

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 894 854**

51 Int. Cl.:

C07D 295/088 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2016 PCT/US2016/041427**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2017 WO17011283**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2016 E 16741476 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.09.2021 EP 3322696**

54 Título: **Proceso para la preparación de compuestos de hidroxietil piperazina**

30 Prioridad:

15.07.2015 US 201562192778 P

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

16.02.2022

73 Titular/es:

**DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC (100.0%)
2040 Dow Center
Midland, MI 48674, US**

72 Inventor/es:

**PENDERGAST, JOHN G.;
DIXIT, RAVINDRA S.;
KING, STEPHEN W. y
LAROCHE, CHRISTOPHE R.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 894 854 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de compuestos de hidroxietil piperazina

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un proceso mejorado para preparar compuestos de hidroxietilpiperazina, especialmente monohidroxietilpiperazina. Dicho proceso se refiere a la etoxilación de piperazina con óxido de etileno usando destilación reactiva para aumentar el rendimiento de monohidroxietilpiperazina con respecto a hidroxietilpiperazina.

Antecedentes de la invención

- 10 Generalmente los compuestos de hidroxietilpiperazina se preparan haciendo reaccionar un exceso de óxido de etileno con piperazina. Una de las dificultades es que, además de producir monohidroxietilpiperazina, la etoxilación de piperazina conduce a la formación de dihidroxietilpiperazina como subproducto junto con cualquier óxido de etileno y/o piperazina sin reaccionar. Si se emplea un proceso tanto discontinuo como continuo, la mezcla de reacción resultante se debe separar mediante destilación en varias etapas para aislar el compuesto deseado de hidroxietilpiperazina de los subproductos, por ejemplo, véanse los documentos USP 6.013.801 y WO 96/24576 A1.
- 15 La destilación reactiva resulta bien conocida, por ejemplo, véase el documento USP 5.368.691, y generalmente se prefiere para el caso de hacer reaccionar un azeótropo y llevar la reacción a término. Por ejemplo, véanse el documento USP 4.435.595 para la producción de acetato de metilo, la solicitud de patente de Estados Unidos N.º 2013/0197266 para la producción de acetato de etilo, la solicitud de patente de Estados Unidos N.º 2013/0310598 para la producción de oligómeros de ésteres de glicolato, la solicitud de patente de Estados Unidos N.º 2014/0378772 para la alcanolisis de poli(poliol de éter) hasta poli(poliol de éter) y la solicitud de patente de Estados Unidos N.º 2014/0364655 para la producción de alcoholes alílicos.
- 20 Sería deseable disponer de un proceso para la preparación de compuestos de hidroxietilpiperazina que favorezca la producción de monohidroxietilpiperazina y/o elimine la necesidad de una destilación separada de varias etapas.

Sumario de la invención

- 25 La presente invención es un proceso para producir compuestos de hidroxietilpiperazina, preferentemente 1-(2-hidroxietil)piperazina, 1,4-bis(2-hidroxietil)piperazina y mezclas de los mismos, que comprende las etapas de: i) introducir una corriente de alimentación de piperazina en una primera ubicación del interior de una columna de destilación reactiva que tiene una parte superior, media e inferior, ii) introducir una corriente de alimentación de óxido de etileno en una o más segundas ubicaciones del interior de la columna de destilación reactiva, iii) llevar a cabo la reacción de piperazina y óxido de etileno en una zona de reacción de la columna de destilación reactiva, iv) eliminar una corriente de cabecera que comprende piperazina sin reaccionar de la parte superior de la columna de destilación reactiva, v) eliminar un producto de la parte inferior que contiene compuestos de hidroxietilpiperazina a partir de la parte inferior de la columna de destilación reactiva.
- 30

- 35 La primera ubicación de la corriente de alimentación de piperazina es hacia la parte superior de la columna de destilación reactiva y la segunda ubicación de la corriente de alimentación del óxido de etileno se encuentra en un punto de la columna de destilación reactiva más bajo que la primera ubicación, y la alimentación de óxido de etileno se introduce en múltiples ubicaciones al interior de la columna de destilación reactiva.

- 40 En una realización, el proceso divulgado en la presente memoria comprende además las etapas de: vi) hacer pasar la corriente de cabecera eliminada que comprende piperazina sin reaccionar a través de un condensador, vii) condensar la piperazina sin reaccionar procedente de la corriente de cabecera y viii) reciclar la piperazina sin reaccionar de nuevo a la columna de destilación reactiva en una tercera ubicación que está por encima de la segunda ubicación de la alimentación de óxido de etileno.

- 45 En otra realización, los procesos divulgados anteriormente en la presente memoria comprenden además las etapas de: ix) hacer pasar al menos una parte del producto de la parte inferior a través de un calderín, x) evaporar una parte del producto de la parte inferior, y xi) añadir la parte evaporada de nuevo a la parte inferior de la columna de destilación reactiva.

En una realización de los procesos divulgados anteriormente en la presente memoria, no se dispone catalizador dentro de la columna de destilación reactiva.

- 50 En una realización de los procesos divulgados anteriormente en la presente memoria, se dispone uno o más catalizadores dentro de la columna de destilación reactiva.

En una realización de los procesos divulgados anteriormente en la presente memoria, la presión de la columna de destilación reactiva es igual o mayor que presión atmosférica.

En una realización de los procesos divulgados anteriormente en la presente memoria, la columna de destilación

reactiva comprende una o más etapas.

En una realización de los procesos divulgados anteriormente en la presente memoria, las temperaturas preferidas de la parte superior, media e inferior de la columna de destilación reactiva son: parte superior: de 140 °C a 160 °C, media: de 160 °C a 200 °C y parte inferior : de 200 °C a 250 °C.

5 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un sistema de doble alimentación para producir compuestos de hidroxietilpiperazina de acuerdo con la presente invención usando una columna de destilación reactiva.

Descripción detallada de la invención

10 El objeto de la presente invención es producir compuestos de hidroxietilpiperazina, preferentemente monohidroxietilpiperazina, es decir, 1-(2-hidroxietil) piperazina, de tal manera que se simplifique el proceso de purificación. Otro objetivo de la presente invención es mejorar el rendimiento de monohidroxietilpiperazina en comparación con la cantidad de dihidroxietilpiperazina, por ejemplo, 1,4 bis(2-hidroxietil)piperazina y otros subproductos. Otro objeto de la presente invención es que la reacción se pueda llevar a cabo de forma continua para evitar los problemas asociados con una reacción realizada por lotes.

15 Se ha descubierto ahora que estos objetivos se alcanzan haciendo reaccionar óxido de etileno y piperazina en un proceso de destilación reactiva.

En el procesado químico, la reacción química y la purificación de los productos deseados por destilación se pueden llevar a cabo de forma secuencial. El rendimiento de esta estructura de proceso químico se puede mejorar mediante la integración de la reacción y la destilación en una única unidad de proceso multifuncional. Este concepto de 20 integración se denomina "destilación reactiva". Como ventajas de esta integración, se pueden superar las limitaciones de equilibrio químico, se pueden lograr selectividades más elevadas, se puede usar el calor de reacción in situ para la destilación, se pueden evitar los disolventes auxiliares y/o se pueden separar más fácilmente mezclas azeotrópicas y/o de punto de ebullición más próximo. El uso de este enfoque puede generar una mayor eficiencia del proceso y una reducción global de coste financiero.

25 Un sistema de destilación reactiva comprende al menos un separador (por ejemplo, una columna de destilación) que comprende una parte superior, media e inferior en el que el separador o columna comprende una zona de reacción en la que se está produciendo una reacción. En general, los separadores adecuados pueden incluir cualquier equipo de proceso adecuado para separar al menos una corriente de entrada en una pluralidad de corrientes de efluente que 30 tienen diferentes composiciones, estados, temperaturas y/o presiones. Por ejemplo, el separador puede ser una columna con o sin una pluralidad de etapas, es decir, bandejas, rellenos o algún otro tipo de estructura interna compleja. Ejemplos de tales columnas incluyen lavadores, separadores, absorbentes, adsorbentes, columnas rellenas y columnas de destilación que tienen válvula, tamiz u otros tipos de bandejas. Dichas columnas pueden emplear rebosaderos, bajantes, deflectores internos, elementos de control de temperatura y/o elementos de control de presión. Dichas columnas también pueden emplear alguna combinación de condensadores de reflujo y/o calderines, incluidos 35 condensadores de etapa intermedia y calderines. En una realización, el sistema de destilación reactiva descrito en la presente memoria puede comprender una torre de destilación sin ningún catalizador dispuesto en la misma. En otra realización, el sistema de destilación reactiva descrito en la presente memoria puede comprender una columna de destilación que tiene al menos un catalizador dispuesto en la misma.

La columna de destilación reactiva tiene dos corrientes de alimentación. La piperazina se alimenta en una primera 40 ubicación que está localizada hacia la parte superior (o superior) de la columna y el óxido de etileno se alimenta en una o más segundas ubicaciones que están localizadas hacia la parte inferior (o inferior) de la columna. Un esquema para una columna de destilación reactiva de doble alimentación del proceso de la presente invención se ilustra esquemáticamente en la Figura 1. Este sistema incluye una columna 1 de destilación reactiva que tiene una zona reactiva, un condensador 14 y un calderín 15. En el sistema ilustrado, la alimentación de piperazina 2 se suministra en la parte 1 superior de la columna de destilación reactiva o cerca de la misma, y la alimentación 3 de óxido de 45 etileno se suministra por debajo de la alimentación de piperazina 2 en varias ubicaciones, por ejemplo 3a, y/o 3b, y/o 3c. Debido a las diferencias de punto de ebullición de piperazina y óxido de etileno, la piperazina se mueve hacia la parte inferior de la columna 1 de destilación reactiva y el óxido de etileno se mueve hacia la parte superior de la columna de destilación reactiva proporcionando contacto en contracorriente entre los dos. La 50 piperazina y/o el óxido de etileno sin reaccionar se pueden mover hacia arriba saliendo por la parte superior 4 de la columna 1 de destilación reactiva, la piperazina se puede condensar en el condensador 14 para reciclaje 10 y/o recuperación 12 y el óxido de etileno se puede recuperar o reciclar 16. El producto de reacción de hidroxietilpiperazina, o producto de la parte inferior, se mueve hacia abajo abandonando la parte inferior 5 de la columna 1 de destilación reactiva y se obtiene como producto 13 del calderín 15.

55 El destilado eliminado en la parte superior de la columna 1 de destilación reactiva se hace pasar a través de un condensador 14 y el óxido de etileno se separa de los componentes de bajo punto de ebullición, es decir, la piperazina. Puede salir óxido de etileno del sistema en forma de corriente 16 de producto de cabecera. Los constituyentes condensados de bajo punto de ebullición, o al menos una parte de los mismos, se pueden reciclar 10 a la columna 1

de destilación reactiva para reacción y/o separación adicionales.

El producto de la parte inferior, o parte del mismo, se puede hacer pasar a través de un calderín 15, donde una parte del producto de la parte inferior se evapora y se añade de nuevo a la parte inferior de la columna 1 de destilación reactiva. El producto de la parte inferior puede salir del sistema en forma de corriente de producto 13. La corriente de producto 13 comprende monohidroxietilpiperazina producida en la columna 1 de destilación reactiva junto con cualquier producto secundario, es decir, dihidroxietilpiperazina, producido por la reacción. Se mantienen las relaciones de reflujo y calderín de la columna de destilación reactiva para optimizar la cantidad de monohidroxietilpiperazina en el producto de la parte inferior. En una realización, la corriente 13 de producto de la parte inferior puede comprender más de un 50 %, más de un 60 %, más de un 70 %, más de un 80 %, más de un 85 %, más de un 90 % o más de un 95 % en peso de monohidroxietilpiperazina.

En una realización, el reciclado de piperazina 10 se alimenta a la columna de destilación reactiva en una tercera ubicación que está por encima de la segunda ubicación de la alimentación de piperazina 2.

En una realización, el reciclado de piperazina 10 se alimenta a la columna de destilación reactiva en una tercera ubicación que está al mismo nivel, por ejemplo, etapa, que la primera ubicación de la alimentación de piperazina 2.

En una realización, el reciclado de piperazina 10 se alimenta a la columna de destilación reactiva en una tercera ubicación que está debajo de la primera ubicación de la alimentación de piperazina 2 pero encima de la segunda ubicación de la alimentación 3 de óxido de etileno.

La columna 1 de destilación reactiva del proceso de la presente invención puede comprender una o más etapas. El número de etapas no está particularmente limitado, siempre que se produzca un destilado con piperazina sin reaccionar y óxido de etileno y un producto de la parte inferior que comprenda compuestos de hidroxietilpiperazina. Preferentemente hay una o más etapas, más preferentemente 2 o más etapas, más preferentemente 3 o más etapas, e incluso más preferentemente 4 o más etapas. Preferentemente hay 30 etapas o menos, más preferentemente 20 etapas o menos, más preferentemente 15 etapas o menos, e incluso más preferentemente 10 etapas o menos.

En una realización del proceso de la presente invención, la columna de destilación reactiva no tiene ningún catalizador dispuesto en la misma, en otras palabras, no hay ningún catalizador dispuesto dentro de la columna de destilación reactiva.

En una realización del proceso de la presente invención, la columna de destilación reactiva tiene uno o más catalizadores dispuestos en la misma, en otras palabras, hay uno o más catalizadores dispuestos dentro de la columna de destilación reactiva. Cuando está presente un catalizador, se puede usar cualquier catalizador de etoxilación apropiado que sea conocido por los expertos en la técnica. El catalizador puede ser homogéneo o heterogéneo. Un catalizador preferido es un catalizador heterogéneo, por ejemplo, agua, resinas de intercambio iónico, zeolitas, arcillas, óxidos metálicos mixtos y otros catalizadores sólidos de etoxilación conocidos por los expertos en la técnica.

En una realización del proceso de la presente invención, la columna 1 de destilación reactiva opera a una presión igual o superior a presión atmosférica.

En otra realización del proceso de la presente invención, la columna 1 de destilación reactiva opera a presión positiva, preferentemente 1,05 bar absolutos, más preferentemente 1,1 bar absolutos, e incluso más preferentemente 1,2 bar absolutos.

En una realización del proceso de la presente invención, la relación molar de alimentación de piperazina con respecto a alimentación de óxido de etileno es de 4 a 1, preferentemente de 3 a 1, preferentemente de 2 a 1 y más preferentemente de 1 a 1.

En una realización, las temperaturas preferidas de la parte superior, media e inferior de la columna de destilación reactiva son: parte superior: de 140 °C a 160 °C, media: de 160 °C a 200 °C y parte inferior: de 200 °C a 250 °C.

Preferentemente, la temperatura del condensador es de 110 °C a 145 °C, más preferentemente de 120 °C a 130 °C, e incluso más preferentemente de 125 °C a 130 °C.

Ejemplo

El proceso de la presente invención se simula numéricamente usando un software disponible comercialmente, ASPENPLUS™ versión 8.6. Las propiedades físicas se desarrollan a partir de la regresión de datos. El proceso se simula numéricamente mediante el uso del riguroso módulo de destilación denominado RADFRAC de Aspen. Este bloque se adapta tanto a una separación rigurosa como a la capacidad de especificar reacciones en las etapas dentro de la torre. Estas reacciones pueden ser reacciones de equilibrio o reacciones controladas cinéticamente, como es el caso de la presente solicitud.

Una torre de destilación proporciona un medio para el contacto en contracorriente por etapas del líquido que desciende por la torre con el vapor que asciende a través del dispositivo, y el vapor y el líquido entran en contacto estrecho con el líquido. Esto se puede hacer bien con bandejas o bien con el relleno, aunque en este caso, se emplean bandejas

en la simulación. Las unidades absolutas utilizadas en la presente simulación no reflejan necesariamente ninguna realidad comercial, sino que reflejan una demostración del concepto y la practicidad del mismo.

La simulación utiliza una configuración de proceso que se muestra en la Figura 1 y es una representación del bloque RADFRAC con alimentación de piperazina proporcionada a la sección superior de la torre. Se alimenta óxido de etileno, procedente de una fuente común y a continuación separado en múltiples corrientes, a las etapas entre la alimentación de piperazina y la parte inferior de la torre.

La Tabla 1 es una tabla de corrientes para el proceso descrito en la Figura 1. En la realización ilustrativa, se configura una unidad de 10 etapas. La etapa 1 es el condensador y la etapa 10 es el calderín. Se introduce piperazina (PIP) por encima de la etapa 5. Se introduce óxido de etileno (EO) por debajo de las etapas 5, 7 y 9. Se introduce piperazina en la parte superior de la columna o en sus proximidades y se introduce EO en la parte inferior de la columna o en sus proximidades. Se distribuye EO para reducir su concentración y optimizar la cantidad de 1- (2-hidroxietil) piperazina (HEP) formada con respecto a 1,4-bis (2-hidroxietil) piperazina (DIHEP).

Tabla 1

Flujo molecular kmol/h		PIP-FEED	EO-TOP	EO-MID	EO-BOT	TOP-PROD	BOT-PROD
	PIP	6,965657	0	0	0	2,320443	0,7814593
	HEP	0	0	0	0	0,000195303	3,189589
	EO	0	2,594268	1,945701	0	0,00224344	3,59E-09
	DIHEP	0	0	0	0	3,65E-08	0,673971
Fracción Molar							
	PIP	1	0	0	0	0,9989501	0,168236
	HEP	0	0	0	0	8,41E-05	0,6866686
	EO	0	1	1	0	0,000965798	7,72E-10
	DIHEP	0	0	0	0	1,57E-08	0,1450954
Flujo másico kg/h							
	PIP	600	0	0	0	199,8757	67,31247
	HEP	0	0	0	0	0,0254264	415,2527
	EO	0	114,2857	85,71429	0	0,0988303	1,58E-07
	DIHEP	0	0	0	0	6,37E-06	117,4349
Fracción Molar							
	PIP	1	0	0		0,9993787	0,1121874
	HEP	0	0	0		0,000127132	0,6920878
	EO	0	1	1		0,000494152	2,63E-10
	DIHEP	0	0	0		3,18E-08	0,1957248
Flujo total kmol/h		6,965657	2,594268	1,945701	0	2,322882	4,645019
Flujo total kg/h		600	114,2857	85,71429	0	200	600
Flujo total cum/h		0,662639	0,1315219	0,0986414	0	0,2335851	0,6788775
Temperatura °C		100	20	20		147,7994	212,3477

La Tabla 2 muestra el resultado de la destilación reactiva por etapas en unidades de kilogramos moles por hora. Los reaccionantes, PIP y EO se muestran como formados, ilustrados por números negativos. Los productos, HEP y DIHEP se muestran como formados por medio de la reacción a medida que se distribuye PIP por toda la torre y EO avanza hacia arriba a través de la torre.

Tabla 2

Etapa	PIP	EO	HEP	DIHEP
1	0	0	0	0
2	-0,07847	-0,07898	0,07796	0,00051
3	-0,17904	-0,18282	0,175263	0,003777
4	-0,57152	-0,60335	0,539694	0,031827
5	-1,59848	-1,8574	1,339548	0,258928
6	-0,35293	-0,42151	0,284341	0,068584
7	-1,07262	-1,37917	0,76608	0,306543
8	-0,01064	-0,01435	0,006919	0,003718
9	-6,39E-05	-0,00015	-2,12E-05	8,50E-05
10	0	0	0	0

REIVINDICACIONES

1.- Un proceso para producir compuestos de hidroxietilpiperazina, que comprende las etapas de:

i) alimentar una corriente de alimentación de piperazina en una primera ubicación en el interior de una columna de destilación reactiva que tiene una parte superior, media e inferior,

5 ii) alimentar una corriente de alimentación de óxido de etileno en una o más segundas ubicaciones en el interior de la columna de destilación reactiva,

iii) llevar a cabo la reacción de piperazina y óxido de etileno en una zona de reacción de la columna de destilación reactiva,

10 iv) eliminar una corriente de cabecera que comprende piperazina sin reaccionar procedente de la parte superior de la columna de destilación reactiva,

v) retirar un producto de la parte inferior que contiene compuestos de hidroxietilpiperazina procedente de la parte inferior de la columna de destilación reactiva,

15 donde la primera ubicación de la corriente de alimentación de piperazina es hacia la parte superior de la columna de destilación reactiva y la segunda ubicación de la corriente de alimentación de óxido de etileno está en una ubicación de la columna de destilación reactiva más baja que la primera ubicación, y

la alimentación de óxido de etileno se introduce en múltiples ubicaciones en el interior de la columna de destilación reactiva.

2.- El proceso de la reivindicación 1 que además comprende las etapas de:

20 vi) hacer pasar la corriente de cabecera eliminada que comprende piperazina sin reaccionar a través de un condensador,

vii) condensar la piperazina sin reaccionar procedente de la corriente superior,

y

viii) reciclar la piperazina sin reaccionar de nuevo al interior de la columna de destilación reactiva en una tercera ubicación que está por encima de la segunda ubicación de alimentación de óxido de etileno.

25 3.- El proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes que además comprende las etapas de:

ix) hacer pasar al menos una parte del producto de la parte inferior a través de un calderín,

x) evaporar una parte del producto de la parte inferior,

y

xi) añadir de nuevo la parte evaporada a la parte inferior de la columna de destilación reactiva.

30 4.- El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que no se dispone catalizador dentro de la columna de destilación reactiva.

5.- El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se dispone uno o más catalizadores dentro de la columna de destilación reactiva.

35 6.- El proceso de la reivindicación 6, en el que uno o más catalizadores están seleccionados entre agua, una resina de intercambio iónico, una zeolita, arcilla y óxidos metálicos mixtos.

7.- El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la presión de la columna de destilación reactiva es igual o mayor que presión atmosférica.

8.- El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la columna de destilación reactiva comprende una o más etapas.

40 9.- El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las temperaturas de la parte superior, media e inferior de la columna de destilación reactiva son: parte superior: de 140 °C a 160 °C, media: de 160 °C a 200 °C y parte inferior: de 200 °C a 250 °C.

10.- El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los compuestos de hidroxietilpiperazina comprenden 1-(2-hidroxietil)piperazina (HEP), 1,4-bis(2-hidroxietil)piperazina (DIHEP) o mezclas de los mismos.

FIG. 1

