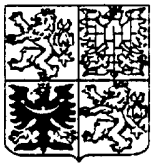
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 972

(19)

ČESKÁ REPUBLIKA



ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2484-93**

(22) Přihlášeno: **27. 03. 92**

(30) Právo přednosti:
21. 06. 91 US 91/719876

(40) Zveřejněno: **16. 03. 94**
(Věstník č. 3/94)

(47) Uděleno: **18. 02. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **16. 04. 97**
(Věstník č. 4/97)

(86) PCT číslo: **PCT/US92/02232**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 93/00324**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[6]:
C 07 C 209/02
C 07 C 209/36
C 07 C 209/38
C 07 C 201/12

(73) Majitel patentu:
MONSANTO Company, St. Louis, MO, US;

(72) Původce vynálezu:
Allman James Malcolm, Creve Coeur, MO, US;
Bashkin James Keane, St. Louis, MO, US;
Rains Roger Keranen, Richfield, OH, US;
Stern Michael Keith, University City, MO, US;

(74) Zástupce:
Brodská Blanka ing., Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300;

(54) Název vynálezu:
Způsob výroby 4-aminodifenylaminu, jeho meziproduktů a derivátů

(57) Anotace:
Způsob výroby 4-ADPA, jeho meziproduktů a derivátů, kdy reakcí anilinu nebo jeho substituovaných derivátů s nitrobenzenem vznikají za vhodných podmínek 4-nitrodifenylamin nebo jeho substituované deriváty a/nebo 4-nitrosodifenylamin nebo jeho substituované deriváty a/nebo jejich soli. Tyto meziprodukty, buď izolované nebo ve směsi, se následně redukují za vzniku 4-ADPA nebo jeho substituovaných derivátů. 4-ADPA nebo jeho substituované deriváty mohou dále podléhat redukční alkylaci za vzniku alkylovaného p-fenylendiaminu nebo jeho substituovaných derivátů. Tyto látky jsou využívané jako antiozonanty.

CZ 281 972 B6

Způsob výroby 4-aminodifenylaminu, jeho meziproduktů a derivátů

Oblast techniky

Prezentovaný vynález se týká způsobu výroby 4-aminodifenylaminu (4-ADPA), konkrétně metody výroby 4-ADPA z anilinu, který reaguje s nitrobenzenem v přítomnosti báze a za podmínek, kdy je kontrolováno množství protické látky (to je vody).

Touto reakcí vzniká směs, bohatá na soli 4-nitrodifenylaminu a 4-nitrosodifenylaminu, které jsou ze směsi izolovány a následně hydrogenovány nebo je hydrogenována přímo reakční směs. Hydrogenační reakcí vznikají velké výtěžky 4-ADPA. Tento vynález také předkládá metody pro přípravu meziproduktů pro výrobu 4-ADPA a metodu pro přípravu alkylovaného p-fenylendiaminu, používaného jako antioxidant.

Dosavadní stav techniky

Je známá výroba 4-ADPA mechanismem nukleofilní aromatické substituce, kdy je halogenidový substituent nahrazen anilinovým derivátem. Tato metoda zahrnuje přípravu výchozích látek pro výrobu 4-ADPA, jako např. 4-nitrodifenylaminu (4-NDPA), jehož nitro-skupina je redukována. 4-NDPA vzniká reakcí p-chlornitrobenzenu s derivátem anilinu (např. formanilidem nebo jeho solí s alkalickým kovem) v přítomnosti akceptoru kyseliny nebo neutralizačního činidla (K_2CO_3), popřípadě s využitím katalyzátoru. Viz např. US 4 187 248; US 4 683 332; US 4 155 936; US 4 670 595; US 4 122 118; US 4 614 817; US 4 209 463; US 4 196 146; US 4 187 249; US 4 140 716. Tato metoda je nevýhodná v tom, že používání derivátů anilinu (formanilid) a p-chlornitrobenzenu vyžaduje další experimentální vybavení a kapacity pro přípravu těchto výchozích látek z anilinu a nitrobenzenu.

Je také známá výroba 4-ADPA spojením anilinu způsobem hlava-ocas. Viz příklad GB 1 440 767, a US 4 760 186. Tato metoda je nevýhodná v tom, že výtěžky 4-ADPA nejsou přijatelné pro komerční procesy. Také je popsaná dekarboxylace urethanu za vzniku 4-ADPA. Viz US 3 847 990. Nicméně tato metoda není komerčně výhodná z hlediska ceny a výtěžku.

Dále je známá výroba 4-ADPA hydrogenací p-nitrosodifenylhydroxylaminu. P-nitrosodifenyl-hydroxylamin se vyrábí katalytickou dimerizací nitrosobenzenu za použití alifatických sloučenin, benzenu, naftalenu nebo ethylenicky nenasycených sloučenin jako redukčních činidel. Viz např. US 4 178 315 a 4 404 401. Dále se uvádí výroba p-nitrosodifenylaminu z difenylaminu a alkylnitrátu v přítomnosti nadbytku HCl. Viz např. US 4 518 803 a 4 479 008.

Známá je také výroba 4-nitrosodifenylaminu reakcí acetanilidu s nitrobenzenem v DMSO za přítomnosti NaOH a K_2CO_3 při 80 °C po dobu 5 hodin. Viz Ayyangar a kol., Tetrahedron Letters, Vol. 31, No. 22, pp. 3217-3220 (1990). Nebo Wohl, Chemische Berichte, 36, p. 4135 (1903) a Chemische Berichte, 34, p. 2442 (1901). Nicméně výtěžky 4-nitrosodifenylaminu jsou nízké a proto je metoda nevhodná pro komerční využití. Kromě toho tato metoda vyžaduje použití derivátu anilinu (acetanilidu) a tím vzrůstá cena výchozích látek.

Výhodou předloženého vynálezu je, že nepracuje v prostředí halogenidu a tím se eliminuje problém nákladného odstraňování halogenidu z odpadního toku. Výrobní proces je mnohem levnější z hlediska výrobních nákladů a ceny surovin, protože v metodě se používá přímo anilin a nitrobenzen místo jejich derivátů.

Podstata vynálezu

Předložený vynález je zaměřen na způsob výroby 4-ADPA, jako meziproduktů a jejich substituovaných derivátů, např. 4-nitrodifenylaminu (4-NODPA) a jejich solí a/nebo 4-nitrosodifenylaminu (p-NDPA nebo 4-NODPA) a/nebo jeho solí. Tyto sloučeniny vznikají reakcí anilinu, popř. jeho substituovaných derivátů a nitrobenzenu ve vhodném systému rozpouštědel. Další reakce probíhá v přítomnosti báze za podmínek, při nichž je kontrolováno množství protické látky (voda) v reakční směsi. Výsledná reakční směs je bohatá na meziprodukty pro výrobu 4-ADPA nebo jejich substituované deriváty včetně solí 4-nitrodifenylaminu a/nebo 4-nitrosodifenylaminu. Proces může být podle návodu v předloženém vynálezu využíván k výrobě vysokých výtěžků 4-nitroso produktu (p-nitrosodifenylaminu a jeho soli) s malým nebo žádným výtěžkem 4-nitro produktu. Směs vzniklých 4-nitroso produktů může být buď přímo hydrogenována, nebo 4-nitroso produkt může být izolován a následně hydrogenován za vzniku vysokých výtěžků 4-ADPA. Podobně 4-nitro produkt (4-nitrodifenylamin a jeho sůl) může být vyroben s vysokým výtěžkem a malým nebo žádným výtěžkem 4-nitroso produktu. 4-nitro produkt nebo izolovaný 4-nitro produkt může být dále hydrogenován za vzniku vysokých výtěžků 4-ADPA. Stejně tak 4-nitro a 4-nitroso produkty, vznikající společně v reakční směsi, jsou přímo hydrogenovány (bez izolace) za vzniku 4-ADPA. Výsledný 4-ADPA může být využit k přípravě alkylovaných produktů p-fenylendiaminu, které se používají jako antioxidanty a antiozonanty. Podobně také meziprodukty k výrobě 4-ADPA mohou být redukovány a redukovaný materiál alkylován ve stejné reakční nádobě za použití ketonu jako rozpouštědla.

V jednom provedení vynálezu je množství protické látky, přítomné při reakci anilinu nebo jeho substituovaných derivátů s nitrobenzenem, řízeno pomocí sušicího činidla, které se nachází v reakční směsi během reakce. V jiném provedení je množství protické látky v reakční směsi anilinu nebo jeho substituovaných derivátů a nitrobenzenu řízeno kontinuálním odstraňováním protické látky destilací.

Příklady provedení vynálezu

Uvedený způsob přípravy meziproduktů pro výrobu 4-ADPA obsahuje tyto kroky:

a) uvedení anilinu nebo jeho substituovaných derivátů a nitrobenzenu do reakčního kontaktu ve vhodném systému rozpouštědel

b) reakci anilinu nebo jeho substituovaných derivátů s nitrobenzenem v uzavřeném prostoru reaktoru při vhodné teplotě, v přítomnosti vhodné báze a řízeného množství protické látky (voda) za vzniku 4-nitrodifenylaminu nebo jeho substituovaných derivátů a jeho soli a/nebo 4-nitrosodifenylaminu nebo jeho substituovaných derivátů a jeho soli.

Pro výrobu 4-ADPA nebo jeho substituovaných derivátů předkládá uvedený způsob následující kroky:

c) redukci 4-nitrosodifenylaminu nebo jeho substituovaných derivátů a jeho soli a/nebo 4-nitrodifenylaminu nebo jeho substituovaných derivátů a jeho soli za vzniku 4-ADPA.

Pro výrobu alkylovaných p-fenylendiaminů nebo jejich substituovaných derivátů předkládá uvedený způsob tyto kroky:

d) redukční alkylaci 4-ADPA nebo jeho substituovaných derivátů.

Pod pojmem "meziprodukty pro výrobu 4-ADPA" se míní 4-nitrodifenylamin, 4-nitrosodifenylamin (také zmiňovaný jako p-nitrosodifenylamin), jejich substituované deriváty a jejich soli. Tak

tedy zmínka o "jednom nebo více meziproduktech pro výrobu 4-ADPA" znamená jednu nebo obě neutrální sloučeniny (ty, které nejsou ve formě soli) a/nebo sůl jedné nebo obou takových sloučenin. Sůl vzniká v reakční směsi reakcí 4-nitro a/nebo 4-nitroso produktů s bází. Tedy reakční směs, vznikající touto metodou, může obsahovat jednu ze sloučenin nebo solí nebo jejich jakoukoli kombinaci. Závisí to na zvolených specifických reakčních podmínkách.

Molární poměr anilinu nebo jeho substituovaných derivátů k nitrobenzenu se může měnit od velkého nadbytku nitrobenzenu k velkému nadbytku anilinu nebo jeho substituovaných derivátů. Lépe se osvědčilo provádění reakce v nadbytku anilinu nebo jeho substituovaných derivátů. Poměr 4-nitro sloučenin k 4-nitroso sloučeninám, vznikajícím při reakci, může být ovlivňován změnami poměru anilinu k nitrobenzenu. Např. jestliže je vyšší poměr anilinu k nitrobenzenu, je také vyšší poměr 4-nitroso ku 4-nitro sloučeninám. A naopak, čím vyšší je poměr nitrobenzenu k anilinu, tím vyšší je poměr 4-nitro ku 4-nitroso sloučeninám.

Užívaný termín "substituované deriváty anilinu" představuje anilin, obsahující jeden nebo více elektronakceptorových nebo elektrondonorových substituentů na aromatickém jádře. Vhodnými substituenty jsou mimo jiné halogenidy, $-NO_2$, $-NH_2$, alkylové skupiny, alkoxy skupiny, $-SO_3$, -COOH a arylové, aralkylové nebo alkarylové skupiny, obsahující alespoň jednu $-NH_2$ skupinu. Halogen-substituenty jsou voleny ze skupiny chloridových, bromidových a fluoridových substituentů. Preferované alkylové a alkoxy skupiny obsahují od 1 do 6 uhlíkových atomů. Preferované arylové, aralkylové a alkarylové skupiny obsahují od 6 do 18 uhlíkových atomů. Mezi substituované deriváty anilinu patří mimo jiné 2-methoxyanilin, 4-methoxyanilin, 4-chloranilin, p-toluidin, 4-nitroanilin, 3-bromanilin, 3-bromo-4-aminotoluen, p-aminobenzoová kyselina, 2,4-diaminotoluen, 2,5-dichloranilin, 1,4-fenylendiamin, 4,4'-methylendianilin, 1,3,5-triaminobenzen a jejich směsi. Anilin nebo jeho substituované deriváty mohou být do směsi přidány přímo nebo mohou vznikat "in situ" po přidání sloučenin, ze kterých anilin nebo odpovídající deriváty anilinu za podmínek v reakčním systému vznikají.

Také azobenzen vzniká při této reakci v různém množství, které závisí na reakčních podmínkách. Jedním ze způsobů kontroly vzniku azobenzenu je sledování poměru anilinu ku nitrobenzenu. Se vzrůstem tohoto poměru se množství azobenzenu všeobecně snižuje. Jak bude uvedeno a popsáno níže v příkladu 4, mohou mít vliv na množství vznikajícího azobenzenu i další proměnné, např. množství báze a kyslíku.

Tedy využitím poznatků uvedeného vynálezu může zkušený odborník provádět reakci tak, aby bylo řízeno množství vznikajícího azobenzenu.

Vhodný systém rozpouštědel obsahuje mimo jiné rozpouštědla, jako např. dimethylsulfoxid, N-methylpyrrolidon, dimethylformamid, anilin, pyridin, nitrobenzen, nepolární uhlovodíky, jako toluen a hexan, ethylenglykol dimethyl ether, diisopropyl ethylamin a i jejich směsi. Jak je výše uvedeno, při reakci se preferuje použití nadbytku anilinu nebo jeho substituovaných derivátů a tento nadbytek slouží jako rozpouštědlo. Jak bude detailněji popsáno dále, může být použita směs jednoho nebo více vhodných rozpouštědel s dalším protickým rozpouštědlem, které udává množství protické látky v systému (např. methanol).

Vhodnými bázemi jsou mimo jiné organické a anorganické báze, jako např. alkalické kovy (Na), hydridy, hydroxidy a alkoxidy alkalických kovů (NaH, LiOH, NaOH, CsOH, KOH, t-butoxid draselný) a podobně i jejich směsi. Dalšími vhodnými bázickými látkami jsou mimo jiné katalyzátory fázového přenosu ve spojení s vhodným bázickým prostředím, např. hydroxidy kvarterních aminů, v nichž je každý substituent nezávisle volen z alkylových, arylových nebo arylalkylových skupin, které by měly mít nejlépe 1 až 18 uhlíkových atomů, tedy tetraalkylamoniumhydroxidy, např. tetramethylamoniumhydroxid, aryltrialkylamoniumhydro-xidy, např. fenyltrimethylamoniumhydroxid, arylalkyltrialkylamoniumhydroxidy, např. benzyl-trimethylamoniumhydroxid, alkyldiamoniumhydroxidy, např. bis-dibutylethylhexamethylendia-monium-

hydroxid a jiné kombinace katalyzátorů fázového přenosu a vhodných bází, např. vhodná báze ve spojení s arylamonnými solemi, crown ethery a jim podobnými, a aminové báze, jako je bis(trimethylsilyl)amid lithný a podobné, včetně jejich směsí. Pro praktické využití se preferuje používání hydroxidů tetraalkylamonia jako bází (tetramethylamoniumhydroxidu). Výhodnější je přidávání báze k anilinu nebo jeho substituovaným derivátům za vzniku směsi, která se potom slučuje s nitrobenzenem. Podobně může být báze přidávána až po reakci anilinu nebo jeho substituovaných derivátů s nitrobenzenem. Přidávání látky může probíhat nad i pod povrchem roztoku. Množství báze v této reakci se může měnit v širokém rozsahu. Např. reakce může být vedena způsobem, při kterém je limitována báze, nebo může být limitován nitrobenzen nebo jeho substituované deriváty. Tyto způsoby závisí mimo jiné také na požadovaném stupni minimalizace azobenzenu.

Reakce probíhá při vhodné teplotě, která se může měnit v širokém rozmezí. Např. teplota se může pohybovat v rozmezí od -10 °C do 150 °C, od 0 °C do 100 °C nebo nejlépe od 10 °C do 90 °C. Nejvhodnější teplota pro průběh reakce je asi od 60 °C do asi 80 °C, nebo přesně 75 °C. V případě, že je jako rozpouštědlo používán anilin za aerobních reakčních podmínek, dochází se vzrůstem teploty reakce k nárůstu množství vzniklého azobenzenu. Ale jestliže reakce probíhá v anilinu za anaerobních podmínek, tak zvýšení teploty nemusí vést nutně ke zvýšení množství azobenzenu. V případech, kde nevadí tvorba azobenzenu, bude vhodné použít vyšších teplot.

Ale tam, kde požadujeme minimální množství azobenzenu, je vhodnější použít nižších teplot nebo anaerobních reakčních podmínek. Podobně, jestliže chceme minimalizovat množství azobenzenu v případě, že reakce probíhá při vyšších teplotách, pak musíme použít jiné rozpouštědlo, než anilin, a kontrolovat poměr anilinu nebo jeho substituovaných derivátů k nitrobenzenu. Kontrola množství protické látky, přítomné v reakci, je důležitá. Všeobecně platí, že pokud reakce probíhá v anilinu, inhibuje voda, přítomná při reakci v množství větším, než asi 4% H_2O (vztaženo k objemu reakční směsi), reakci anilinu s nitrobenzenem do té míry, že reakce nemá žádnou větší významnost. Snížení množství vody pod 4% způsobí, že se reakce ubírá požadovaným směrem. Jestliže se jako báze použije tetramethylamoniumhydroxid a rozpouštědlem je anilin, pak se s dalším snižováním množství vody (pod 0,5% vztaženým k objemu reakční směsi) zvyšuje celkové množství 4-nitrodifenylaminu a 4-nitrosodifenylaminu a/nebo jejich solí, ale s nižší selektivitou, protože vzniká v malém množství 2-nitrodifenylamin. Takto by reakce mohla probíhat v bezvodém prostředí. "Řízené množství" protické látky je takové množství, při kterém ještě probíhá reakce anilinu s nitrobenzenem (pod 4% H_2O, vztaženým k objemu reakční směsi), jestliže používáme anilin jako rozpouštědlo. Horní hranice pro množství protické látky, přítomné při reakci, se mění s použitým rozpouštědlem. Např. jestliže se použije DMSO jako rozpouštědlo a tetramethylamoniumhydroxid jako báze, pak horní hranice množství protické látky, přítomné při reakci, je asi 8% H_2O (vztaženo k objemu reakční směsi). Jestliže je používán anilin jako rozpouštědlo a ta samá báze, pak horní hranice jsou 4% H_2O (vztaženo k objemu reakční směsi). Kromě toho se množství tolerované protické látky bude měnit s typem báze, s množstvím báze a s typem kationtu báze v různých systémech rozpouštědel. Záleží však na zručnosti odborníka využívajícího návodů prezentovaného vynálezu, aby určil specifickou horní hranici pro množství protické látky ve specifickém rozpouštědle, typu a množství báze, kationtu báze a podobně. Minimální množství protické látky, potřebné k udržení selektivity požadovaných produktů, může být také určeno zkušeným odborníkem a bude záviset na použitém rozpouštědle, typu a množství používané báze, typu kationtu báze a dalších faktorech.

Protože množství protické látky přítomné při reakci je důležité, je možné je snížit co nejvíce a potom přidat zpátky do reakční směsi požadované množství, např. 0,5 % objemového v případě použití anilinu jako rozpouštědla. Protické látky, které mohou být využívány k těmto přídavkům, jsou zkušeným odborníkům známé a mohou to být mimo jiné voda, methanol apod. Metody pro měření množství protické látky a pro snižování jejího množství co nejvíce je to možné, jsou odborníkům dobře známé. Např. množství vody, přítomné v některých reagentech, může být stanoveno pomocí Karl-Fischerovy reakce, a množství vody může být sníženo destilací a/nebo

sušením za sníženého tlaku, sušením v přítomnosti P_2O_5 a jiných činidel, azeotropní destilací, využívající např. anilin a jemu podobné sloučeniny včetně jejich kombinací.

V jednom provedení tohoto vynálezu se pro řízení množství protické látky během reakce anilinu nebo jeho substituovaných derivátů s nitrobenzenem používá přídavek sušicího činidla, které je přítomné při reakci anilinu nebo jeho substituovaných derivátů s nitrobenzenem. Např. jestliže je protickou látkou voda, sušicí činidlo odstraňuje vodu, přítomnou během reakce anilinu nebo jeho substituovaných derivátů s nitrobenzenem, a výsledkem je vyšší konverze nitrobenzenu a vyšší výtěžky 4-nitrodifenylaminu a 4-nitrosodifenylaminu nebo jejich substituovaných derivátů. Jak už zde bylo řečeno, sušicí činidlo je sloučenina, která je přítomná během reakce anilinu nebo jeho substituovaných derivátů s nitrobenzenem vedle vhodné báze. Vhodnými sušicími činidly jsou mimo jiné bezvodý síran sodný, molekulová síta typu 4A°, 5A° a 13X od "Union Carbide Corporation", $CaCl_2$, dihydrát tetramethylamoniumhydroxidu, bezvodé báze, jako např. KOH, NaOH a aktivovaná alumina.

V dalším provedení tohoto vynálezu se řízení množství protické látky, přítomné během reakce anilinu nebo jeho substituovaných derivátů s nitrobenzenem, děje kontinuálním odstraňováním protické látky z reakční směsi pomocí destilace. Jestliže je protickou látkou voda, pak se preferuje kontinuální azeotropní destilace vody z azeotropu voda/anilin. Kontinuální destilace protické látky je preferovanou metodou pro řízení množství protické látky, přítomné během reakce anilinu nebo jeho substituovaných derivátů s nitrobenzenem. Kontinuální odstraňování protické látky dovoluje použití nižšího množství báze při reakci anilinu nebo jeho substituovaných derivátů s nitrobenzenem za dosažení velmi vysoké konverze nitrobenzenu a vynikajících výtěžků 4-nitrodifenylaminu a 4-nitrosodifenylaminu a/nebo jejich solí nebo substituovaných derivátů.

Reakce může probíhat za aerobních nebo anaerobních podmínek. Při aerobních podmínkách probíhá reakce v podstatné míře, jak už bylo napsáno, v reakční zóně, která je vystavena účinku kyslíku, obvykle je ve styku se vzduchem. Za aerobních podmínek se tlak, při kterém reakce probíhá, může měnit a optimální tlak a také optimální kombinace tlaku a teplotních/tlakových podmínek je lehce stanovitelná zkušeným odborníkem. Např. reakce může probíhat při laboratorní teplotě a při tlaku v rozmezí asi od 69 asi do 1722 kPa, ale také při tlaku asi od 96 asi do 1033 kPa. Za anaerobních podmínek může reakce probíhat při atmosférickém, sníženém nebo zvýšeném tlaku v přítomnosti inertního plynu (N_2, Ar). Optimální podmínky pro každou skupinu reakčních parametrů (teplota, báze, rozpouštědlo a další) jsou lehce stanovitelné zkušeným odborníkem, využívajícím návodů tohoto vynálezu. Bylo pozorováno, že méně azobenzenu vzniká, když reakce probíhá anaerobně s použitím anilinu jako rozpouštědla. Také bylo pozorováno, že méně azobenzenu vzniká, jestliže reakce probíhá aerobně v DMSO a dalších podobných rozpouštědlech.

4-nitrodifenylamin nebo jeho substituované deriváty a/nebo 4-nitrosodifenylamin nebo jeho substituované deriváty a/nebo jejich soli mohou být redukovány na 4-ADPA nebo jeho substituované deriváty. Neutrální sloučeniny mohou vznikat ze solí za použití vody a/nebo kyseliny. Viz např. příklad 1D. Podobně soli mohou být redukovány, jak je vidět v příkladu 1A. Tato redukce může být provedena jakýmkoli známým redukčním procesem, třeba s využitím hydridového prostředí, např. tetrahydroboritanu sodného ve spojení s katalyzátorem (Pd nebo Pt na uhlíku). Preferovaná je však katalytická redukce, ve které hydrogenace probíhá v prostředí vodíku za přítomnosti Pt nebo Pd na uhlíku nebo Ni a jim podobných katalyzátorů. Tento hydrogenační proces je podrobněji popsán v "Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis", P. N. Rylander, Academic Press, N. Y., p. 299 (1979).

Hydrogenace může probíhat v celé řadě rozpouštědel, jako jsou mimo jiné toluen, xylen, anilin, 4-ADPA, voda a jejich směsi. Preferovaně probíhá hydrogenace za pomoci katalyzátorů (Pt na uhlíku nebo Pd na uhlíku) ve vhodném rozpouštědle, jako je např. buď toluen, 4-ADPA, xylen,

anilin a jejich směsi, nebo směsi, které obsahují vodu jako rozpouštědlo, a tlak vodíku se pohybuje od 689 do 2343 kPa vodíku při teplotě asi 80 °C.

Redukční alkylace 4-ADPA, kterou vznikají antiozonanty, může probíhat kterýmkoli známým procesem. Viz např. US 4 900 868. Preferovaná je reakce 4-ADPA a vhodného ketonu nebo aldehydu v přítomnosti vodíku a katalyzátoru Pt na uhlíku. Vhodné ketony jsou methylisobutylketon (MIBK), aceton, methylisoamylketon a 2-oktanon. Je třeba poznamenat, že redukce meziproduktů pro přípravu 4-ADPA a alkylace redukovaného materiálu může probíhat ve stejné reakční nádobě s použitím ketonu jako rozpouštědla. Viz např. US 4 463 191 a Banerjee a kol., J. Chem. Soc. Comm. 18, 1275-76 (1988).

Dříve uvedené výchozí látky a činidla mají stejné obecné vlastnosti, i když v jedné nebo více skupinách, např. $-NO_2$, jsou jednoduché obměny. Kromě toho není chemická povaha substituentu ve srovnání s vodíkovým substituentem ve stejné poloze důležitá, pokud nepříznivě neovlivňuje celkovou aktivitu a/nebo syntézu.

Chemické reakce, uvedené výše, jsou obecně objasněné na příkladech jejich širokého použití v metodách tohoto vynálezu. V některých případech nemohou být reakční podmínky aplikovány, jak je specificky popsáno, na každou výchozí látku a činidlo. Např. některé příslušné báze nejsou rozpustné v jednom rozpouštědle tak, jako v jiných rozpouštědlech. Výchozí látky a činidla, která mají tuto vlastnost, může každý zkušený odborník určit. Ve všech takových případech mohou být reakce úspěšně provedeny buď různými tradičními modifikacemi, t.j. úpravami teploty, tlaku a jim podobných faktorů, změnami zvolených činidel, rozpouštědel a bází, modifikacemi reakčních podmínek apod., nebo mohou být aplikovány jiné reakce, zde uvedené, nebo jiné běžné reakce. Ve všech preparativních metodách jsou všechny výchozí látky známé nebo jsou lehce připravitelné ze známých výchozích látek.

Bez dalších komplikací se předpokládá, že odborník může užitím předcházejícího popisu využít předložený vynález v jeho plném rozsahu. Následující specifické části tohoto vynálezu jsou proto sestaveny pouze ilustrativně a bez omezení dalšího přístupu ke způsobům tohoto vynálezu.

Příklady

Všechna činidla byla použita přímo, kromě některých bází a rozpouštědel, která byla sušena, jak je popsáno později. Pokud nebylo řečeno jinak, všechny výtěžky byly stanovovány za pomoci HPLC podle následující metody.

Chemikálie a postupy

Anilin, jeho substituované deriváty a nitrobenzen byly čistoty reagent grade a byly používány bez dalšího čištění. Rozpouštědla byla od Aldrich Chemical a byla v bezvodém stavu. Hydroxid tetramethylamonia byl ve formě pentahydrátu. Jako pevná látka byl sušen v exikátoru nad P_2O_5 ve vakuu několik dnů před použitím. Titrací vysušené pevné látky bylo zjištěno, že vysušená látka je dihydrát tetramethylamoniumhydroxidu.

Stanovení pomocí HPLC: HPLC s reverzní fází byla využita k analýze reakčních směsí. Byla používána kolona o rozměrech 4,6 X 150 mm, naplněná sorbentem 5 μm Beckman/Altex Ultrasphere-ODS. Eluce byla prováděna systémem pump s ternárním gradientem.

Eluční gradient

čas (min)	průtoková rychlost (ml/min)	% vody	% ACN	% MeOH
0	1,5	90	10	0
12,0	1,5	63	30	8
12,1	1,5	60	20	20
15	1,5	60	20	20
35	1,5	10	45	45
40	1,5	10	45	45
41	1,5	90	10	0
50	1,5	90	10	0

Příklad 1

A) Tento příklad ilustruje reakci anilinu a nitrobenzenu za přístupu vzduchu při laboratorní teplotě za vzniku 4-NDPA a p-nitrosodifenylaminu (p-NODPA). Reakční směs byla následně přímo hydrogenována za vzniku 4-ADPA.

Byla použita 500 ml tříhrdlá baňka s kulatým dnem. V baňce bylo umístěno magnetické míchadlo. Do baňky bylo dáno 196 ml anilinu a 4,3 ml nitrobenzenu (4,2 mmol). K míchané reakční směsi byl přidán pevný dihydrát tetramethylamoniumhydroxidu (17,7 g, 140 mmol). Při reakci byl spotřebován již po 2 hodinách téměř veškerý nitrobenzen, avšak byla ponechána v chodu při míchání 18 hodin. Po uplynutí této doby zreagovalo více než 99 % nitrobenzenu. HPLC analýza reakční směsi ukázala tyto výtěžky produktů, vzniklých z nitrobenzenu: 4-NDPA (6,4 mmol, 1,37 g, 15 %), p-NDPA (30,6 mmol, 6,1 g, 73 %), 2-NDPA (0,3 mmol, 0,064 g, 0,7 %), fenazin (0,8 mmol, 0,14 g, 1,9 %), fenazin-N-oxid (0,3 mmol, 0,05 g, 0,7 %).

Ke směsi bylo přidáno 16 ml vody a celá reakční směs byla dána k hydrogenaci do 300 cm^3 autoklávu. Do autoklávu bylo přidáno 1 % (0,5 g suché hmotnosti) platino - uhlíkového katalyzátoru. Reakční směs byla zahřáta na 80 °C při 1033 kPa H_2. Hydrogenace byla ukončena za 30 minut. Analýzou HPLC bylo zjištěno, že bylo připraveno 35,9 mmol 4-ADPA, což odpovídá výtěžku 97 % z 4-NDPA a p-NDPA.

B) Toto je příklad reakce anilinu s nitrobenzenem při laboratorní teplotě v dimethylsulfoxidu při anaerobních podmínkách.

Do 25 ml baňky s kulatým dnem byly dány v atmosféře argonu 4 ml DMSO, anilin, (200 µl, 1,9 mmol) a 330 mg dihydrátu tetramethylamoniumhydroxidu (2,5 mmol). Reakční směs byla ponechána 4 hodiny při laboratorní teplotě. Konverze nitrobenzenu proběhla ze 68 %. Analýza HPLC ukázala následující výtěžky produktů, vzniklých z nitrobenzenu: 4-NDPA (30,5 %), p-NDPA (33,6 %), azobenzen (2,6 %), azoxybenzen (stopy).

C) Toto je příklad reakce anilinu s nitrobenzenem při laboratorní teplotě za anaerobních podmínek.

Do 25 ml baňky s kulatým dnem byl dán v rukavicové skříňce s nastavitelnou atmosférou, naplněné argonem, anilin (1,8 ml) a nitrobenzen (0,02 ml, 0,19 mmol). K tomuto roztoku byl přidán dihydrát tetramethylamoniumhydroxidu (330 mg, 2,5 mmol). Všechen nitrobenzen byl spotřebován po několika hodinách. Analýza HPLC ukázala následující výtěžky produktů, vzniklých z nitrobenzenu: 4-NDPA 10 %, p-NDPA 76 %, azobenzen 7 % a fenazin 5 %.

D) Toto je příklad reakce mezi anilinem a nitrobenzenem v DMSO za přístupu vzduchu. Tento příklad také ilustruje vznik 4-NDPA a p-NDPA z jejich solí za použití vody a kyseliny.

Reakční směs obsahovala anilin (200 µl, 2,1 mmol) a nitrobenzen (200 µl, 1,9 mmol) ve 4 ml DMSO.

Dihydrát tetramethylamoniumhydroxidu (330 mg, 2,5 mmol) byl přidán v jednom přídavku. Reakční směs byla míchána 18 hodin. Za tuto dobu bylo spotřebováno 80 % nitrobenzenu. Reakční směs byla vyklopena do 200 ml vody, což způsobilo okamžité vysrážení 4-NDPA. Roztok byl chlazen ledem několik hodin. Potom byl zfiltrován a produkt byl vysušen při 100 °C. K filtrátu byla přidávána ledová kyselina octová až do neutrálního pH, což vedlo k vysrážení p-NDPA. Sraženina byla odfiltrována a vysušena při 100 °C. Izolované výtěžky, přepočtené na spotřebovaný nitrobenzen: 4-NDPA (66 %), p-NDPA (29 %).

E) Toto je příklad reakce anilinu a nitrobenzenu v DMSO při 80 °C za přístupu vzduchu.

Do 250 ml baňky s kulatým dnem byl dán anilin (0,05 mol, 4,6 g), nitrobenzen (0,05 mol, 6,1 g) a 75 ml DMSO. Dihydrát tetramethylamoniumhydroxidu (0,2 mol, 25,44 g) byl k roztoku přidán v jedné dávce. Reakční směs byla na olejové lázni zahřáta na 80 °C a na této teplotě byla udržována 5 hodin. Reakční směs byla analyzována HPLC. Výtěžky produktů, vzniklých z nitrobenzenu: 4-NDPA (35 %), p-NDPA (51 %), azobenzen (3,1 %).

F) Toto je příklad reakce anilinu a nitrobenzenu v DMF za přístupu vzduchu.

Anilin (200 µl, 2,1 mmol) a nitrobenzen (200 µl, 1,9 mmol) byly rozpuštěny v 5 ml DMF. K reakční směsi byl přidán dihydrát tetramethylamoniumhydroxidu (1,0 g, 7,8 mmol). Reakce probíhala 2 hodiny za míchání. Během této doby bylo spotřebováno 39 % nitrobenzenu. Výtěžky, přepočtené na spotřebovaný nitrobenzen: 4-NDPA 99 %, p-NDPA stopy.

Příklad 2

Tento příklad ilustruje, že reakce předkládaného vynálezu může být vedena v široké škále teplot. Byly připraveny čtyři identické reakční směsi. Reakce probíhaly při 0, 23, 50 a 80 °C za přístupu vzduchu za následujících podmínek. Do 50 ml baňky s kulatým dnem bylo dáno 49 ml anilinu a 1,0 ml nitrobenzenu (9,5 mmol). Byl přidán dihydrát tetramethylamoniumhydroxidu (4,40 g, 36,3 mmol) a reakce byla ponechána v chodu 5 hodin. Výtěžky produktů byly stanoveny HPLC a byly vztaženy na moly spotřebovaného nitrobenzenu. Výtěžek je konverze násobena selektivitou.

Tabulka 1

teplota °C	konverze nitrobenzenu	produkty	selektivita %	výtěžek %
0	52 %	p-NDPA	34	18
		4-NDPA	18	9,3
		2-NDPA	2,2	1,0
		fenazin	0,6	0,3
23	73 %	p-NDPA	71	51
		4-NDPA	12	8,5
		azobenzen	17	12

Tabulka 1 - pokračování

teplota °C	konverze nitrobenzenu	produkty	selektivita %	výtěžek %
		fenazin		stopy
		fenazin-N-oxid		stopy
50	98 %	p-NDPA	88	86
		4-NDPA	7,8	7,6
		2-NDPA	1,7	1,6
		azobenzen*	22	21
80	100%	p-NDPA	89	89
		4-NDPA	7	7
		2-NDPA	2	2
		azobenzen*	55	55

* Většina azobenzenu je pravděpodobně produktem oxidační kopulace anilinu (viz článek D. T. Sawyera)

Příklad 3

Tento příklad ilustruje, že je důležité řízení obsahu protických látek, přítomných v reakci. Byly uskutečněny čtyři identické reakce, lišící se pouze množstvím vody, přidané ke směsi - 0, 10, 50 a 100 µl. 2 ml anilinu a 2 ml nitrobenzenu byly dány do 25 ml baňky s kulatým dnem a byla přidávána různá množství vody. Dihydrát tetramethylamoniumhydroxidu (330 mg, 2,5 mmol) byl přidán v jedné dávce. Po šestnácti hodinách při laboratorní teplotě a za přístupu vzduchu byly odebrány vzorky reakční směsi. Byla také uskutečněna identická sada reakcí, kde byl místo vody přidáván methanol.

Tabulka 2

objem přidané vody (µl)	% vody*	molární poměr 4-NDPA+p-NDPA 2-NDPA+fenazin	výtěžek (mmol) 4-NDPA+p-NDPA
0	2,2	6,2	0,83
10	2,45	8,5	0,68
50	3,45	11,5	0,18
100	4,7	5,0	0,5
objem přidaného methanolu (µ)	**% methanolu***		
10	0,25	8,8	0,67
50	1,25	16	0,52
100	2,5	35	0,42

* Objemová procenta vody a methanolu. V případě, kdy není přidána žádná voda, pochází voda z dihydrátu.

Příklad 4

Tento příklad ilustruje, že při praktickém použití metody tohoto vynálezu mohou být k produkci 4-NDPA a/nebo p-NDPA použita různá rozpouštědla. Sady reakcí, uvedené v tabulce 3, byly provedeny tak, jak je uvedeno v příkladu 1. Pouze rozpouštědlo, použité v příkladu 1, bylo vyměněno za rozpouštědla, uvedená v tabulce.

Tabulka 3

rozpouštědlo	reakční podmínky
N-methyl-2-pyrrolidin	1D
DMSO/THF	1B
pyridin	1D

Příklad 5

Tento příklad ilustruje různé báze, které mohou být použity k produkci 4-NDPA a/nebo p-NDPA metodou předloženého vynálezu. Sady reakcí, uvedené v tabulce 4, byly provedeny tak, jak je uvedeno v příkladu 1. Pouze báze, použitá v příkladu 1, byla vyměněna za báze, uvedené v tabulce.

Tabulka 4

báze	reakční podmínky
Na	1D
NaH	1D
NaOH	1D
KOH	1D
t-butoxid draselný	1D
bis(trimethylsilyl)amid lithný	1B, 1D
$NaOH/K_2CO_3$	1D, 1F

Příklad 6

Tento příklad ilustruje neočekávaný nárůst v selektivitě a konverzi nitrobenzenu při použití metody předloženého vynálezu ve srovnání s metodou, objevenou Ayyangarem a spol.

Byla uskutečněna reakce acetanilidu, nitrobenzenu, NaOH a K_2CO_3 podle procedury, popsané Ayyangarem a spol. Tetrahedron Letters, Vol. 31, No. 22, pp. 3217-3220 (1990). Analýza této reakce pomocí HPLC ukázala, že bylo přeměněno 37 % nitrobenzenu a bylo dosaženo těchto výtěžků sloučenin, vzniklých z nitrobenzenu: 4-NDPA (6 %), p-NDPA (4,5 %), azobenzen (0,7 %).

Pro srovnání, je-li reakce vedena podle postupu předloženého vynálezu, konverze nitrobenzenu a selektivita požadovaných produktů velmi vzrůstá. Například průběh reakce, popsaný v příkladu 1D: Anilin (0,05 mol), nitrobenzen (0,05 mol) a dihydrát tetramethylamoniumhydroxidu (0,2 mol) byly smíchány se 75 ml DMSO. Reakční směs byla 5 hodin míchána při laboratorní teplotě. Po této době byla provedena analýza HPLC s následujícími výsledky. Konverze

nitrobenzenu proběhla z 85 % Výtěžky látek, vzniklých z nitrobenzenu byly: 4-NDPA (18 %), p-NDPA (51 %), azobenzen (3 %).

Reakce acetanilidu a nitrobenzenu byla uskutečněna také při laboratorní teplotě. 0,05 mol acetanilidu, 0,05 mol nitrobenzenu, 0,2 mol NaOH a K_2CO_3 bylo rozpuštěno v 75 ml DMSO. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě (23 °C) 5 hodin. Analýza ukázala, že nedošlo ke konverzi nitrobenzenu; ani ke vzniku žádných produktů.

Příklad 7

Tento příklad ilustruje, jak může být řízen poměr p-NDPA/4-NDPA nastavením poměru anilin/-nitrobenzen.

Anilin a nitrobenzen reagovaly v různých poměrech. Celkový reakční objem směsi a množství dihydrátu tetramethylamoniumhydroxidu byly udržovány konstantní. Při typické reakci, kdy je objemový poměr anilin/nitrobenzen roven 1, byly do 25 ml baňky s kulatým dnem dány 2 ml anilinu a 2 ml nitrobenzenu. Byl přidán dihydrát tetramethylamoniumhydroxidu (330 mg, 2,5 mmol) a reakce byla ponechána v chodu 14 hodin při laboratorní teplotě (23 °C) a za přístupu vzduchu. Potom byla reakční směs analyzována HPLC.

Tabulka 5

objemový poměr anilin/nitrobenzen	poměr p-NDPA/4-NDPA
0,33	0,1
1	0,1
10	4
50	6

Příklad 8

Tento příklad ilustruje, že množství protických látek, v reakční směsi obsažených nebo k ní přidaných, má vliv na stupeň konverze a na výtěžky 4-NDPA a p-NDPA.

Množství vody, přidané k reakční směsi, obsahující anilin, nitrobenzen a dihydrát tetramethylamoniumhydroxidu v DMSO, bylo měněno v rozsahu 0 - 500 µl (0, 50, 150, 300, 500 µl). Celkový objem reakční směsi byl však udržován konstantní. Typická reakční směs obsahovala anilin (200 µl, 2,1 mmol), nitrobenzen (200 µl, 1,9 mmol), dihydrát tetramethylamoniumhydroxidu (330 mg, 2,5 mmol) a vodu (50 µl) v 3,55 ml bezvodého DMSO. Reakční směs byla ponechána 24 hodin při laboratorní teplotě za přístupu vzduchu. Potom byly odebrány vzorky k analýze HPLC.

Tabulka 6

objem přidané vody (μl)	% vody	% konverze nitrobenzenu	výtěžek (mmol) 4-NDPA + p-NDPA
0	2,3	89	1,5
50	3,5	73	0,99
150	6	63	0,62
300	9,75	12	0,23
500	14,7	3	0,05

Příklad 9

Tento příklad ukazuje, že vzrůstající množství báze při konstantním množství protické látky, přidané do reakční směsi, má vliv na výtěžek 4-NDPA a p-NDPA.

Byly uskutečněny 3 identické reakce s různými množstvími dihydrátu tetramethylamoniumhydroxidu. Typická reakční směs - anilin (2 ml), nitrobenzen (2 ml), voda (100 μl) a dihydrát tetramethylamoniumhydroxidu (330 mg, 2,5 mmol) - byla promíchána a ponechána 24 hodin při laboratorní teplotě za přístupu vzduchu. Za těchto podmínek obsahoval roztok velké množství sraženin. Proto bylo k reakční směsi přidáno 10 ml anilinu, aby došlo k rozpuštění sraženin před analýzou. Všechny reakční směsi byly analyzovány HPLC.

Tabulka 7

objem přidané vody	% vody	gramů báze	mmol báze	výtěžek (mmol) 4-NDPA + p-NDPA
100	4,3	0,330	2,5	0,05
100	5,9	0,660	5.0	0,15
100	9,6	1,65	12,5	1,24

Příklad 10

Tento příklad ilustruje reakci anilinu, nitrobenzenu a dihydrátu tetramethylamoniumhydroxidu za anaerobních podmínek při 50 °C.

Do 500 ml čtyřhrdlé baňky s mechanickým míchadlem, přikapávací nálevkou, přívodem dusíku a teploměrem bylo dáno 90 ml anilinu. Anilin byl probublán dusíkem. Dihydrát tetramethylamoniumhydroxidu (54 g, 0,42 mol) byl přidán v jediném přídavku. Reakční směs byla zahřívána na 50 °C v atmosféře dusíku a byla míchána. Když dosáhla teplota v reakční nádobě 50 °C, byl do energicky míchané směsi anilinu a báze po kapkách přidán nitrobenzen. Nitrobenzen byl přidáván plynule po dobu 30 minut. Během přikapávání nitrobenzenu vzrostla teplota reakční směsi na 65 °C. Po přidání veškerého nitrobenzenu byla reakční směs dalších 90 minut míchána a potom byla analyzována HPLC. Konverze nitrobenzenu = 100 %. Výtěžky látek, vzniklých z nitrobenzenu: p-NDPA (88,5 %), 4-NDPA (4,3 %), fenazin (3,6 %), azobenzen (3,6 %).

Příklad 11

Tento příklad ukazuje, že podle metody předloženého vynálezu mohou být vyráběny tetramethylamonné soli 4-NDPA a p-NDPA.

Anilin (3,0 ml) a dihydrát tetramethylamoniumhydroxidu (330 mg, 2,5 mmol) byly míchány ve skříňce s nastavitelnou atmosférou pod argonem. Bázická anilinová směs byla filtrována tak, že anilin byl jímán přímo do 1 ml nitrobenzenu. Po přídavku bázického anilinového roztoku reakční směs okamžitě zčervenala a začala se vytvářet sraženina. Směs byla míchána ještě 5 minut, potom byla zfiltrována. Červená sraženina byla promyta několika objemy bezvodého etheru a byla vysušena. Část sraženiny pak byla analyzována ^{1}H-NMR spektroskopií: (DMSO) δ 3,1 (s), 6,1 (d,1), 6,5 (t,1), 6,6 (d,1), 6,76 (d,1), 6,8 (t,1), 7,04 (t,1), 7,5 (d,1). Do trubice NMR se vzorkem byla přidána kapka d_4-kyseliny octové, což způsobilo okamžitou změnu barvy z červené na žlutou. Poté bylo znovu změřeno ^{1}H-NMR spektrum vzorku. Výsledné spektrum bylo identické se spektrem 4-NDPA. Část červené sraženiny byla rozpuštěna ve vlhkém acetonitrilu a analyzována HPLC. Výsledek ukázal, že 4-NDPA je převládající složkou.

Příklad 12

Tento příklad ilustruje konverzi 4-ADPA na N-(1,3-dimethylbutyl)-N'-fenyl-p-fenylendiamin, znamenitý antiozonant na ochranu gumových výrobků.

52 g 4-ADPA, připraveného reakcí anilinu a nitrobenzenu (podle postupu v příkladu 1D), 100 g methylizobutylketonu (MIBK) a 0,3 g 3% Pt na uhlíku jako katalyzátoru bylo vloženo do 1 l Parrova autoklávu. Po probublání vodíkem byla reakční směs zahřáta na 170 - 175 °C při tlaku vodíku 5,51 MPa. Směs reagovala 95 minut. Poté byla ochlazena a zfiltrována za účelem odstranění katalyzátoru, vody a přebytku MIBK. 71 g produktu po ochlazení vykrystalyzovalo do purpurových krystalů. Rozbor, provedený GC metodou vnitřního standardu, ukázal čistotu 95,9 %. Byly uskutečněny podobné reakce s obdobnými výsledky za použití methylizoamylketonu a acetonu.

V následujících příkladech je použita vylepšená analytická metoda HPLC. Pro analýzu produktů kopulační reakce byla použita HPLC s metodou vnějších standardů. Pro monitorování všech reakcí byl použit sériový chromatograf Waters 600, vybavený kolonou Vydac 201HS54 (4,6 x 250 mm) a UV detektorem 254 nm.

Eluční gradient

čas (min.)	% rozpouštědla A (voda)	% rozpouštědla B (40% methanol v ACN)
0	75	25
35	20	80
40	0	100
45	0	100
46	75	25
55	75	25

Vnější standardy byl připraveny rozpouštěním N-methylanilinu (5,7 mg), nitrobenzenu (13,0 mg), fenazinu (4,5 mg), 4-nitrosodifenylaminu (68,1 mg), 4-nitrodifenylaminu (7,2 mg), azobenzenu (4,7 mg) a 25% vodného roztoku dihydrátu tetramethylamoniumhydroxidu (130 µl)

v 50 ml acetonitrilu. V případech, kdy byly použity deriváty anilinu, byly připraveny stejné standardní roztoky.

Příklad 13

Tento příklad ilustruje kontinuální odstraňování vody z reakční směsi, obsahující anilin, nitrobenzen a dihydrát tetramethylamoniumhydroxidu (TMA(H)) vakuovou destilací azeotropu voda - anilin.

22 l baňka s kulatým dnem, osazená mechanickým míchadlem, Dean - Starkovým chladičem, termočlánkem, potrubím pro přívod nitrobenzenu a teflonovou přepážkou, byla naplněna 6,84 kg 25% vodného roztoku TMA(H) (6,70 l, 18,8 mol TMA(H)). Voda byla odstraňována vakuovou destilací (7,33 kPa), dokud nedosáhla koncentrace báze 35 %. V průběhu tohoto kroku reakční teplota plynule vzrostla na 50 - 55 °C. Do reaktoru byl přidán anilin (9,98 kg, 9,88 l, 108 mol) a vakuová destilace pokračovala při 7,33 kPa. Voda a anilin byly plynule odstraňovány jako azeotrop, dokud nebylo dosaženo molárního poměru vody k TMA(H) 4:1. Během tohoto kroku vzrostla teplota reakční směsi na 75 °C. Jakmile bylo dosaženo příslušného molárního poměru vody k bázi, začalo kontinuální přidávání nitrobenzenu (2,19 kg, 1,79 l, 17,82 mol) po dobu 3 hodin. Během přidávání nitrobenzenu byla voda a anilin kontinuálně odstraňovány vakuovou destilací při 7,33 kPa. Je vhodné po celou dobu přidávání nitrobenzenu udržovat v rovnosti hmotnost odstraňovaného kondenzátu a hmotnost přidávaného nitrobenzenu, aby byla dobrá rychlost odstraňování azeotropu voda/anilin. Konec reakce byl určen monitorováním konverze nitrobenzenu HPLC. Typické výtěžky, stanovené HPLC, při 100% konverzi nitrobenzenu:

4-nitrosodifenylamin 92,1 %, 4-nitrodifenylamin 3,4 % a fenazin 0,9 %.

Příklad 14

Tento příklad ilustruje použití různých rozpouštědel v reakci anilinu, nitrobenzenu a báze při výrobě meziproduktů pro výrobu 4-ADPA.

K roztoku, obsahujícímu 0,5 g (5,3 mmol) anilinu a 0,95 g (6,5 mmol) dihydrátu tetramethylamoniumhydroxidu v 8 ml rozpouštědla při 70 °C v ochranné atmosféře dusíku bylo stříkačkou přidáno 0,65 g (5,3 mmol) nitrobenzenu. Poté byl roztok 12 hodin míchán při 70 °C pod dusíkem. Reakční směs byla analyzována HPLC, výsledky jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8

rozpouštědlo	konverze nitrobenzenu	výtěžek			
		fenazin	4-NODPA	4-NDPA	azobenzen
toluen	99,5	0,64	76,4	20.9	1,5
hexan	94,8	1,1	36,0	34,1	23,5
ethylen glykol dimethyl ether	100	1,24	51,4	27	19,8
diisopropyl ethyl amin	50	0.9	45	4,3	0

Příklad 15

Tento příklad ilustruje, jak mohou být využity odlišnosti různých katalyzátorů fázového přenosu při reakci anilinu, nitrobenzenu a báze k přípravě meziproduktů pro výrobu 4-ADPA.

Pro provedení typické reakce byla tříhrdlá baňka s kulatým dnem, osazená Dean - Starkovým chladičem, naplněna 59 g (0,091 mol báze) vodného roztoku tetramethylamoniumhydroxidu a 55 g (0,59 mol) anilinu. Voda byla odstraňována azeotropní destilací s anilinem 35 ml při 20 mm Hg a při 70 °C. Nitrobenzen (11,2 g, 0,091 mol) byl zaváděn přikapávací nálevkou 5 minut při 70 °C. Reakční směs byla míchána při 2,66 kPa a při 70 °C 4 hodiny. Potom byla analyzována HPLC. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 9.

V případě, kdy byl jako báze použit hydroxid bis-dibutylethylhexamethylenaminu, byly reakční podmínky mírně odlišné. 50 ml vodného roztoku hydroxidu kvarterní amonné soli (0,0575 mmol hydroxidu) bylo smícháno s 200 ml anilinu. Voda byla odstraňována vakuovou destilací při 67 °C, dokud nebylo oddestilováno 28 ml vody. Nitrobenzen byl k reakční směsi přiváděn v dusíkové atmosféře při 50 °C po kapkách. Reakční směs byla míchána 2 hodiny, potom byl odebrán vzorek k analýze.

Tabulka 9

báze	konverze nitrobenzenu	výtěžek %			
		fenazin	4-NODPA	4-NDPA	azobenzen
tetrabutylamonium-hydroxid	77,5 %	0	52,1	9,7	3,4
tetrapropylamonium-hydroxid	100 %	0,25	63,8	18,3	17,5
hydroxid cholinu	83,6%	0,85	33,0	9,6	43,2
benzyltrimethylamonium-hydroxid	100 %	0,1	74,7	12,4	11,7
18-crown-6 + 2 KOH	99,4 %	0,33	77,8	11,5	6,54
bis-dibutylethylhexamethylen diamoniumhydroxid	85,3 %	0,1	76	7	1,1

Příklad 16

Tento příklad ilustruje situaci, kdy může být k odstranění vody z reakční směsi využito místo azeotropní destilace, popsané v příkladu 13, také přídavku sušicího činidla.

Do tříhrdlé baňky s kulatým dnem o objemu 500 ml, vybavené mechanickým míchadlem a Dean-Starkovým chladičem, bylo naváženo 59,01 gramů (0,162 mol báze) 25% vodného roztoku tetramethylamoniumhydroxidu. Voda (17 ml) byla odstraněna vakuovou destilací při tlaku 2,67 kPa. Potom bylo přidáno 88,05 gramů anilinu a vakuovou destilací bylo odstraněno 18 ml vody tak, aby výsledný molární poměr vody k bázi byl 3:1. Potom byla destilace zastavena a k reakční směsi bylo přidáno vhodné sušicí činidlo. Ke směsi v dusíkové atmosféře byl potom po dobu 1 hodiny přidáván nitrobenzen (19,18 g, 0,155 mol). Během přidávání nitrobenzenu byla reakční teplota udržována na 70 °C. 1 hodinu po skončení přidávání nitrobenzenu mohla pokračovat další reakce. Výsledky těchto experimentů jsou shrnuty v tabulce č. 10.

Tabulka 10

sušicí činidlo	žádné	bezvodý Na_2SO_4	molekulové síto 4 A°
přídavek (g)	-	14,75	28,1
konverze nitrobenzenu	52,3 %	61,9 %	78,2 %
výtěžek (%) fenazinu	0,34	0,50	1,0
výtěžek (%) 4-NODPA	46,7	58,6	68,0
výtěžek (%) 4-NDPA	2,0	2,2	5,1
výtěžek (%) azobenzenu	1,0	0,8	4,8

Příklad 17

Tento případ ukazuje, jak se může snížit množství produkovaného fenazinu se vzrůstem sterického objemu tetraalkylamoniového iontu, který se používá jako katalyzátor fázového přenosu. Používané experimentální postupy jsou shodné s postupy, popsanými v příkladu 15. Výsledky jsou shrnuty v tabulce č. 11.

Tabulka 11

báze	konverze nitrobenzenu	výtěžek %			
		fenazin	4-NODPA	4-NDPA	azobenzen
tetramethylamonium-hydroxid	100 %	2,24	43	34	12,1
tetrapropylamonium-hydroxid	100 %	0,25	63,8	18,3	17,5
benzyltrimethylamonium-hydroxid	100 %	0,1	74,7	12,4	11,7
tetrabutylamoniumhydroxid	77,5 %	0	52,1	9,7	3,4
fenyltrimethylamonium-hydroxid	48 %	22	15	12	23

Příklad 18

Tento příklad ilustruje, jak mohou být při této reakci využívány různě substituované deriváty anilinu. Reakce byly analyzovány pomocí HPLC a výsledky jsou shrnuty v tabulce č. 12.

A) 3-bromanilin

Roztok, obsahující 10 ml (0,09 mol) 3-bromanilinu a 1,5 g (0,01 mol) dihydrátu tetramethylamoniumhydroxidu, byl míchán při 70 °C v dusíkové atmosféře. 0,9 ml nitrobenzenu (8,78 mmol) bylo přidáváno po kapkách injekční stříkačkou a roztok byl míchán při 70 °C v atmosféře dusíku po dobu 12 hodin.

B) 4-nitroanilin

Roztok, obsahující 1,38 g 4-nitroanilinu (0,01 mol) a 1,81 g dihydrátu tetramethylamoniumhydroxidu (0,012 mol) ve 3 ml dimethylsulfoxidu, byl míchán při 70 °C v dusíkové atmosféře. 1 ml nitrobenzenu (0,01 mol) byl přidáván po kapkách injekční stříkačkou a roztok byl míchán

při 70 °C v atmosféře dusíku po dobu 12 hodin.

C) p-toluidin

Roztok obsahující 3 g p-toluidinu (28 mmol) a 0,9 g dihydrátu tetramethylamoniumhydroxidu (6 mmol), byl míchán při 70 °C v dusíkové atmosféře. 0,5 ml nitrobenzenu (5 mmol) bylo přidáváno po kapkách injekční stříkačkou a roztok byl míchán při 70 °C v atmosféře dusíku po dobu 12 hodin.

D) 4-chloranilin

Roztok, obsahující 4,8 g 4-chloranilinu (0,03 mol) a 0,9 g dihydrátu tetramethylamoniumhydroxidu (6 mmol), ve 2 ml dimethylsulfoxidu, byl míchán při 70 °C v dusíkové atmosféře. 0,71 g nitrobenzenu (5,6 mmol) bylo přidáváno po kapkách injekční stříkačkou a roztok byl míchán při 70 °C v atmosféře dusíku po dobu 12 hodin.

E) 4-methoxyanilin

Roztok, obsahující 3 g 4-methoxyanilinu (0,03 mol), a 0,95 g dihydrátu tetramethylamoniumhydroxidu (6 mmol) ve 2 ml dimethylsulfoxidu, byl míchán při 70 °C v dusíkové atmosféře. 0,6 g nitrobenzenu (5 mmol) bylo přidáváno po kapkách injekční stříkačkou a roztok byl míchán při 70 °C v atmosféře dusíku po dobu 12 hodin.

F) 2-methoxyanilin

Roztok, obsahující 4,9 g 2-methoxyanilinu (0,03 mol) a 1,1 g dihydrátu tetramethylamoniumhydroxidu (7,58 mmol) byl míchán při 70 °C v dusíkové atmosféře. 0,75 g nitrobenzenu (6,09 mmol) bylo přidáváno po kapkách injekční stříkačkou a roztok byl míchán při 70 °C v atmosféře dusíku po dobu 12 hodin.

Tabulka 12

deriváty anilinu	konverze nitrobenzenu	výtěžky %	
		4-NODPA produkt	4-NDPA derivát
2-methoxyanilin	100	55	44
4-methoxyanilin	100	74	20
4-chloranilin	98	61	8
p-toluidin	100	19	9
4-nitroanilin	99	0	73
3-bromanilin	100	61	9

Příklad 19

Tento případ ukazuje, jak se budou vázat různé diamino nukleofily do para poloh nitrobenzenu. 2 ml nitrobenzenu (0,02 mol) byly přidávány injekční stříkačkou k roztoku, obsahujícímu 1,08 g 1,4-fenylendiaminu (0,01 mol) a 3,6 g pentahydrátu tetramethylamoniumhydroxidu (0,02 mol) ve 2 ml dimethylsulfoxidu, který byl umístěn v dusíkové atmosféře při 70 °C. Za těchto podmínek byl roztok míchán 4 hodiny. Z roztoku byl odebrán alikvotní podíl k analýze na LC, MS, LC-MS. Byly získány tyto sloučeniny:

N,N'-(4-nitrosofenyl)-1,4-fenylendiamin;

N-(4-nitrofenyl)-N'-(4-nitrosofenyl)-1,4-fenylenediamin;

N,N'-(4-nitrofenyl)-1,4-fenylenediamin.

Ostatní diamino nukleofily, např.

4,4'-methylendianilin a 2,4-diaminotoluen, dávají za stejných reakčních podmínek podobné výsledky.

Příklad 20

Tento případ popisuje hydrogenaci soli 4-NODPA/tetramethylaminu (TMA) a 4-NDPA/TMA na 4-ADPA v přítomnosti různých rozpouštědel. Hydrogenační reakce byly prováděny v autoklávu z nerezové oceli (objem 300 cm^3), vybaveném mechanickým míchadlem a termostatem.

A) 12,4 g soli 4-NODPA/TMA (0,0464 mmol) bylo vloženo do autoklávu se 150 ml toluenu. Ke směsi v autoklávu byl přidán 1% Pt/uhlíkový katalyzátor (300 mg suché váhy). Reaktor byl propláchnut dusíkem a potom byl umístěn do H_2-atmosféry o tlaku 1378 kPa, která se během hydrogenace neměnila. Rychlost míchání byla 1500 ot/min. Teplotní hranice byla 80 °C. Reakce byla považována za skončenou, když se přestal spotřebovávat vodík. Směs byla vyjmuta a katalyzátor byl odstraněn filtrací. Z organické vrstvy byl odebrán vzorek a byl analyzován s využitím HPLC s reverzní fází. Výsledky potvrdily 100% konverzi substrátu a 97% výtěžek 4-ADPA.

B) Směs solí 4-NODPA/TMA (71 g, 262 mmol) a 4-NDPA/TMA (7 g, 24 mmol) byla umístěna do autoklávu se 150 g anilinu. Byl přidán 1% Pt/uhlíkový katalyzátor (300 mg suché váhy). Reaktor byl propláchnut dusíkem a potom byl umístěn do H_2-atmosféry o tlaku 1378 kPa, která se během hydrogenace neměnila. Rychlost míchání byla 1500 ot/min. Teplotní hranice byla 80 °C. Reakce byla považována za skončenou, když se přestal spotřebovávat vodík. Směs byla vyjmuta a katalyzátor byl odstraněn filtrací. Z organické vrstvy byl odebrán vzorek a byl analyzován s využitím HPLC s reverzní fází. Výsledky potvrdily 100% konverzi substrátu a 98% výtěžek 4-ADPA.

C) Směs solí 4-NODPA/TMA (36,5 g, 135 mmol) a 4-NDPA/TMA (3,4 g, 12 mmol) byla umístěna do autoklávu s 51 g 4-ADPA. Byl přidán 1% Pt/uhlíkový katalyzátor (300 mg suché váhy). Reaktor byl propláchnut dusíkem a potom byl umístěn do H_2-atmosféry o tlaku 1378 kPa, která se během hydrogenace neměnila. Rychlost míchání byla 1500 ot/min. Teplotní hranice byla 80 °C. Reakce byla považována za skončenou, když se přestal spotřebovávat vodík. Směs byla vyjmuta a katalyzátor byl odstraněn filtrací. Z organické vrstvy byl odebrán vzorek a byl analyzován s využitím HPLC s reverzní fází. Výsledky potvrdily 100% konverzi substrátu a s 4-ADPA byl detekován pouze hlavní produkt.

Příklad 21

Tento případ popisuje hydrogenaci 4-NODPA na 4-ADPA v anilinu za použití niklu jako katalyzátoru.

50 g 4-NODPA, 200 g anilinu a 2,0 g Ni na siliko-aluminovém nosiči bylo umístěno do autoklávu o objemu 1 litr. Po vypláchnutí kyslíku z aparatury byla směs zahřáta na 80 °C a pak do ní začal proudit vodík rychlostí 200 ml/min. Proud vodíku byl udržován tak, aby maximální tlak dosahoval hodnoty 1929 kPa. Po 120 minutách proud vodíku indikoval, že reakce je

skončena. Byl odebrán vzorek z reakční směsi a jeho analýza indikovala 0,1 % nezreagovaného zbytku 4-NODPA. Produkt byl 4-ADPA.

Podobné výsledky můžeme získat náhradou popsaných rozpouštědel, bází a také změnou reakčních podmínek, jako je např. teplota a tlak.

Z předchozího popisu může každý zkušený odborník lehce zjistit podstatné rysy tohoto vynálezu a provést změny a modifikace vynálezu tak, aby ho přizpůsobil různému použití a různým podmínkám.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby 4-ADPA a jeho substituovaných derivátů a jejich solí reakcí anilinu s nitrobenzenem, **vyznačený tím**, že se

a) anilin nebo substituované deriváty anilinu a nitrobenzenu uvedou do reakčního styku v rozpouštědle, vybraném z anilinu, nitrobenzenu, dimethylsulfoxidu, dimethylformamidu, N-methylpyrrolidonu, pyridinu, toluenu, hexanu, ethylenglykol dimethyl etheru, diisopropyl ethylaminu a jejich směsi, kde substituenty substituovaných derivátů anilinu jsou vybrané ze skupiny, obsahující halogenidy, $-NO_2$, $-NH_2$, alkylové skupiny s 1 až 18 uhlíkovými atomy, alkoxy skupiny s 1 až 18 uhlíkovými atomy, $-SO_3$, -COOH a arylové, aralkylové nebo alkarylové skupiny s 6 až 18 uhlíkovými atomy, obsahující alespoň jednu $-NH_2$ skupinu, přičemž halogenové substituenty jsou voleny ze skupiny chlor, brom a fluor, a

b) anilin nebo substituované deriváty anilinu a nitrobenzen reagují v reaktoru za teploty od -10 °C do 150 °C, v přítomnosti báze, vybrané ze skupiny, obsahující alkalické kovy, hydridy alkalických kovů, hydroxidy alkalických kovů, alkoxidy alkalických kovů, tetrasubstituované amoniumhydroxidy, diamoniumhydroxidy, substituované alkylovými skupinami s 1 až 18 uhlíkovými atomy, lithium bis(trimethylsilyl)amid, crown ethery ve spojení se zdrojem báze, arylamoniové soli ve spojení s kteroukoliv shora uvedenou bází a jejich směsi, v nichž je každý substituent v řečených tetrasubstituovaných amoniumhydroxidech nezávisle volen z alkylových skupin s 1 až 18 uhlíkovými atomy, arylových skupin s 6 až 18 uhlíkovými atomy, nebo arylalkylových skupin s 6 až 18 uhlíkovými atomy, za řízeného obsahu protického materiálu, kde řečený protický materiál je vybraný z methanolu, vody a jejich směsí, za účelem výroby jednoho nebo více meziproduktů 4-ADPA, kde substituované deriváty 4-nitrodifenylaminu a 4-nitrosodifenylaminu jsou odvozeny od řečených derivátů anilinu,

c) meziprodukty pro výrobu 4-ADPA se redukují a případně

d) 4-ADPA nebo jeho substituované deriváty z kroku c) se redukčně alkylují.

2. Způsob výroby jednoho nebo více meziproduktů pro výrobu 4-ADPA, vybraných ze skupiny, obsahující 4-nitrodifenylamin, 4-nitrosodifenylamin a jejich substituované deriváty a jejich soli podle nároku 1, **vyznačený tím**, že se provedou pouze kroky a) a b).

3. Způsob podle nároku 2, **vyznačený tím**, že se jako rozpouštědlo použije anilin, dimethyl-sulfoxid, dimethylformamid a toluen.

4. Způsob podle nároku 2, **vyznačený tím**, že řečený rozpouštědlový systém obsahuje anilin a až 4 objemová % vody, vztažená k celkovému objemu reakční směsi.

5. Způsob podle nároku 2, **vyznačený tím**, že řečený rozpouštědlový systém obsahuje dimethylsulfoxid a méně než 8 objemových % vody, vztažených k celkovému objemu reakční směsi.

6. Způsob podle nároku 2, **vyznačený tím**, že řečený systém rozpouštědel obsahuje anilin a až 3 objemová % methanolu, vztažená k celkovému objemu reakční směsi.

7. Způsob podle nároku 2, **vyznačený tím**, že řečená příslušná teplota je od 0 °C do 100 °C.

8. Způsob podle nároku 2, **vyznačený tím**, že řečená báze je vmíchaná do směsi s anilinem nebo se substituovaným derivátem anilinu a tato směs je potom přivedena k reakci s nitrobenzenem.

9. Způsob podle nároku 2, **vyznačený tím**, že je anilin nebo substituovaný derivát anilinu smíchán s nitrobenzenem za vzniku směsi, ke které je přidána báze.

10. Způsob podle nároku 2, **vyznačený tím**, že řečené rozpouštědlo je anilin, řečená báze je hydroxid tetraalkylamoniumhydroxid nebo alkyldiamoniumhydroxid.

11. Způsob podle nároku 2, **vyznačený tím**, že anilin nebo substituovaný derivát anilinu a nitrobenzen reagují za aerobních podmínek.

12. Způsob podle nároku 2, **vyznačený tím**, že anilin nebo substituovaný derivát anilinu a nitrobenzen reagují za anaerobních podmínek.

13. Způsob podle nároku 2, **vyznačený tím**, že je během kroku (b) přítomno vysoušecí činidlo k řízení obsahu protických látek během reakce anilinu nebo substituovaného derivátu anilinu a nitrobenzenu.

14. Způsob podle nároku 13, **vyznačený tím**, že řečené vysoušecí činidlo patří do skupiny, obsahující bezvodý síran sodný, molekulová síta, chlorid vápenatý, dihydrát tetramethylamoniumhydroxid, bezvodý hydroxid draselný, bezvodý hydroxid sodný a aktivovanou aluminu.

15. Způsob podle nároku 2, **vyznačený tím**, že je obsah protických látek v kroku (b) řízen kontinuální destilací řečených protických látek.

16. Způsob podle nároku 15, **vyznačený tím**, že řečenou protickou látkou je voda a tato voda je odstraňována izotermní azeotropní destilací za využití azeotropu anilin - voda.

17. Způsob podle nároku 2, **vyznačený tím**, že řečené substituované deriváty anilinu patří do skupiny, obsahující 2-methoxyanilin, 4-methoxyanilin, 4-chloranilin, p-toluidin, 4-nitroanilin, 3-bromanilin, 3-brom-4-aminotoluen, kyselinu p-aminobenzoovou, 2,4-diaminotoluen, 2,5- dichloranilin, 1,4-fenylendiamin, 4,4-methylendianilin a 1,3,5-triaminobenzen.

18. Způsob podle nároku 2, **vyznačený tím**, že řečené rozpouštědlo je anilin a protický materiál, přítomný v kroku (a) nebo (b), založený na protickém materiálu, přidaném spolu s množstvím protického materiálu, přítomného v řečeném anilinu nebo substituovaném derivátu anilinu, nitrobenzenu, řečeném rozpouštědle a řečené bázi, je alespoň 0,5 objemových

% reakční směsi.

19. Způsob podle nároku 2, **vyznačený tím**, že řečená báze se kombinuje s řečeným anilinem nebo substituovaným derivátem anilinu na směs, a řečený nitrobenzen se přidává k této směsi kontrolovanou rychlostí.

20. Způsob podle nároku 2, **vyznačený tím**, že řečené rozpouštědlo je anilin a množství protického materiálu, přítomného na počátku reakce, je až 13,8 objemových % celkového objemu reakční směsi.

21. Způsob podle nároku 2, **vyznačený tím**, že řečená báze je tetraalkylamonium-hydroxid.

22. Způsob výroby 4-ADPA a jeho substituovaných derivátů a jejich solí podle nároku 1, **vyznačený tím**, že se meziprodukty pro výrobu 4-ADPA po krocích a) a b) redukují.

23. Způsob podle nároku 22, **vyznačený tím**, že se jako rozpouštědlo použije anilin, dimethylsulfoxid, dimethylformamid a toluen.

24. Způsob podle nároku 22, **vyznačený tím**, že řečený rozpouštědlový systém obsahuje anilin a až 4 objemová % vody, vztažená k celkovému objemu reakční směsi.

25. Způsob podle nároku 22, **vyznačený tím**, že řečený rozpouštědlový systém obsahuje dimethylsulfoxid a méně než 8 objemových % vody, vztažených k celkovému objemu reakční směsi.

26. Způsob podle nároku 22, **vyznačený tím**, že řečený systém rozpouštědel obsahuje anilin a až 3 objemová % methanolu, vztažená k celkovému objemu reakční směsi.

27. Způsob podle nároku 22, **vyznačený tím**, že řečená příslušná teplota je ad 0 °C do 100 °C.

28. Způsob podle nároku 22, **vyznačený tím**, že řečená báze je vmíchaná do směsi s anilinem nebo se substituovaným derivátem anilinu a tato směs je potom přivedena k reakci s nitrobenzenem.

29. Způsob podle nároku 22, **vyznačený tím**, že je anilin nebo substituovaný derivát anilinu smíchán s nitrobenzenem za vzniku směsi, ke které je přidána báze.

30. Způsob podle nároku 22, **vyznačený tím**, že řečené rozpouštědlo je anilin, řečená báze je hydroxid tetraalkylaminu nebo hydroxid alkylem substituovaného diaminu.

31. Způsob podle nároku 22, **vyznačený tím**, že anilin nebo substituovaný derivát anilinu a nitrobenzen reagují za aerobních podmínek.

32. Způsob podle nároku 22, **vyznačený tím**, že anilin nebo substituovaný derivát anilinu a nitrobenzen reagují za anaerobních podmínek.

33. Způsob podle nároku 22, **vyznačený tím**, že je během kroku (b) přítomno vysoušecí činidlo k řízení obsahu protických látek během reakce anilinu nebo substituovaného derivátu anilinu a nitrobenzenu.

34. Způsob podle nároku 33, **vyznačený tím**, že řečené vysoušecí činidlo patří do skupiny, obsahující bezvodý síran sodný, molekulová síta, chlorid vápenatý, dihydrát tetramethylamoniumhydroxidu, bezvodý hydroxid draselný, bezvodý hydroxid sodný a aktivovanou aluminu.

35. Způsob podle nároku 22, **vyznačený tím**, že obsah protických látek v kroku (b) je řízen kontinuální destilací řečených protických látek.

36. Způsob podle nároku 35, **vyznačený tím**, že řečenou protickou látkou je voda a tato voda je odstraňována izotermní azeotropní destilací za využití azeotropu anilin - voda.

37. Způsob podle nároku 22, **vyznačený tím**, že řečené substituované deriváty anilinu patří do skupiny, obsahující 2-methoxyanilin, 4-methoxyanilin, 4-chloranilin, p-toluidin, 4-nitroanilin, 3-bromanilin, 3-brom-4-aminotoluen, kyselinu p-aminobenzoovou, 2,4-diaminotoluen, 2,5-dichloranilin, 1,4-fenylendiamin, 4,4-methylendianilin a 1,3,5-triaminobenzen.

38. Způsob podle nároku 22, **vyznačený tím**, že řečené rozpouštědlo je anilin, a protický materiál, přítomný v kroku (a) nebo (b), založený na protickém materiálu, přidaném spolu s množstvím protického materiálu, přítomného v řečeném anilinu nebo substituovaném derivátu anilinu, nitrobenzenu, řečeném rozpouštědle a řečené bázi je alespoň 0,5 % objemového reakční směsi.

39. Způsob podle nároku 22, **vyznačený tím**, že řečená báze se kombinuje s řečeným anilinem nebo substituovaným derivátem anilinu na směs a řečený nitrobenzen se přidává k této směsi kontrolovanou rychlostí.

40. Způsob podle nároku 22, **vyznačený tím**, že řečené rozpouštědlo je anilin, a množství protického materiálu, přítomného na počátku reakce, je až 13,8 % objemového celkového objemu reakční směsi.

41. Způsob podle nároku 22, **vyznačený tím**, že řečená báze je tetraalkylamoniumhydroxid.

42. Způsob podle nároku 22, **vyznačený tím**, že řečené meziprodukty pro výrobu 4-ADPA se redukují vodíkem za přítomnosti příslušného katalyzátoru.

43. Způsob podle nároku 42, **vyznačený tím**, že řečený katalyzátor je platina na uhlíku, palladium na uhlíku nebo nikl.

44. Způsob podle nároku 22, **vyznačený tím**, že během kroku (b) je přítomno vysoušecí činidlo k řízení obsahu protických látek během reakce anilinu nebo substituovaného derivátu anilinu a nitrobenzenu.

45. Způsob podle nároku 44, **vyznačený tím**, že řečené vysoušecí činidlo patří do skupiny, obsahující bezvodý síran sodný, molekulová síta, chlorid vápenatý, dihydrát hydroxidu tetramethylamonia, bezvodý hydroxid draselný, bezvodý hydroxid sodný a aktivovanou aluminu.

46. Způsob podle nároku 22, **vyznačený tím**, že obsah protických látek v kroku (b) se řídí kontinuální destilací řečených protických látek.

47. Způsob podle nároku 46, **vyznačený tím**, že řečenou protickou látkou je voda a tato voda je odstraňována izotermní azeotropní destilací za využití azeotropu anilin - voda.

48. Způsob podle nároku 22, **vyznačený tím**, že substituent v řečených substituovaných derivátech anilinu je vybrán ze skupiny, obsahující halogenidy, $-NO_2$, $-NH_2$, alkylové skupiny s 1 až 18 uhlíkovými atomy, alkoxy skupiny s 1 až 18 uhlíkovými atomy, $-SO_3$, -COOH a arylové, aralkylové nebo alkarylové skupiny s 6 až 18 uhlíkovými atomy, obsahující alespoň jednu $-NH_2$ skupinu, přičemž halogenové substituenty jsou voleny ze skupiny, obsahující chlor, brom a fluor.

49. Způsob podle nároku 48, **vyznačený tím**, že řečené substituované deriváty anilinu patří do skupiny, obsahující 2-methoxyanilin, 4-methoxyanilin, 4-chloranilin, p-toluidin, 4-nitroanilin, 3-bromanilin, 3-brom-4-aminotoluen, kyselina p-aminobenzoová, 2,4-diaminotoluen, 2,5-dichloranilin, 1,4-fenylendiamin, 4,4-methylendianilin a 1,3,5-triaminobenzen.

50. Způsob výroby 4-ADPA a jeho derivátů podle nároku 22, **vyznačený tím**, že se produkty z kroku c) redukčně alkylují.

51. Způsob podle nároku 50, **vyznačený tím**, že se jako rozpouštědlo použije anilin, dimethylsulfoxid, dimethylformamid a toluen.

52. Způsob podle nároku 50, **vyznačený tím**, že řečený rozpouštědlový systém obsahuje anilin a až 4 % objemová vody, vztažená k celkovému objemu reakční směsi.

53. Způsob podle nároku 50, **vyznačený tím**, že řečený rozpouštědlový systém obsahuje dimethylsulfoxid a méně než 8 % objemových vody, vztažených k celkovému objemu reakční směsi.

54. Způsob podle nároku 50, **vyznačený tím**, že řečený systém rozpouštědel obsahuje anilin a až 3 % objemová methanolu, vztažená k celkovému objemu reakční směsi.

55. Způsob podle nároku 50, **vyznačený tím**, že řečená příslušná teplota je od 0 °C do 100 °C.

56. Způsob podle nároku 50, **vyznačený tím**, že řečená báze je vmíchaná do směsi s anilinem nebo se substituovaným derivátem anilinu a tato směs je potom přivedena k reakci s nitrobenzenem.

57. Způsob podle nároku 50, **vyznačený tím**, že je anilin nebo substituovaný derivát anilinu smíchán s nitrobenzenem za vzniku směsi, ke které je přidána báze.

58. Způsob podle nároku 50, **vyznačený tím**, že řečené rozpouštědlo je anilin, řečená báze je tetraalkylamoniumhydroxid nebo alkyldiamoniumhydroxid.

59. Způsob podle nároku 50, **vyznačený tím**, že anilin nebo substituovaný derivát anilinu a nitrobenzen reagují za aerobních podmínek.

60. Způsob podle nároku 50, **vyznačený tím**, že anilin nebo substituovaný derivát anilinu a nitrobenzen reagují za anaerobních podmínek.

61. Způsob podle nároku 50, **vyznačený tím**, že je během kroku (b) přítomno vysoušecí činidlo k řízení obsahu protických látek během reakce anilinu nebo substituovaného derivátu anilinu a nitrobenzenu.

62. Způsob podle nároku 61, **vyznačený tím**, že řečené vysoušecí činidlo patří do skupiny, obsahující bezvodý síran sodný, molekulová síta, chlorid vápenatý, dihydrát tetra-

methylamoniumhydroxidu, bezvodý hydroxid draselný, bezvodý hydroxid sodný a aktivovanou aluminu.

63. Způsob podle nároku 50, **vyznačený tím**, že je obsah protických látek v kroku (b) řízen kontinuální destilací řečených protických látek.

64. Způsob podle nároku 63, **vyznačený tím**, že řečenou protickou látkou je voda a tato voda je odstraňována izotermní azeotropní destilací za využití azeotropu anilin - voda.

65. Způsob podle nároku 50, **vyznačený tím**, že řečené substituované deriváty anilinu patří do skupiny, obsahující 2-methoxyanilin, 4-methoxyanilin, 4-chloranilin, p-toluidin, 4-nitro-anilin, 3-bromanilin, 3-brom-4-aminotoluen, kyselinu p-aminobenzoovou, 2,4-diaminotoluen, 2,5-dichloranilin, 1,4-fenylendiamin, 4,4-methylendianilin a 1,3,5-triaminobenzen.

66. Způsob podle nároku 50, **vyznačený tím**, že řečené rozpouštědlo je anilin, a protický materiál, přítomný v kroku (a) nebo (b), založený na protickém materiálu, přidaném spolu s množstvím protického materiálu, přítomného v řečeném anilinu nebo substituovaném derivátu anilinu, nitrobenzenu, řečeném rozpouštědle a řečené bázi, je alespoň 0,5 % objemového reakční směsi.

67. Způsob podle nároku 50, **vyznačený tím**, že řečená báze se kombinuje s řečeným anilinem nebo substituovaným derivátem anilinu na směs a řečený nitrobenzen se přidává k této směsi kontrolovanou rychlostí.

68. Způsob podle nároku 50, **vyznačený tím**, že řečené rozpouštědlo je anilin, a množství protického materiálu, přítomného na počátku reakce, je až 13,8 % objemového celkového objemu reakční směsi.

69. Způsob podle nároku 50, **vyznačený tím**, že řečená báze je tetraalkylamoniumhydroxid.

Konec dokumentu