

257255



257255

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO CON SU INSTALACION CORRESPONDIENTE PARA LA PREPARACION DE HALOGENUROS ORGANOMAGNESICOS", a favor de la firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. SOCIETE ANONYME, domiciliada en BASILEA (Suiza), y de nacionalidad suiza.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos procedimientos e instalaciones para la preparación de reactivos Grignard, especialmente los procedimientos e instalaciones que pueden emplearse para operaciones en gran escala comercial.

5. Los reactivos Grignard, llamados también compuestos Grignard y halogenuros aroganomagnésicos, tienen extensa aplicación en las síntesis orgánicas y en las operaciones de fabricación de productos químicos. Estos compuestos se producen convencionalmente haciendo reaccionar un halogenuro orgánico
10. directamente con metal magnesio en un medio líquido orgánico



257255

que es disolvente tanto para el material de partida de halogenuro orgánico como para el producto organomagnésico. Como sea que la reacción no solo es algo difícil de iniciar y mantener, sinó que puede desarrollarse con gran violencia si no se controla cuidadosamente, se han juzgado hasta ahora necesarias

5. condiciones de reacción engorrosas y precauciones de seguridad complicadas, más especialmente al fabricar reactivos Grignard en escala comercial. En particular, y entre otras medidas especiales, se ha recomendado emplear el metal magnesio en forma
10. finamente dividida, o por lo menos en una forma que tenga gran extensión superficial, tal como el polvo de magnesio, los recortes de magnesio o las doladuras de magnesio; y agregar el halogenuro orgánico en pequeñas porciones, juntando cada porción sucesiva solamente después que la porción precedente haya reaccionado por completo.
- 15.

Se ha descubierto ahora, sorprendentemente, que el magnesio metálico empleado en las reacciones Grignard no necesita hallarse en forma finamente dividida o en forma que tenga superficie extendida, tal como el polvo, los recortes o las doladuras; sinó que por el contrario puede emplearse en forma

20. de trozos groseros y voluminosos. También se ha descubierto que no es obligatorio agregar el halogenuro orgánico en pequeñas porciones.

25. Así, en uno de sus aspectos, el invento que aquí se expone muestra una mejora en la preparación de reactivos Grignard por reacción de un halogenuro orgánico con magnesio en un disolvente líquido para las reacciones Grignard, la cual comprende el empleo de magnesio en forma de piezas groseras y voluminosas.

30. Aunque el invento abarca a grandes rasgos el concepto



257255

de emplear piezas groseras y voluminosas de magnesio, se prefiere emplear el magnesio en forma de bloques que tengan un volumen por pieza de 50 ml aproximadamente por lo menos, de preferencia entre 1 litro aproximadamente y 10 litros aproxi-

5. madamente. El término "bloque" se emplea en contraposición a "cinta", "recorte", "doladura", "viruta", "polvo", etc., que son las formas en que hasta aquí se ha empleado el magnesio para las reacciones Grignard.

10. El tamaño de las piezas o bloques de magnesio empleados se determinará en cierto grado, como es natural, por la clase y la capacidad del recipiente en que se lleve a cabo la reacción y la cantidad de fluido que ha de tratarse en él.

15. Para la fabricación de reactivos Grignard en escala comercial, en recipientes dotados de capacidades relativamente grandes, se prefiere emplear bloques de magnesio que pesen entre 1 kg aproximadamente y 20 kg aproximadamente y de preferencia entre 2 kg aproximadamente y 10 kg aproximadamente. Los bloques de magnesio en estos tamaños se hallan con facilidad en forma de barras comerciales de magnesio, por ejemplo en forma de "lingotes" de 10 kg.

20. Estas barras pueden emplearse tanto en la forma suministrada por el comercio como después de haberlas subdividido (por cortadura, por ejemplo) en piezas más pequeñas. Así, por ejemplo, las barras pueden fácilmente cortarse o romperse en

25. dos, cuatro o más piezas aproximadamente iguales. Los bloques de magnesio se suministran también en el comercio en forma de "pigotes" o lingotes brutos o de primera fundición, que pesan aproximadamente 21 kg y pueden emplearse también como tales

30. o después de haber sido cortados en piezas más pequeñas. El término "barra comercial de magnesio", tal como se emplea en



257255

esta memoria, se entiende que incluye los precedentes términos de "lingotes" y "pigotes" y formas macizas semejantes de magnesio distribuidas comercialmente y substancialmente en forma de un paralelepípedo.

5. En una modalidad de realización preferida, el procedimiento de este invento se lleva a cabo de manera cíclica, esto es, reciclando a la reacción disolvente líquido recuperado y halogenuro orgánico no reaccionado. En esta realización, el invento proporciona un procedimiento cíclico para preparar halogenuros organomagnésicos que comprende el pasar una mezcla
10. flúida que comprende un halogenuro orgánico y un disolvente líquido para reacciones Grignard a una zona de reacción que contiene piezas de magnesio groseras y voluminosas; el retirar de la zona de reacción para pasarla a una zona de destilación una mezcla flúida que comprende el mencionado disolvente lí-
15. quido, halogenuro orgánico no reaccionado y halogenuro organomagnésico producido por la reacción; el destilar de dicha zona de destilación hacia una zona de condensación un destilado vaporoso que comprende por lo menos una porción del mencionado disolvente líquido y del mencionado halogenuro orgá-
20. nico no reaccionado contenido en la mencionada zona de destilación; y el condensar dicho destilado en la mencionada zona de condensación y pasar el condensado a la mencionada zona de reacción.
25. Aunque los nuevos procedimientos de este invento son en principio aplicables a la preparación de reactivos Grignard a base de cualquiera de los halogenuros orgánicos que se emplean convencionalmente para la preparación de tales reactivos, se prefiere emplear un halogenuro orgánico que conste enteramente
30. de carbono, hidrógeno y un solo átomo de halógeno, que contenga

257255



- a lo sumo 10 átomos de carbono, y elegido en el grupo compuesto por cloruros, bromuros y yoduros de alquilo, arilo y aralquilo; por ejemplo, bromuro de metilo, cloruro de etilo, bromuro de etilo, cloruro de isopropilo, yoduro de etilo, clorobenceno, bromobenceno, cloruro de bencilo, bromuro de p-xilil, etc. En
5. este grupo, siempre que no exista ninguna especificación respecto a la clase particular de reactivo Grignard que se desee, será de ordinario ventajoso emplear un cloruro, bromuro o yoduro de alquilo inferior, para producir un halogenuro alquílico de magnesio de bajo peso molecular. Se prefieren especialmente los cloruros de alquilo y bromuros de alquilo que contengan de dos a cuatro átomos de carbono, y en particular el bromuro de etilo.
- 10.

- Por "disolvente líquido para las reacciones Grignard", se pretende aludir a disolventes convencionalmente empleados para llevar a cabo dichas reacciones y en particular a disolventes etéreos o similares al éter, por ejemplo éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano o mezclas de tetrahidrofurano-benceno. Los éteres alquílicos y dialquílicos inferiores, y en especial el éter dietílico, sin embargo, se prefieren ordinariamente como disolventes para emplear en la realización del procedimiento de este invento. De preferencia se emplea un disolvente que tenga un punto de ebullición semejante al del halogenuro orgánico empleado, por ejemplo éter dietílico junto con bromuro de etilo.
- 15.
- 20.

- Una forma adecuada de instalación en la cual puede llevarse a cabo el procedimiento de este invento es la que se ilustra en diagrama en la única figura del dibujo, la cual muestra un pote de colección y destilación 1, provisto de un agitador y con camisa para la circulación del fluido calefactor o refrigerador. El pote 1 está conectado por una cañería con-
- 25.
- 30.

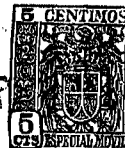


357255

ductora de vapor 2 a un condensador 3. Este ultimo está provisto de dispositivos adecuados para refrigerar los vapores que se han de tratar en él y además tiene escape a la atmósfera. El condensador 3 está conectado por una cañería de transporte de flúido 4, por medio de una válvula 5, a un reactor 7, cerca de la parte superior de éste. La cañería transportadora de flúido 4 está además provista de una rama 6 tomada en la línea 4 por encima de la válvula 5 y que conduce dentro del reactor 7 cerca del fondo de éste. El reactor 7 está conectado por medio de una cañería de descarga con válvula que va del fondo del reactor al pote 1 y además está provisto de una cañería de descarga por rebosamiento 8, que conduce del reactor 7, cerca de la parte superior de éste (pero desde un punto inferior al de la conexión con la cañería 4), al pote 1. Una derivación de la línea 4 descarga también, por medio de una válvula 10, en la cañería de descarga que va del reactor 7 al pote 1; de manera, si se desea, el condensado procedente del condensador 3 puede dirigirse directamente hacia dentro del pote 1 en lugar de pasar por el reactor 7. El reactor 7 está también provisto de una tolva 9, conectada por una válvula deslizante y una canaleta de descarga con la parte superior del reactor 7. El reactor 7 dispone asimismo de dispositivos convencionales adecuados, que se muestran diagramáticamente en el dibujo, para pesar su contenido de magnesio. El pote 1 está también provisto en su fondo de dispositivos adecuados (por ejemplo, una cañería de descarga con válvulas) para retirar de él líquido no destilado.

En una modalidad de realización de los procedimientos de este invento, en la instalación descrita antes, se carga en el pote de destilación 1 una cantidad de halogenuro orgánico

9 ADF



251230

(por ejemplo, bromuro de etilo, o cloruro de etilo) y una cantidad de disolvente líquido para reacciones Grignard (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano o una mezcla de tetrahidrofurano-benceno). Se pone en marcha el

5. agitador y se hace circular fluido calefactor por la camisa del pote 1, a fin de destilar una mezcla de halogenuro orgánico y disolvente líquido hacia el condensador 3. En este último, los vapores destilados se condensan y se devuelven por la cañería 4 y la válvula 5 al reactor 7, en donde el condensado (halogenuro orgánico más disolvente líquido) gotea sobre el magnesio
10. obtenido en el reactor, con lo que el halogenuro orgánico reacciona con el magnesio para formar reactivo Grignard. La mezcla que comprende disolvente, halogenuro orgánico sin reaccionar y reactivo Grignard formado por reacción, sale del reactor 7 por
15. el fondo de éste y pasa al pote de destilación 1. El disolvente líquido y el halogenuro orgánico (la porción de este último sin reaccionar, más cualquier halogenuro orgánico adicional que se haya cargado en el pote 1) se destilan por la cañería 2, y el ciclo se repite. El producto Grignard se acumula en el pote 1 y puede retirarse del fondo del mismo, periódicamente o como se desee. Esta modalidad de operación puede ser designada como el "procedimiento de goteo".

25. En una variante de realización, la mezcla condensada de disolvente líquido y halogenuro orgánico se hace pasar por la cañería 4 y la derivación 6 hacia el fondo del reactor 7 y luego se le hace atravesar hacia arriba el reactor, con lo que el halogenuro orgánico reacciona con el magnesio contenido en el reactor 7. La mezcla líquida de producto (que comprende compuesto Grignard formado por reacción, disolvente líquido y el halogenuro orgánico que no haya reaccionado) rebosa por
- 30.



257255

la cañería 8 hacia el pote 1. Por destilación desde este último, una mezcla vaporosa de disolvente líquido y halogenuro orgánico pasa por la cañería 2 al condensador 3, y el ciclo se repite.

Este modalidad de realización puede designarse como el "procedimiento de submersión".

5.

La nueva instalación del invento que se ha descrito antes es adecuada para llevar a cabo los procedimientos del invento tanto según el "procedimiento de goteo" o el "procedimiento de submersión", como desee el operador.

10.

En una modalidad preferida de realización de los procedimientos de este invento, se emplea un exceso de magnesio en relación al halogenuro orgánico. Este exceso puede ajustarse a la cifra que se desee; por ejemplo, es conveniente con frecuencia emplear un exceso estequiométrico 100%.

15.

Cuando se emplea un exceso de magnesio, la reacción procede a ritmo rápido, hasta completarse. En esta modalidad de realización, es deseable determinar el punto final de la reacción, esto es, el punto en que se ha disuelto la cantidad teórica de magnesio. El punto final puede determinarse, por ejemplo, midiendo la concentración de halogenuro orgánico en el destilado procedente del pote 1 o pesando directamente la cantidad de magnesio sin reaccionar en el reactor 7,

20.

Si se desea, el procedimiento puede llevarse a cabo en ciclo continuo, cargando magnesio en la tolva 9 y descargando de ahí el magnesio al reactor 7, periódicamente a medida que el magnesio disminuye por reacción con el halogenuro orgánico; y, de igual manera, agregando halogenuro orgánico al pote 1 para sustituir el consumido por reacción con el magnesio para formar el reactivo Grignard. También puede agregarse al pote 1 disolvente líquido según convenga para compensar la pérdida.

25.

30.



257255

- Se observará que la regulación de la temperatura de la reacción se lleva a cabo por la circulación de condensado desde el condensador 3, pasando por el reactor 7, hacia el pote 1 y de ahí otra vez al condensador 3, de manera cíclica. La cantidad y temperatura del condensado, y la velocidad con que éste es recirculado hacia el reactor 7, se ajustan de manera que se impida la elevación excesiva de la temperatura en el reactor y además que la temperatura de la reacción se mantenga dentro de una escala deseada predeterminada. Por consiguiente, este invento enseña en términos generales la mejora en los procedimientos para la preparación de reactivos Grignard que comprende el regular la temperatura de reacción haciendo circular cíclicamente hacia la reacción una mezcla de disolvente líquido y halogenuro orgánico. En una modalidad de realización preferida, cuando se trabaja con éter dietílico como disolvente líquido específico, la temperatura de reacción se mantiene entre 30°C aproximadamente y 36°C aproximadamente.
- 5.
- 10.
- 15.

- De lo anteriormente expuesto se evidencia que, descrito en términos generales, una modalidad de realización del invento especialmente apta para trabajar en gran escala comercial se refiere a un procedimiento que comprende el hacer circular en serie un medio fluido por (1) una zona de reacción, (2) una zona de destilación y (3) una zona de condensación, volviendo luego a la zona de reacción; dicho medio fluido se forma inicialmente cargando en el circuito de fluido un halogenuro orgánico y un disolvente líquido para reaccionar Grignard; dicha zona de reacción está cargada con magnesio metálico en forma de bloques obtenidos subdividiendo barras comerciales de magnesio en piezas que pesan cada una entre 1 kg aproximadamente y 20 kg aproximadamente; la temperatura en la zona de destila-
- 20.
- 25.
- 30.



257255

ción se mantiene lo suficientemente elevada para destilar una mezcla que comprende el mencionado disolvente líquido y el halogenuro orgánico que este sin reaccionar; la temperatura en la zona de condensación es lo suficientemente baja para condensar substancialmente todo el mencionado disolvente destilado y el halogenuro orgánico no reaccionado, sin necesidad de subenfriarlo mucho; y la temperatura en la zona de reacción se mantiene aproximadamente a la temperatura de condensación del efluente líquido de la zona de condensación.

- 5.
10. Más específicamente, y siempre que se desee fabricar el reactivo Grignard común de bromuro etílico de magnesio, en amplia escala comercial, se prefiere actuar conforme a un procedimiento que comprende el hacer circular un medio fluido en serie por (1) una zona de reacción, (2) una zona de destilación y (3) una zona de condensación, volviendo a la zona de reacción;
15. dicho medio fluido se forma inicialmente cargando en el circuito de fluido bromuro etílico y éter dietílico; la mencionada zona de reacción está cargada con magnesio metálico en forma de bloques obtenidos subdividiendo barras comerciales de magnesio
20. en piezas que pesan cada una entre 2 kg aproximadamente y 10 kg aproximadamente; la temperatura en la zona de destilación se mantiene lo suficientemente elevada, en una escala entre 35°C aproximadamente y 60°C aproximadamente, para destilar una mezcla que comprende el éter dietílico y el bromuro etílico no reaccionado que se han mencionado; la temperatura en la zona
25. de condensación es tal que se condense substancialmente todo el éter dietílico destilado y el bromuro etílico que se han mencionado, sin subrefrigerarlos grandemente; y la temperatura en la zona de reacción se mantiene a una escala entre 30°C
30. aproximadamente y 36°C aproximadamente,



257255

Este invento se revela además por medio de los ejemplos que siguen, los cuales son ilustrativos pero no limitativos, tanto en lo que se refiere a los procedimientos como a las instalaciones que pueden emplearse en la puesta en práctica del invento.

5.

E J E M P L O 1. (Procedimiento de goteo)

10.

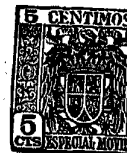
En este procedimiento, llevado a cabo en la instalación que aparece en el dibujo, toda la operación se efectúa bajo nitrógeno. En primer lugar, se cargan, en la tolva 9, 70 kg de magnesio en forma de bloques oblongos que pesan aproximadamente 2,5 kg cada uno, obtenidos cortando en pedazos "pigotes" de magnesio, de la clase descrita anteriormente y que pesan aproximadamente 10 kg cada uno. Todos los bloques se dejan caer sobre una rejilla de soporte del reactor 7. Se inicia la circulación del medio refrigerador a través del condensador 3. Luego se cargan, en el pote 1, 155 kg de bromuro de etilo y 300 litros de éter seco, se pone en marcha el agitador y se hace circular agua a 50°C a través de la camisa de calefacción. De esta manera se lleva la temperatura interna en el pote 1 a 35-36°C aproximadamente. Hacia el final de la reacción, a medida que aumenta en el pote 1 el porcentaje de reactivo Grignard, es necesario elevar la temperatura del medio calefactor, en la camisa del pote 1, a 70°C.

15.

20.

25.

Por la cañería 2 se destila una mezcla de éter y bromuro etílico y el vapor se licua en el condensador 3. La mezcla líquida así condensada, a temperatura de 35°C aproximadamente fluye por la cañería de suministro de fluido 4 la válvula 5 y gotea sobre los bloques de magnesio en el reactor 7. El magnesio empieza a disolverse en seguida. El ritmo de destilación proce-



251255

dente del pote 1, y por consiguiente la circulación de líquido por el reactor 7, así como la cantidad de refrigerante en el condensador 3, se regulan de manera que la temperatura de reacción en el reactor 7 se mantenga a 35°-36°C aproximadamente.

5. A medida que la reacción continúa, es necesario aumentar la temperatura del agua en la camisa calefactora del pote 1 hasta 70°C aproximadamente, para que la temperatura interna en el pote aumente gradualmente hasta 56-57°C.

10. A fin de determinar el punto final, hacia el término de la reacción el condensado procedente de 3 se dirige directamente al pote 1 en vez de devolverlo al reactor 7. El contenido de halogenuro orgánico en el destilado puede determinarse entonces, por ejemplo, midiendo la densidad del destilado; o bien, puede determinarse la cantidad de magnesio empleado

15. calculando la diferencia en peso. La reacción se considera terminada cuando el destilado no contiene ya halogenuro orgánico, esto es, cuando han reaccionado 33 kg de magnesio. El bromuro etílico de magnesio contenido en el pote 1, en solución éterea puede retirarse por el fondo del pote y emplearse directamente para ulterior reacción. El rendimiento, calculado con relación al magnesio, asciende a más de 95% de la teoría.

#### EJEMPLO 2. (Procedimiento de submersión)

25. Esta operación es como la descrita en el Ejemplo 1, salvo que la mezcla de éter dietílico y bromuro etílico procedente del condensador 3 se dirige, por medio de las cañerías de fluido 4 y 6, al fondo del reactor 7 y luego pasa hacia arriba por el magnesio contenido en el reactor 7. La porción

30. flúida de la mezcla de reacción sale del reactor 7 por la línea de rebosamiento 8 y va al pote 1. Este último se calienta, como en el Ejemplo 1, para destilar una mezcla de éter dietílico



257255

y bromuro etílico hacia el condensador 3; el ciclo se repite luego hasta dar fin a la reacción y el punto final se determina como en el Ejemplo 1.

5. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

= . =

N O T A

10. Descrito el invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente suiza Nº 71.852 de fecha 10 de abril de 1.959.

15. 1. Procedimiento, con su instalación correspondiente para la preparación de halogenuros organomagnésicos, por reacción de un halogenuro orgánico con magnesio en un disolvente líquido para reacciones Grignard, procedimiento que comprende el empleo de magnesio en forma de piezas groseras y voluminosas.

20. 2. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, en el cual las piezas de magnesio tienen un volumen por pieza de 50 ml aproximadamente por lo menos.

3. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, en el cual el magnesio se emplea en forma de bloques que pesan cada uno entre 1 kg aproximadamente y 20 kg aproximadamente.

25. 4. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, en el cual el magnesio se emplea en exceso con



257255

respecto al halogenuro orgánico.

5. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 4, en el cual se emplea un exceso estequiométrico 100% de magnesio.

5. 6. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 5, el cual comprende el hacer pasar una mezcla flúida que consta de un halogenuro orgánico y un disolvente líquido para reaccionar Grignard a una zona de reacción cargada con piezas de magnesio groseras y voluminosas; el retirar de la zona de reacción hacia una zona de destilación una mezcla de flúido que comprende el mencionado disolvente líquido, halogenuro orgánico sin reaccionar un halogenuro organomagnésico producido por la reacción; el destilar de dicha zona de destilación hacia una zona de condensación un destilado vaporoso que comprende por lo menos una porción de disolvente líquido y por lo menos una porción de halogenuro orgánico no reaccionado contenido en la mencionada zona de destilación; el condensar dicho destilado en dicha zona de condensación y el pasar el condensado a la mencionada zona de reacción.
- 10.
- 15.

20. 7. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 6, en el cual el halogenuro orgánico es bromuro de etilo y el disolvente orgánico es éter dietílico.

25. 8. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 7, en el que la instalación para la preparación de halogenuros organomagnésicos, comprende un pote de destilación conectado por una cañería de transporte de destilado a la admisión de un condensador, hallándose conectada la salida del condensador por una cañería de transporte de condensado, mediante una válvula, a un reactor, cerca de la parte superior de este último; dicha cañería de transporte de condensado está provista de una rama,
- 30.



257255

tomada por encima de la mencionada válvula, y la rama está conectada al reactor cerca del fondo de éste; el mencionado reactor está conectado por una cañería de descarga con válvula que conduce al interior del mencionado pote; el mencionado

5. reactor está provisto, en el intermedio entre la conexión de la mencionada cañería de transporte de condensado y la mencionada cañería de descarga, de una cañería de rebosamiento que conduce al interior del mencionado pote; y la citada

10. cañería de transporte de condensado está provista de una segunda rama, tomada por encima de la rama mencionada en primer lugar y que conduce por medio de una válvula al pote mencionado.

15. 9. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 8, en la cual, el reactor mencionado está provisto de dispositivos para pesar su contenido.

10. Procedimiento con su instalación correspondiente para la preparación de halogenuros organomagnésicos.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de quince páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, acompañadas de una lámina de dibujos.

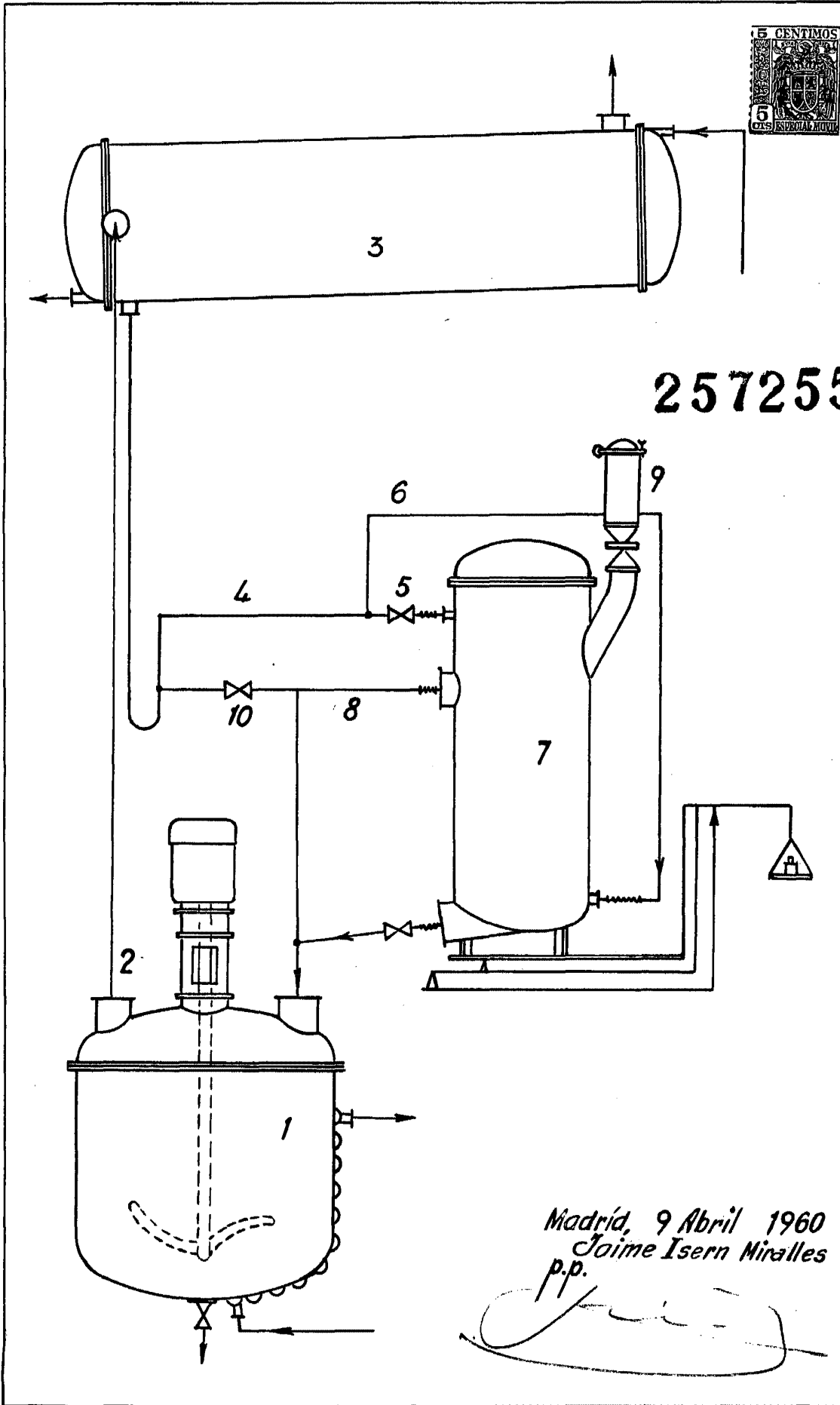
Madrid, a 9 de abril de 1.960.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. SOCIETE ANONYME.

p. a.

JOSE ISERN VILLALBA

R/pp.



257255

Madrid, 9 Abril 1960  
Jaime Isern Miralles  
p.p.