas para um primeiro reator, (3). Um primeiro fluxo de alimentação compreendendo um precursor de um composto diazo e um solvente miscível com a água passa através da entrada (1). Um segundo fluxo

de alimentação compreendendo uma base e água entra através da entrada (2). O composto diazo formado e parte do solvente miscível com água passam através da membrana hidrofóbica (8) para um segundo reator (10). Os produtos residuais passam através da saída (4). A camisa de aquecimento/arrefecimento (6) tem uma entrada (5) e uma saída (7), através das quais passa um fluido termostático. Um substrato num solvente imiscível com a água passa para o segundo reator através da entrada (9) e o produto de um composto diazo sai através da saída (11). A camisa de aquecimento/arrefecimento (13) tem uma entrada (12) e uma saída (14), através das quais passa um fluido termostático. As camisas de aquecimento/arrefecimento (6) e (13) podem incluir conjuntamente uma camisa de aquecimento/arrefecimento.

A Figura 2 mostra um aparelho adicional de acordo com a presente invenção. Em particular, ele é apropriado para levar a cabo um processo de acordo com o Exemplo 2. Os componentes 3 a 14 operam tal como descrito no que diz respeito à Figura 1. Para além disso, um fluxo compreendendo um composto N-alquílico e um fluxo compreendendo uma solução aquosa de nitrito entram pela entrada (15) e um ácido entra pela entrada (16). Estes são misturados na zona de mistura (17). O precursor do produto de um composto diazo sai através da conexão (18) para o misturador (19). Um solvente imiscível com a água entra através da entrada (20) e uma base entra pela entrada (21) também para dentro do misturador (19). O fluido passa através da ligação (22) e torna-se a alimentação do reator (3). Um fluido termostático é passado através da entrada (23) para dentro da câmara de arrefecimento (24) e sai através da saída (25).

A Figura 3 mostra um dispositivo para fornecer um fluxo constante de um precursor de um composto diazo. Um fluxo compreendendo um composto N-alquílico e uma solução aquosa de nitrito passam através da entrada (26) e um fluxo compreendendo um ácido passa através da entrada (27) para dentro do reator (28). O precursor do produto de um composto diazo passa através do conector (29) para o separador (30). A fase aquosa sai através da saída (33), ao passo que a fase orgânica compreendendo o precursor do composto diazo passa através da membrana (31) e sai através da saída (32). Um fluido termostático é passado através da entrada (34) para a camisa de aquecimento/arrefecimento (35) e sai através da saída (36). O precursor do composto diazo pode ser isolado a partir do fluxo da saída (32) ou o fluxo da saída 32 pode ser usado para fluxo de alimentação através da entrada (1) para o primeiro reator na Figura 1.

A presente invenção é ilustrada, mas não limitada, pelos exemplos que se seguem.

#### Exemplo 1

Foi montado um dispositivo de acordo com a Figura 1, que compreende um primeiro reator e um segundo reator de temperatura controlada e uma membrana (de polipropileno) hidrofóbica a separar os referidos reatores. O dispositivo foi operado em contínuo aos caudais listados na Tabela 1. As entradas do fluido termostático são carregadas com um fluxo de 100 g/min. de água à Temperatura T2 listada na Tabela 1.

Uma das 2 entradas do primeiro reator foi carregada com o caudal indicado de Diazald® no solvente indicado. A outra

entrada do primeiro reator foi carregada com o caudal indicado de solução aquosa de hidróxido de potássio (KOH).

A entrada do segundo reator foi carregada com o caudal indicado de ácido benzoico (BzCOOH) no solvente indicado. (MTBE é metil tert-butiléter).

As dimensões da unidade de membrana foram escolhidas para proporcionar uma área suficiente de membrana que separa o primeiro reator e o segundo reator, de modo a permitir que o diazometano formado se difunda do primeiro reator para o segundo reator, e a efetuar um tempo de residência de 1 minuto da mistura reacional no primeiro reator e de 3 minutos da mistura reacional no segundo reator. O reator era composto por um tubo com um diâmetro interno de 3,2 mm e um comprimento de 1 m. No interior do tubo foi posicionado um tubo de membrana hidrofóbica com um diâmetro interno de 1,5 mm e um comprimento de 1 m. O primeiro reator é o volume entre o tubo exterior e o tubo interior, e o segundo reator é o volume no interior do tubo interno da membrana hidrofóbica. A área da membrana hidrofóbica é de 47 cm<sup>2</sup>.

Depois da operação contínua, o fluxo à saída do primeiro reator foi misturado em contínuo com um excesso volumétrico de dez vezes de solução aquosa de ácido acético a 10% p/p, para efetuar a destruição completa de qualquer vestígio do composto diazo que possa ter deixado o primeiro reator.

Tabela 1

Diazald®/solvente 0,4 M	KOH/solvente 1,2 M	Eq.de BzCOOH	BzCOOH/solvente M (p/p)	0,6 T2	Rendimento do benzoato de metilo
1 mL/min. solvente	0,5 mL/min. solvente			°C	%
carbitol	Água	5,0	MTBE-heptano (50/50)	20	0
carbitol	Água/carbitol	5,0	MTBE-heptano (50/50)	40	11

Os resultados mostram que o diazometano pode ser gerado e pode reagir com ácido benzoico para formar benzoato de metilo, enquanto que o ácido benzoico no segundo reator não é neutralizado pela solução de hidróxido de potássio no primeiro reator.

### Exemplo 2

Para melhorar a eficácia da extração, foram realizadas outras experiências numa planta ligeiramente modificada.

Foi montado um dispositivo de acordo com a Figura 2, que compreende:

- uma zona de mistura para um precursor do composto diazo e uma base;
- zonas de mistura para adicionar um solvente orgânico e água ou uma solução aquosa a este fluxo, que depois entra no primeiro reator de temperatura controlada;
- um segundo reator; e
- uma membrana hidrofóbica que separa os referidos reatores.

O dispositivo foi operado em contínuo aos caudais listados na Tabela 2.

Tabela 2

Diazald®/solvente	KOH/solvente	Eq. de BzCO-OH	BzCOOH/solvente	Solução aquosa de NaCl/água à entrada	Solução aquosa de MTBE/heptano à entrada	T1	T2	Rendimento do benzoato de metilo
0,4 M	1,2 M		0,6 M (p/p)					
1 mL/min. solvente	0,5 mL/min. solvente			mL/min	mL/min	°C	°C	%
carbitol	2-propanol	4,0	MTBE-heptano (50/50)	2	1	60	20	35
carbitol	2-propanol	4,0	MTBE-heptano (50/50)	2	2	60	20	47
carbitol	2-propanol	2,67	MTBE-heptano (50/50)	2	3	60	20	60
carbitol	2-propanol	1,33	MTBE-heptano (50/50)	2	4	60	20	62
carbitol	2-propanol	1,25	MTBE-heptano (50/50)	2	3	60	2	61

O exemplo mostra que a adição de solução aquosa e solvente orgânico depois da mistura de Diazald® e KOH melhora a extração do diazametano com o solvente orgânico e a sua passagem através da membrana para reagir com ácido benzoico. É necessário um pequeno excesso de ácido benzoico para se alcançar um rendimento comparável aos valores da literatura (A. Stark *et.al.*, Green Chem., 2008, 10, páginas 41-43) com um excesso muito maior de ácido benzoico sem uma membrana.

### Exemplo 3

O dispositivo tal como descrito no Exemplo 1 é combinado com o dispositivo que se mostra na Figura 3, proporcionando

um fluxo contínuo de uma solução de N-metil-N-nitrosotoluenossulfonamida a 10% p/p em tetrahidrofurano (solvente orgânico). Este fluxo é continuamente preparado tal como se segue:

Mistura-se um fluxo contínuo de 10 g/min. de tetrahidrofurano contendo N-metil-toluenossulfonamida a 10% p/p e nitrito de sódio a 5% p/p com um fluxo contínuo de 5 g/min. de HCl 3 M num terceiro reator durante um tempo de residência de 2 minutos. O efluente do terceiro reator é separado continuamente, quer por gravidade, quer por meio de uma membrana, para dentro das fases orgânica e aquosa. A fase aquosa foi rejeitada e a fase orgânica continuamente carregada numa entrada do primeiro reator tal como descrito no Exemplo 1.

A operação em contínuo dos processos combinados fornece um fluxo isento de composto diazo e pronto para processamento adicional a jusante.

#### Exemplo 4

Num reator contínuo montado tal como descrito no Exemplo 2, efetuou-se a cicloadição de diazometano a acrilato de metilo.

O diazometano é preparado por mistura de KOH/2-propanol 1,2 M (0,5 mL/min.) e de uma solução 0,4 M de Diazald®/carbitol (1,0 mL/min.), e sua reação a 60 °C. O tempo de reação foi de 85 seg. À solução homogénea foram continuamente adicionados fluxos de NaCl-água (2,0 mL/min.) e MTBE/heptano (50/50) (3,0 mL/min.) para extrair o diazometano para a fase orgânica. A fase orgânica,

incluindo o diazometano, passou através da membrana onde reagiu com a solução 0,4 M de acrilato de metilo/MTBE-heptano à temperatura reacional T2 (tempo de residência de 49-74 seg.). A solução orgânica foi analisada por GC-MS, onde foi confirmada a massa molecular do produto (massa 128). Os resultados são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3

Diazald®/solvente 0,4 M	KOH/solvente 1,2 M	acrilato de metilo	acrilato metilo/solvente 0,4 M	Temp. reacional T2	Rendimento
1,0 mL/min.	0,5 mL/min.	Eq.		°C	%
Carbitol	2-propanol	2	MTBE/heptano (50/50)	20	39
Carbitol	2-propanol	1	MTBE/heptano (50/50)	40	40

Resultados: embora o acrilato de metilo tenha reagido mais lentamente que o ácido benzoico, foi obtido um rendimento considerável por reação com uma solução de diazometano que passa através da membrana. Não foi detetado qualquer produto de hidrólise do acrilato de metilo.

#### Exemplo 5

Num reator contínuo montado tal como descrito no Exemplo 2, foi efetuada a cicloadição de diazometano a estireno.

O diazometano foi preparado por mistura de KOH/2-propanol 1,2 M (0,5 mL/min.) e de uma solução 0,4 M de Diazald®/carbitol (1,0 mL/min.), e sua reação a 60 °C. O tempo de reação foi de 85 seg. À solução homogênea foram adicionados fluxos contínuos de NaCl-água (2,0 mL/min.) e

MTBE/heptano (50/50) (3,0 mL/min.) para extrair o diazometano para a fase orgânica. A fase orgânica, incluindo o diazometano, passou através da membrana onde reagiu com a solução 0,5 M de estireno/MTBE-heptano à temperatura reacional T2 (tempo de residência de 49-74 seg.). A solução orgânica é analisada por RMN de  $^1\text{H}$ . Os resultados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4

Diazald <sup>®</sup> /solvente 0,4 M	KOH/solvente 1,2 M	estireno	estireno/solvente 0,5 M	Temp.reacional T2	Tempo de residência	Rendimento (diazometano)
1,0 mL/min.	0,5 mL/min.	Eq.		°C	seg.	%
carbitol	2-propanol	1,25	MTBE/heptano (50/50)	2	74	47
carbitol	2-propanol	2,50	MTBE/heptano (50/50)	28	59	70
carbitol	2-propanol	1,25	MTBE/heptano (50/50)	50	74	13

Durante a síntese formou-se um sólido a temperatura superior no interior do reator de membrana, o que indica polimerização. Quanto mais elevada foi a temperatura da reação, mais sólido se formou. Por conseguinte, o rendimento diminui a temperatura mais alta. Não foi detetada qualquer isomerização da ligação dupla no produto. A reação é ainda mais lenta do que a reação com acrilato de metilo. O consumo completo do diazometano por reação com o estireno leva várias horas a 24 °C. O produto de cicloadição foi detetado com um rendimento de ~70%.

#### Exemplo 6

Num reator contínuo montado tal como descrito no Exemplo 2, foi efetuada a cicloadição de diazometano a beta-nitro-estireno. O diazometano foi preparado por mistura de KOH/2-

propanol 1,2 M (0,5 mL/min.) e de uma solução 0,4 M de Diazald®/carbitol (1,0 mL/min.), e sua reação a 60 °C. O tempo de reação foi de 85 seg. À solução homogênea foram adicionados fluxos contínuos de NaCl-água (2,0 mL/min.) e MTBE/heptano (50/50) (3,0 mL/min.) para extrair o diazometano para a fase orgânica. A fase orgânica, incluindo o diazometano, passou através da membrana onde reagiu com a solução 0,5 M de beta-nitro-estireno/MTBE-heptano a uma temperatura reacional T2 (tempo de residência de 49-74 seg.). A solução orgânica foi analisada por RMN de <sup>1</sup>H. Os resultados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5

Diazald®/solvente	KOH/solvente	beta-nitro-estireno	beta-nitro-estireno/solvente	Temp. reacional	Tempo de residência	Rendimento (diazometano)
0,4 M	1,2 M		0,5 M	T2	t2	
1,0 mL/min.	0,5 mL/min.	Eq.		°C	seg.	%
carbitol	2-propanol	1,25	MTBE/heptano (50/50)	20	74	41

Foi detetada uma isomerização parcial da ligação dupla. Os dois produtos que se formaram são <5% de 3-nitro-4-fenil-4,5-dihidro-3H-pirazol e ~36% de 3-nitro-4-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol.

#### Exemplo 7

Num reator contínuo montado tal como descrito no Exemplo 2, foi efetuada a cicloadição de diazometano a cinamato de metilo. O diazometano foi preparado por mistura de KOH/2-propanol 1,2 M (0,5 mL/min.) e de uma solução 0,4 M de Diazald®/carbitol (1,0 mL/min.), e sua reação a 60 °C. O tempo de reação foi de 85 seg. À solução homogênea foram adicionados fluxos contínuos de NaCl-água (2,0 mL/min.) e

MTBE/heptano (50/50) (3,0 mL/min.) para extrair o diazometano para a fase orgânica. A fase orgânica, incluindo o diazometano, passa através da membrana onde reage com a solução 0,5 M de cinamato de metilo/MTBE-heptano à temperatura reacional T2 (tempo de residência de 49-74 seg.). A solução orgânica foi analisada por RMN de  $^1\text{H}$ . Os resultados são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6

Diazald@/solvent 0,4 M	KOH/solvent 1,2 M	cinamato de metilo	cinamato de metilo/solvente 0,5 M	Temp. reacional T2	Tempo de residência t2	Rendimento (diazometano)
1,0 mL/min.	0,5 mL/min.	Eq.		°C	seg.	%
carbitol	2-propanol	1,25	MTBE/heptano (50/50)	2	74	62

É detetada uma isomerização parcial da ligação dupla. Os dois isómeros que se formaram são 10% de 4-fenil-4,5-dihidro-3H-pirazol-3-carboxilato de metilo e 52% de 4-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo.

#### Exemplo 8

Um fluxo contínuo (0,50 mL/min.) de uma solução 1,0 M de N-metil-ureia e 1,1 M de nitrito de sódio em água alimentou um reator de fluxo e foi misturado continuamente com um fluxo contínuo (1,3 mL/min.) de ácido nítrico 0,5 M em MTBE/THF/água (96/4/1,5 vol.). Depois de um tempo reacional de 3 min. a 60 °C, a mistura reacional entrou num reator de fluxo onde foi misturada com um fluxo contínuo (0,6 mL/min.) de uma solução de hidróxido de potássio 4,0 M em água. Após um tempo de reação de 30 seg. a 0 °C, o solvente orgânico e o diazometano formado passaram então através de

uma membrana e foram postos em contacto com um fluxo (1 mL/min.) de ácido benzoico 1,0 M em MTBE/heptano (50/50 vol.). Depois de um tempo reacional de 2 min. a 20 °C, a fase orgânica continha benzoato de metilo, o que indica um rendimento de 48% com base na N-metil-ureia, tal como determinado por GC.

Lisboa, 11 de Março de 2015

## REIVINDICAÇÕES

1. Um processo para produzir um produto reacional de um composto diazo, processo esse que compreende:
  - a) o fornecimento contínuo a um primeiro reator de um precursor de um composto diazo; um solvente miscível com água; uma base e água;
  - b) a mistura do precursor de um composto diazo; do solvente miscível com água; da base e da água para gerar um composto diazo;
  - c) a remoção contínua do primeiro reator, através de uma membrana hidrofóbica, para um segundo reator, do composto diazo formado;
  - d) a remoção contínua do primeiro reator, de todos os produtos reacionais que não passaram para o segundo reator;
  - e) o fornecimento contínuo ao segundo reator de um substrato num solvente imiscível com a água;
  - f) a mistura dos compostos acima para gerar um produto reacional de um composto diazo; e
  - g) a remoção contínua do segundo reator, do solvente imiscível com a água e do produto reacional do composto diazo.
  
2. Um processo de acordo com a reivindicação 1, em que na etapa (a) o precursor de um composto diazo, o solvente miscível com água, a base e a água são em primeiro lugar misturados para formar um único fluxo de alimentação, e, de seguida, o referido fluxo de alimentação é fornecido ao primeiro reator.

3. Um processo de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, em que o composto diazo é o diazometano ou o diazoetano.
4. Um processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que o solvente miscível com água é o butanol, etanol, tetrahidrofurano, DMSO ou uma mistura dos mesmos.
5. Um processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que a base é hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou uma mistura dos mesmos.
6. Um processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que o precursor do composto diazo é a N-metil-N-nitroso-ureia, N-etil-N-nitroso-ureia, N-metil-N-nitroso-toluenossulfonamida, N-etil-N-nitroso-toluenossulfonamida, N-metil-N'-nitro-N-nitroso-guanidina, N-etil-N'-nitro-N-nitroso-guanidina.
7. Um processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que a membrana é uma membrana microporosa que compreende polipropileno, politetrafluoroetileno (PTFE) ou polietileno.
8. Um processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que o substrato é uma olefina, uma cetona, um aldeído, um ácido carboxílico ou um cloreto de um ácido carboxílico.

9. Um processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, que compreende adicionalmente,
  - h) a alimentação contínua a um terceiro reator, de um composto N-alquílico, um ácido e uma solução aquosa de nitrito;
  - i) a mistura do composto N-alquílico, do ácido e da solução aquosa de nitrito para gerar um precursor de um composto diazo; e
  - j) a remoção contínua do terceiro reator, do precursor de um composto diazo e o seu fornecimento contínuo à etapa (a).
10. Um processo de acordo com a reivindicação 9, que compreende na etapa (h) o fornecimento contínuo de um solvente imiscível com a água ao terceiro reator; e, na etapa (j), a separação opcional da fase aquosa do precursor do composto diazo e do solvente imiscível com a água antes do fornecimento do precursor do composto diazo à etapa (a).
11. Um dispositivo apropriado para levar a cabo um processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, em que o referido dispositivo compreende um primeiro reator separado de um segundo reator por meio de uma membrana hidrofóbica.
12. Um dispositivo de acordo com a reivindicação 11, que compreende ainda um terceiro reator ligado a montante do primeiro reator.
13. Um dispositivo de acordo com a reivindicação 12, que compreende ainda um separador compreendendo uma

membrana hidrofóbica entre o terceiro reator e o primeiro reator.

14. Um dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 13, em que cada um dos reatores, primeiro, segundo e, se presente, terceiro, é um minirreator ou um microrreator.

Lisboa, 11 de Março de 2015

FIGURA 1/3

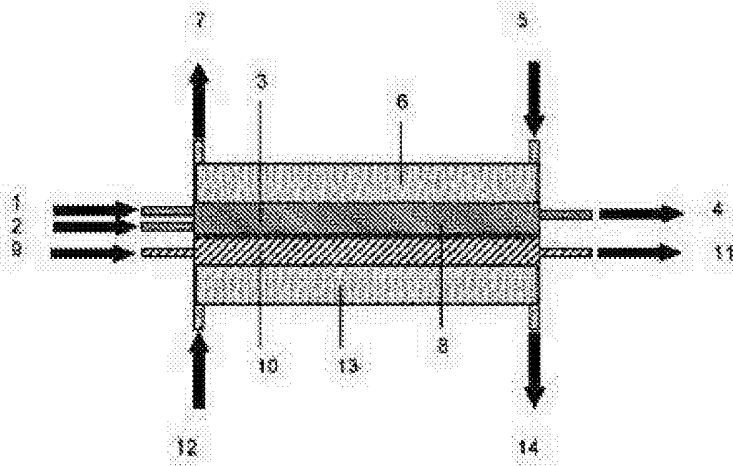


FIGURA 2/3

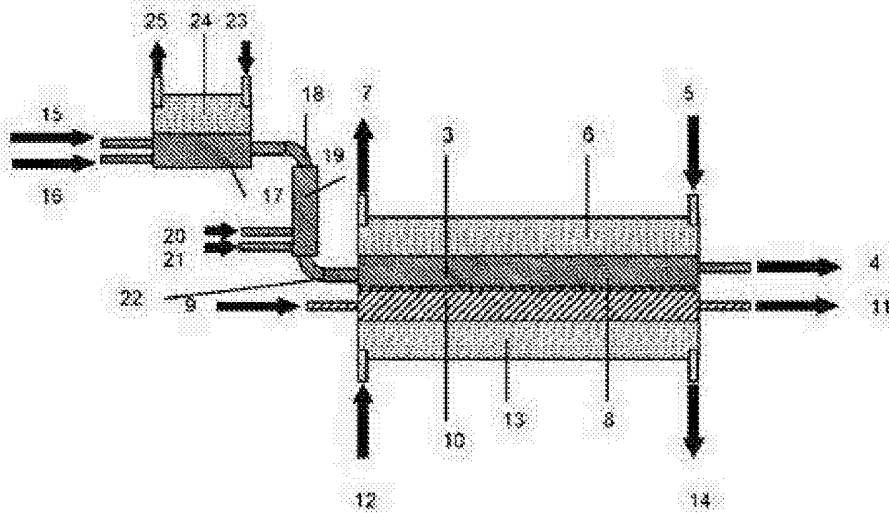


FIGURA 23

