



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 304 547**

51 Int. Cl.:
C07C 209/36 (2006.01)
C07C 209/68 (2006.01)
C07C 211/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03810857 .7**
86 Fecha de presentación : **04.12.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1575896**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.09.2005**

54 Título: **Procedimiento para preparar compuestos intermedios de 4-aminodifenilamina.**

30 Prioridad: **10.12.2002 US 432285 P**
11.02.2003 US 446621 P
23.05.2003 US 444524

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2008

73 Titular/es: **FLEXSYS AMERICA L.P.**
260 Springside Drive
Akron, Ohio 44333, US

72 Inventor/es: **Triplett II, Ralph, Dale y**
Rains, Roger, Keranen

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 304 547 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).

ES 2 304 547 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar compuestos intermedios de 4-aminodifenilamina.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos intermedios de 4-aminodifenilamina, 4-aminodifenilamina y derivados de 4-aminodifenilamina alquilados.

10 Las 4-aminodifenilaminas se usan ampliamente como compuestos intermedios en la fabricación de derivados alquilados que tienen utilidad como antiozonantes y antioxidantes, como estabilizantes para monómeros y polímeros y en diversas aplicaciones de especialidades. Por ejemplo, la alquilación reductora de 4-aminodifenilamina (4-ADPA) con metilisobutilcetona proporciona N-(1,3-dimetilbutil)-N'-fenil-p-fenilendiamina, que es un antiozonante útil para la protección de diversos productos de caucho.

15 Pueden prepararse de diversas formas derivados de 4-aminodifenilamina. Una síntesis atractiva es la reacción de anilina opcionalmente sustituida con un nitrobenzono opcionalmente sustituido en presencia de una base, como se describe, por ejemplo, en el documento U.S. 5.608.111 (de Stern *et al.*) y en el documento U.S. 5.739.403 (de Reinartz *et al.*). El documento U.S. 5.608.111 describe un procedimiento para preparar una 4-ADPA opcionalmente sustituida en el que, en una primera etapa, se hacen reaccionar (acoplan) anilina opcionalmente sustituida y nitrobenzono opcionalmente sustituido, en presencia de una base. En los ejemplos de trabajo, se hacen reaccionar anilina y nitrobenzono
20 en presencia de hidróxido de tetrametilamonio como base, y se separan azeotrópicamente agua y anilina durante la reacción de acoplamiento.

25 La publicación internacional WO 00/35853 describe un método de preparación de compuestos intermedios de 4-aminodifenilamina por reacción de anilina con nitrobenzono en un medio líquido, en el que el sistema de reacción consiste en una solución de sales de ones con carga positiva y negativa verdaderos con hidróxidos. Se pone como ejemplo una combinación de hidróxido potásico y betaína hidrato. La reacción puede tener lugar en presencia de oxígeno libre.

30 La publicación EP 566 783 describe un método de fabricación de 4-nitrodifenilamina por reacción de nitrobenzono con anilina en el medio de un disolvente aprótico polar en un sistema de reacción fuertemente alcalino. Se emplea un catalizador de transferencia de fase tal como sulfato de hidrógeno y tetrabutilamonio. Esta referencia requiere que la reacción se efectúe en una atmósfera exenta de oxígeno con el fin de impedir reacciones secundarias indeseables causadas por oxidación.

35 La Patente de los EE.UU. 5.117.063 y la publicación internacional WO 01/14312 describen procedimientos para preparar 4-nitrodifenilamina y 4-nitrosodifenilamina, usando diversas bases, incluyendo hidróxidos de tetraalquilamonio solos o una base inorgánica con éter corona como catalizador de transferencia de fase. Se describe el uso de condiciones aeróbicas, incluyendo por ejemplo. Se informa de menos azobenceno para reacciones en condiciones anaeróbicas con anilina como disolvente o en condiciones aeróbicas con DMSO, y otros disolventes similares, como
40 disolvente.

45 La Patente de los EE.UU. Nº 5.612.483 describe un procedimiento para preparar arilaminas nitro sustituidas, incluyendo 4-nitrodifenilamina, que comprende la reacción de una arilamina con una nitroarilamina, en presencia de bases mientras se introduce oxígeno, en disolventes polares. La patente indica que las reacciones conducen a buenos rendimientos de las aminas correspondientes con el uso de bases simples, preferiblemente bases inorgánicas.

50 La Patente de los EE.UU. Nº 6.140.538 describe un procedimiento para preparar una 4-aminodifenilamina opcionalmente sustituida que comprende hacer reaccionar una anilina opcionalmente sustituida y un nitrobenzono opcionalmente sustituido en presencia de agua y una base mientras se controla el contenido de agua para asegurar una relación molar de agua a la base cargada no inferior a aproximadamente 4:1 al principio de la reacción de acoplamiento y no menor de aproximadamente 0,6:1 al final de la reacción de acoplamiento para producir 4-nitrodifenilamina y/o 4-nitrosodifenilamina y/o sales de ellas. La reacción de acoplamiento es seguida por una reacción de hidrogenación en la que se hidrogena el producto de la reacción de acoplamiento en presencia de un catalizador de hidrogenación, y se añade agua para asegurar una relación molar de agua total a base de al menos aproximadamente 4:1 al final de la hidrogenación. Se obtienen fases acuosa y orgánica y se recupera la 4-aminodifenilamina opcionalmente sustituida de la fase orgánica y se recicla la fase acuosa que contiene la base.

60 La Patente de los EE.UU. 6.395.933 describe un procedimiento para producir uno o más compuestos intermedios de 4-aminodifenilamina que comprende las etapas de poner en contacto reactivo una anilina o derivado de anilina y nitrobenzono; y hacer reaccionar la anilina y nitrobenzono en una zona confinada en un tiempo y temperatura adecuados, en presencia de una mezcla que comprende una base fuerte, un catalizador de transferencia de fase adecuado y un oxidante. Ciertos catalizadores de transferencia de fase pueden funcionar también como base fuerte, tales como hidróxidos de tetraalquilamonio. Se dan ejemplos que muestran una selectividad aumentada para reacciones en presencia de aire o peróxido de hidrógeno, con KOH como base fuerte y cloruro de tetrametilamonio como catalizador de transferencia de fase. El ejemplo con peróxido de hidrógeno no indica una cantidad óptima de peróxido yendo desde
65 una relación molar de H₂O₂/NB = 0 a 1,0, mientras que la conversión caía uniformemente a medida que aumentaba la relación en moles. No se daban ejemplos de un oxidante con un catalizador de transferencia de fase que funcione también como base fuerte.

ES 2 304 547 T3

El objetivo de la presente invención es proporcionar un método superior para producir uno o más compuestos intermedios de 4-ADPA haciendo reaccionar anilina y nitrobenzono en presencia de una base orgánica fuerte, o equivalente de ella, y un oxidante que comprende peróxido de hidrógeno.

5 En sumario breve, la realización principal de la presente invención es un método para producir 4-aminodifenilamina que comprende las etapas de:

- 10 a) hacer reaccionar una anilina o derivado de ella y nitrobenzono en una zona confinada en presencia de una mezcla que comprende una base y un oxidante que comprende peróxido de hidrógeno en una cantidad de 0,01 a 0,60 moles de peróxido de hidrógeno a moles de nitrobenzono para obtener al menos un compuesto intermedio de 4-aminodifenilamina; y
- b) reducir el compuesto intermedio a 4-aminodifenilamina, y
- 15 c) opcionalmente, alquilar reductoramente 4-aminodifenilamina a un derivado alquilado de la 4-aminodifenilamina.

En una realización adicional, la invención es un método para producir un compuesto intermedio de 4-aminodifenilamina que comprende la etapa de hacer reaccionar una anilina o un derivado de ella y nitrobenzono en una zona confinada en presencia de una mezcla que comprende una base y un antioxidante que comprende peróxido de hidrógeno en una cantidad de 0,01 a 0,60 moles de peróxido de hidrógeno a moles de nitrobenzono.

Otras realizaciones de la presente invención abarcan detalles sobre mezclas de reacción, relaciones de ingredientes, bases orgánicas fuertes particulares y condiciones de reacción, todos los cuales se describen posteriormente en la siguiente discusión de cada una de las facetas de la presente invención.

La presente invención se dirige a un método, como se ha descrito antes, para fabricar compuestos intermedios de 4-ADPA que tiene superior rendimiento y selectividad para esos compuestos intermedios. Tales compuestos intermedios comprenden 4-nitroso y/o 4-nitrodifenilaminas (p-NDPA y 4-NDPA, respectivamente) y sales de ellas. Los compuestos intermedios pueden hidrogenarse después para producir 4-aminodifenilamina.

Aunque la anilina se acopla más eficazmente con nitrobenzono, puede sustituirse anilina por ciertos derivados de anilina que comprenden amidas tales como formanilida, fenilurea y carbanilida, así como tiocarbanilida, o mezclas de ellas, o usarse conjuntamente con anilina para producir compuestos intermedios de 4-ADPA.

Aunque se hace referencia a los reaccionantes del método de la invención como "anilina" y "nitrobenzono", y cuando lo que se fabrica es 4-ADPA, los reaccionantes son de hecho anilina y nitrobenzono, se entiende que los reaccionantes pueden comprender también anilina sustituida y nitrobenzono sustituido. Los ejemplos típicos de anilinas sustituidas que pueden usarse según el procedimiento de la presente invención incluyen, aunque sin limitarse a ellas, 2-metoxianilina, 4-metoxianilina, 4-cloroanilina, p-toluidina, 4-nitroanilina, 3-bromo-4-aminotolueno, ácido p-aminobenzoico, 2,4-diaminotolueno, 2,5-dicloroanilina, 1,4-fenilendiamina, 4,4'-metilendianilina, 1,3,5-triaminobenceno y mezclas de ellos. Los ejemplos típicos de nitrobenzonos sustituidos que pueden usarse según el procedimiento de la presente invención incluyen, aunque sin limitarse a ellos, o- y m-metilnitrobenzono, o- y m-etilnitrobenzono, o- y m-metoxinitrobenzono y mezclas de ellos.

La relación molar de anilina a nitrobenzono en el procedimiento según la presente invención no es particularmente importante; el procedimiento será eficaz con un exceso de cualquiera de ellos.

En el método de la invención, el peróxido de hidrógeno puede suministrarse como una solución acuosa que comprenda del 3% p al 50% p de peróxido de hidrógeno.

Los compuestos intermedios de la invención pueden reducirse para producir 4-aminodifenilamina. La reducción puede realizarse por cualquier método conocido, incluyendo el uso de hidrógeno que implica el uso de un catalizador de hidrogenación. Pueden encontrarse en la Patente de los EE.UU. 6.140.538 detalles relativos a la elección de catalizador y otros aspectos de la reacción de hidrogenación, tales como la adición de agua. Los puntos finales de hidrogenación pueden determinarse por el tiempo de reacción y/o el perfil de flujo de hidrógeno y/o por una de las diversas técnicas instrumentales que son conocidas por un experto en la técnica. Pueden usarse también otros medios de reducción, que no implican el uso directo de hidrógeno y son conocidos por un experto en la técnica, para reducir los compuestos intermedios de 4-ADPA o derivados sustituidos de ellos a 4-ADPA o derivados sustituidos de ella.

La 4-aminodifenilamina producida puede alquilarse reductoramente a un derivado alquilado de la 4-aminodifenilamina, que son útiles para la protección de productos de caucho, en cuyo procedimiento se acoplan una anilina opcionalmente sustituida y un nitrobenzono opcionalmente sustituido y se reducen seguidamente según el procedimiento de la invención, tras lo cual la 4-aminodifenilamina obtenida así se alquila reductoramente a un derivado alquilado de la 4-aminodifenilamina según métodos conocidas por la persona experta en este campo técnico. Típicamente, la 4-ADPA y una cetona, o aldehído, adecuados, se hacen reaccionar en presencia de hidrógeno y platino sobre carbono como catalizador. Los puntos finales de hidrogenación pueden determinarse por el tiempo de reacción y/o el perfil de flujo de hidrógeno y/o por una de las diversas técnicas instrumentales que son conocidas por un experto en la técnica.

ES 2 304 547 T3

Las cetonas adecuadas incluyen metilisobutilcetona, acetona, metilisoamilcetona y 2-octanona. Véase, por ejemplo, el documento U.S. 4.463.191, incorporado aquí como referencia y Banerjee *et al.*, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 18, 1275-1276 (1988). Los catalizadores adecuados pueden ser los mismos, aunque sin limitarse a ellos, descritos antes para obtener 4-ADPA:

El peróxido de hidrógeno es un oxidante superior al aire, porque la cantidad de aire requerido para conseguir un aumento significativo de selectividad sobrecargaría en gran medida cualquier sistema de condensador económico comercialmente, produciendo altas pérdidas de compuestos orgánicos por el condensador. Además, aunque oxígeno puro sería más eficaz que aire, el uso de oxígeno puro crea un ambiente de reacción inseguro. Además, el peróxido de hidrógeno no requiere un disolvente distinto de la anilina en exceso.

El oxidante puede introducirse en la zona confinada después de que comience a introducirse nitrobenzono en la zona confinada, o puede completarse la introducción del oxidante en la zona confinada antes de que se complete la introducción del nitrobenzono en la zona confinada, o ambos.

El nitrobenzono y la anilina reaccionan para formar un complejo de Meisenheimer y el oxidante se introduce óptimamente en la zona confinada en el punto en que la concentración de dicho complejo de Meisenheimer es la más alta. El oxidante puede alimentarse en una proporción variable tal como para armonizar óptimamente con la cinética de reacción para la formación y desaparición del complejo de Meisenheimer fabricado a partir de nitrobenzono y anilina. El punto de entrada del oxidante en la zona confinada puede ser en o cerca del punto de entrada de nitrobenzono.

El acoplamiento de anilina con nitrobenzono en presencia de una base transcurre mediante un complejo de Meisenheimer, que experimenta oxidación intramolecular a sal de p-NODPA y oxidación intermolecular por nitrobenzono, y algunas impurezas del procedimiento, a sal de 4-NDPA. El peróxido mejora la selectividad oxidando el complejo más rápido que lo hacen el nitrobenzono y las impurezas, y oxidando el complejo preferentemente a anilina oxidante. Así, cualquier variable del procedimiento que afecte a las proporciones de formación de Meisenheimer y oxidación intramolecular, tal como niveles de impurezas en corrientes de reciclado, temperatura de reacción, proporción de separación de agua y proporción de alimentación de nitrobenzono, afectarán a la relación en moles de peróxido óptima y al intervalo eficaz para peróxido. Además, la concentración de peróxido puede afectar a la selectividad localizada para peróxido que reacciona con Meisenheimer frente a anilina. Así, aunque un intervalo eficaz de $H_2O_2/NB = 0,01-0,2$ se ilustra por ejemplo para un procedimiento de reacción particular con base de reciclado, y tan amplio como $0,01-0,48$ con base nueva, se prevé que pueden encontrarse condiciones para las que el intervalo eficaz sea tan amplio como $H_2O_2/NB = 0,01-0,6$. Además, perfiles de reacción muestran que el nitrobenzono reacciona rápidamente al comienzo, cuando el nivel de base es más alto, y más lentamente cerca del final, cuando el nivel de base es más bajo. Por tanto, un procedimiento alternativo para peróxido es retrasar el comienzo de peróxido y terminarlo temprano, mientras se le añade en una proporción fija o variable cuando la velocidad de reacción de nitrobenzono está en el intervalo medio. Otro procedimiento alternativo es añadir peróxido todo el tiempo, pero más lentamente al comienzo y al final. Otro procedimiento alternativo todavía es variar la proporción de adición de peróxido todo el tiempo. Se pretende aplicar el procedimiento de la invención a base nueva, base de reciclado, base de reciclado que se ha recuperado por electrolisis, tal como se describe en el documento WO 2002034372, o por cualquier otro procedimiento, y a mezclas de ellas.

Con el fin de conseguir la mayor eficacia para el uso de peróxido de hidrógeno, el peróxido debe alimentarse al reactor en el punto en que la concentración del complejo de Meisenheimer fabricado a partir de anilina y nitrobenzono es más alta. Esto da al peróxido la oportunidad máxima de reaccionar con Meisenheimer en lugar de con anilina. Puede esperarse que el punto óptimo de entrada de peróxido en un reactor comercial deba estar en o cerca del punto de entrada de nitrobenzono, porque la concentración de Meisenheimer allí debe ser la más alta. Sin embargo, dependiendo de la configuración y el funcionamiento de un reactor comercial, puede variar algo el punto óptimo de entrada, lo que puede determinarse por un experto en la técnica.

Una ventaja principal del uso de peróxido en el método de la invención es que hay una gran reducción de la cantidad de azobenceno que tiene que hidrogenarse a anilina para reciclado, en comparación con un procedimiento sin peróxido. Para una instalación comercial de 4-ADPA existente, esto se traduce en una magnitud significativa de capacidad en exceso para una operación de recuperación de anilina (a partir de azobenceno). Esta capacidad en exceso puede utilizarse alimentando nitrobenzono al reactor de hidrogenación de azobenceno para generar alguna anilina, que es una materia prima más cara para el procedimiento de la invención. Para una instalación de 4-ADPA nueva, la cantidad de azobenceno fuertemente reducida puede traducirse en una reducción de capital significativa para el sistema de recuperación de anilina (a partir de azobenceno). Alternativamente, puede traducirse en una inversión de capital modesta para un sistema que pueda convertir nitrobenzono y azobenceno en anilina para reciclado.

Las bases particularmente eficaces en el método de la presente invención incluyen bases orgánicas fuertes tales como sales de amonio cuaternario seleccionadas entre hidróxido de tetrametilamonio, hidróxido de tetrabutilamonio, hidróxido de metiltributilamonio, hidróxido de benciltrimetilamonio, hidróxido de tricapilmetilamonio, hidróxido de cetiltrimetilamonio e hidróxido de colina. En lugar de hidróxido, pueden usarse sales de amonio cuaternario equivalentes, tales como alcóxidos, acetatos, carbonatos, hidrógenocarbonatos, cianuros, fenólicos, fosfatos, hidrógenofosfatos, hipocloritos, boratos, hidrógenoboratos, dihidrógenoboratos, sulfuros, silicatos, hidrógenosilicatos, dihidrógenosilicatos y trihidrógenosilicatos. La base orgánica más preferida es hidróxido de tetrametilamonio (TMAH).

ES 2 304 547 T3

Los compuestos intermedios pueden reducirse para producir 4-aminodifenilamina y la base puede reciclarse desde los productos de la reacción de reducción, sola o con cantidades de reposición de base nueva o base de reciclaje purificada o ambas, para uso en la reacción del método de la invención. Más específicamente, los compuestos intermedios pueden reducirse para producir 4-aminodifenilamina, y la base en los productos de la reacción de reducción puede purificarse para separar parte o la totalidad de las impurezas de la sal de amonio cuaternario formadas en las reacciones de la reacción de acoplamiento del método de la invención y la reacción de reducción. La base purificada puede reciclarse, como base única o en combinación con base de reciclaje no purificada y/o junto con cantidades de reposición de base nueva.

El contacto reactivo del procedimiento de la invención se realiza en presencia de un oxidante que comprende peróxido de hidrógeno. Cuando la base orgánica es hidróxido de tetrametilamonio, el peróxido de hidrógeno puede suministrarse como una solución acuosa que comprende de alrededor del 3% p a aproximadamente el 50% p de peróxido de hidrógeno, o, más preferido, como una solución acuosa que comprende de alrededor del 3% p a aproximadamente el 7% p de peróxido de hidrógeno, en una cantidad de alrededor de 0,01 a aproximadamente 0,5 moles de peróxido de hidrógeno a moles de nitrobenzoceno. Es más preferido que el peróxido de hidrógeno se suministre como una solución acuosa que comprende de alrededor del 15% p a aproximadamente 25% p de peróxido de hidrógeno en una cantidad de alrededor de 0,01 a aproximadamente 0,45 moles de peróxido de hidrógeno a moles de nitrobenzoceno. Es aún más preferido que el peróxido de hidrógeno se suministre como una solución acuosa que comprende de alrededor del 25% p a aproximadamente 40% p de peróxido de hidrógeno en una cantidad de alrededor de 0,01 a aproximadamente 0,35 moles de peróxido de hidrógeno a moles de nitrobenzoceno.

La base orgánica, particularmente hidróxido de tetrametilamonio, puede reciclarse de los productos de la reacción de reducción, sola o con cantidades de reposición de base nueva o base de reciclaje purificada o ambas, para uso en la reacción de dicho método. El peróxido de hidrógeno puede suministrarse después como una solución acuosa que comprende de alrededor del 20% p a aproximadamente 40% p en una cantidad de alrededor de 0,01 a aproximadamente 0,25 moles de peróxido de hidrógeno a moles de nitrobenzoceno, o más preferido, en el que el peróxido de hidrógeno se proporciona en una cantidad de alrededor de 0,06 a aproximadamente 0,21 moles de peróxido de hidrógeno a moles de nitrobenzoceno, o, aún más preferido, en el que el peróxido de hidrógeno se proporciona en una cantidad de alrededor de 0,08 a aproximadamente 0,17 moles de peróxido de hidrógeno a moles de nitrobenzoceno. El peróxido de hidrógeno puede suministrarse como una solución acuosa que comprende de alrededor del 3% p a aproximadamente 7% p en una cantidad de alrededor de 0,01 a aproximadamente 0,20 moles de peróxido de hidrógeno a moles de nitrobenzoceno, preferiblemente de alrededor de 0,03 a aproximadamente 0,16 moles de peróxido de hidrógeno a moles de nitrobenzoceno o, aún más preferido, en el que el peróxido de hidrógeno se suministra en una cantidad de alrededor de 0,06 a aproximadamente 0,12 moles de peróxido de hidrógeno a moles de nitrobenzoceno. Pueden definirse por un experto en la técnica intervalos de relaciones en moles eficaces similares para otras concentraciones de peróxido de hidrógeno en el intervalo del 3% p al 50% p. También es posible conseguir una selectividad equivalente con menos peróxido de hidrógeno para cualquier concentración de peróxido incluida aquí alimentando el peróxido durante sólo parte del tiempo en que se alimenta nitrobenzoceno, o variando la proporción a la que se alimenta peróxido, o ambos.

La base de reciclaje purificada puede usarse como la única base o con cantidades de reposición de base nueva, y el tiempo de alimentación de nitrobenzoceno puede ser aproximadamente 100 minutos o menos.

El contacto de reactivos en la reacción de acoplamiento en el método de la invención puede realizarse a una temperatura de alrededor de 20°C a aproximadamente 125°C, preferiblemente de alrededor de 65°C a aproximadamente 95°C. Otras condiciones para el contacto de reactivos incluyen presiones en el intervalo de alrededor de 20 mbares a aproximadamente presión atmosférica. El tiempo de reacción es típicamente menos de aproximadamente 4 horas. Es ventajoso agitar la mezcla de reacción durante toda la reacción.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Analítica

Se determinaron rendimientos de componentes individuales por HPLC estándar externa, a partir de la media de análisis duplicados. Se pesan con precisión aproximadamente 0,06 gramos de material a analizar en un matraz volumétrico de 50 ml y se diluyen con una solución tampón que contiene 39% v/v de agua, 36% v/v de acetonitrilo, 24% v/v de metanol y 1% v/v de tampón de pH 7. Se inyecta la solución a través de un circuito de 10 µl en una columna de HPLC Zorbax ODS de HPLC de fase inversa (250 x 4,6 mm) usando un sistema de bombeo de gradiente binario y el siguiente gradiente de elución con un caudal constante de 1,5 ml/min:

ES 2 304 547 T3

	Tiempo, minutos	% de eluyente A	% de eluyente B
5	0	100	0
	25	25	75
	35	0	100
10	37,5	0	100
	38	100	0
15	40	100	0

El eluyente A es 75% v/v de agua, 15% v/v de acetonitrilo y 10% v/v de metanol.

El eluyente B es 60% v/v de acetonitrilo y 40% v/v de metanol. La detección UV es a 254 nm.

Experimental

Se describen en cada ejemplo procedimientos experimentales. Los experimentos con base de reciclo usaban muestras típicas de una planta comercial que trabajaba sin adición de peróxido, para la que el ensayo de TMAH (24,4% p y 26,8% p) se determinó por titulación. La base de reciclo contenía diversas sales de tetrametilamonio más anilina y bajos niveles de impurezas orgánicas. Una de las sales es $(TMA)_2CO_3$, que contribuye al ensayo de base de reciclo, como los primeros titulados equivalentes junto con TMAH.

La conversión para los ejemplos se calculó en base a la cantidad de nitrobenzeno no reaccionado que permanecía en la masa de reacción de acoplamiento final. La conversión se supuso ser del 100% si no se detectaba nitrobenzeno. La selectividad se define por la siguiente relación molar: $(p\text{-NDPA} + 4\text{-NDPA}) / (p\text{-NDPA} + 4\text{-NDPA} + \text{azobenceno} + \text{fenazina})$. 4-NDPA es 4-nitrodifenilamina y *p*-NDPA es 4-nitrosodifenilamina. En los ejemplos, "NB" es nitrobenzeno, "t-Azo" es trans-azobenceno, "Phen" es fenazina y "Otros" se refiere a anilina y subproductos de acoplamiento de nitrobenzeno, mayormente 4-fenilazo-difenilamina y cualesquiera desconocidos.

Ejemplo 1

Este ejemplo proporciona información de referencia, para la discusión del efecto del uso de peróxido de hidrógeno durante la reacción de acoplamiento en los otros ejemplos. El procedimiento para las Pruebas 1-3 es similar al del Ejemplo 2, excepto que usando TMAH de reciclo de planta (26,8% p) y anilina de reciclo de planta, con concentración de base y secado a 62 mm Hg y reacción de 60 mm Hg. El procedimiento para las Pruebas 4-6 es cargar 145,28 g de anilina nueva (1,56 moles) y 87,36 g de solución acuosa de TMAH nuevo preconcentrado (36,0% p, 0,345 moles de TMAH) en un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un termopar, camisa de calentamiento, tubos de alimentación sumergida para nitrobenzeno y peróxido o agua y un agitador de paletas de Teflon. Con una presión de 70 mm Hg, se calienta la mezcla para separar 18 ml de agua, junto con anilina (aproximadamente 30 minutos), y se inicia después la alimentación de nitrobenzeno (36,93 g, 0,30 moles). La temperatura aumenta desde aproximadamente 66-67°C hasta 80°C durante el período de reacción, mientras se separan por ebullición agua y anilina. La Tabla 1 da los tiempos para alimentación de nitrobenzeno y mantenimiento de reacción para las seis pruebas. Se separan por ebullición agua y anilina durante el mantenimiento. Las partidas para las Pruebas 4-6 se apagan con 20 ml de agua después del período de mantenimiento. La carga de peróxido de hidrógeno es 20,40 g (0,03 moles) de una solución acuosa al 5% p concurrente con nitrobenzeno. Puesto que el agua puede afectar a la selectividad protegiendo a TMAH de degradación y desplazando el equilibrio de reacción, se alimenta agua concurrentemente con nitrobenzeno para comparación directa con peróxido.

El ejemplo ilustra que un tiempo de alimentación de nitrobenzeno más corto y la adición de agua pueden aumentar la selectividad, aunque el agua no es muy eficaz para el tiempo de alimentación más largo. Sin embargo, el peróxido dio la selectividad más alta, 1,9% mayor que la adición de agua. De manera más importante, para un procedimiento comercial que implique reciclos y eliminación de residuos, el peróxido acuoso reduce en gran medida los niveles de dos subproductos claves en comparación con agua sola, a saber, azobenceno (en el 39%) y fenazina (en el 36%). Pruebas de línea de base replicadas por un procedimiento ligeramente diferente dieron selectividades del 92,7% y el 92,6%,

ES 2 304 547 T3

indicando que los resultados experimentales indicados aquí son muy reproducibles. Además, las réplicas indican que son realmente significativas las pequeñas diferencias de selectividad, tales como 1,9% más alta para peróxido frente a agua.

5

Tabla 1. Datos fundamentales para comparación de peróxido de hidrógeno								
Aditivo	Tiempo (min)		Conv. (%)	Selec. (%)	Composición de productos de la partida (% p)			
	Alim.	Mant.			p-NDPA	4-NDPA	t-Azo	Phen
1. Ninguno	110	20	-99	91,5	25,36	2,30	2,01	0,32
2. Agua ¹	110	20	-99	91,9	26,24	2,30	2,01	0,29
3. Agua ²	110	20	-98	91,5	25,91	2,45	2,14	0,25
4. Ninguno	80	40	100,0	94,0	26,61	2,32	1,31	0,37
5. Agua ³	80	40	100,0	95,3	30,11	2,02	1,04	0,39
6. Peróxido ⁴	80	40	100,0	97,2	31,4	2,42	0,63	0,25
¹ H ₂ O/NB = 0,56 molar; ² H ₂ O/NB = 1,9 molar; media de dos partidas								
³ Peso de carga de agua igual al 5% p del peso de la carga de peróxido, H ₂ O/NB = 3,8 molar								
⁴ Solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 5,0% p con H ₂ O ₂ /NB = 0,10								

10

15

20

25

30

Ejemplo 2

35

Algunas de las pruebas en los siguientes ejemplos tenían conversiones relativamente bajas, porque el procedimiento usaba un tiempo de alimentación de nitrobenzono fijo más un tiempo de mantenimiento antes que mantener las partidas hasta completarse la reacción. Este ejemplo muestra el efecto sobre la selectividad de un período de mantenimiento extenso.

40

El procedimiento es cargar 432,85 g de base de reciclado de planta (24,4% p de TMAH, 1,16 moles) en un reactor encamisado de 1 l de agua/glicol. Se comienza con agitación a 150 rpm y se separan por ebullición 92 ml de agua a presión constante de 65 mm Hg, comenzando la temperatura del baño de agua a 72°C y aumentando 1°C por 10 ml de agua separada. Se cargan después 301,50 g (3,24 moles) de anilina nueva mediante vacío. Se continúa separando agua más anilina a 65 mm Hg, elevando la temperatura del baño 1°C por 9 ml de agua separada, mientras se cargan continuamente 120 ml de anilina desde un embudo de goteo ventilado a presión de brazo lateral. Cuando se han separado 72 ml de agua (164 ml totales), se comienza la co-alimentación de 123,11 g de nitrobenzono (1,00 moles) y 27,20 g de peróxido de hidrógeno (solución acuosa del 10% p, 0,08 moles) sumergida mediante bombas peristálticas durante un período de 80 minutos. Se añaden continuamente 60 ml de anilina durante la etapa de reacción, mientras se mantiene la presión en 65 mm Hg y se separan por ebullición agua más anilina. Se aumenta gradualmente la temperatura del baño en incrementos de 0,5°C hasta conseguir 91°C en el baño y 80-82°C en el reactor al final de la etapa de reacción. Se inicia el período de mantenimiento reduciendo la presión a 60 mm Hg y aumentando las temperaturas del baño y el reactor en otro 1°C. Se continúa separando agua más anilina durante un mantenimiento extenso.

55

Este ejemplo muestra que mantener una partida de conversión baja a conversión esencialmente completa tenía sólo un impacto mínimo en la selectividad. En los ejemplos que siguen a éste, la conversión varió del 73,4% al 100%. Estos resultados muestran que dirigir la conversión del 89,3% al 99,8% redujo la selectividad en sólo el 0,5% e ir del 96% al 99,8% de conversión redujo la selectividad en sólo el 0,2%. Por tanto, una baja conversión para algunas pruebas en los siguientes ejemplos no afecta a la conclusión.

60

65

ES 2 304 547 T3

Tabla 2: Perfil de partida de peróxido de mantenimiento extenso							
Tiempo de mantenimiento (minutos)	Conv. (%)	Selec. (%)	Composición de productos de la partida (%)				
			<i>p</i> -NDPA	4-NDPA	t-Azo	Phen	
0	89,3	97,5	22,78	1,50	0,36	0,20	
10	93,9	97,2	24,37	1,72	0,49	0,21	
20	95,9	97,2	25,00	1,82	0,49	0,20	
30	97,1	97,1	25,05	1,86	0,51	0,22	
40	97,9	97,1	25,45	1,91	0,53	0,21	
50	98,5	97,1	25,70	1,95	0,53	0,21	
60	98,9	97,1	26,07	2,00	0,55	0,22	
70	99,2	97,1	26,22	2,01	0,56	0,22	
80	99,5	97,1	26,48	2,04	0,57	0,22	
90	99,7	97,0	26,59	2,06	0,58	0,22	
100	99,8	97,0	26,83	2,09	0,61	0,22	

Ejemplo 3

Se ejecutó un Diseño de Experimentos (DOE) de 3 factores y 8 pruebas, con presión, proporción de alimentación de nitrobenzono y peróxido como variables. La concentración de peróxido (solución acuosa al 5% p) y H₂O₂/NB (relación molar 0,1) se seleccionaron arbitrariamente para las cuatro pruebas usando peróxido. A un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una camisa de calentamiento, termopar, tubos de alimentación sumergida para nitrobenzono y peróxido y un agitador de paletas de Teflon se cargaron 130,02 g de base de reciclado (24,4% p), que se concentraron después a 31% p mediante separación por ebullición de 28 ml de agua a la presión indicada en la Tabla 3. Se añadieron después 145,28 g de anilina y se separaron otros 16 ml de agua, junto con anilina (44 ml de agua total). Se inició después la alimentación de 36,93 g de nitrobenzono, con separación por ebullición continua de agua y anilina. Cuando se usó peróxido, los 20,40 g de solución de peróxido al 5% p se co-alimentaron con nitrobenzono con una proporción de alimentación apropiada para terminar con nitrobenzono. Se mantuvieron las partidas como se describe más abajo y se apagaron después con 20 ml de agua. Las reacciones se realizaron a 80°C y 65 o 95 mm Hg (especificado en el diseño) en una escala de 0,3 moles. Se fijaron períodos de mantenimiento a 20 minutos para la alimentación de nitrobenzono de 110 minutos y 45 minutos para la alimentación de nitrobenzono de 70 minutos, ambos con separación por ebullición continua de agua y anilina.

Los resultados de la Tabla 3 muestran que la selectividad es consistentemente más alta cuando se usa peróxido con un bajo nivel y el intervalo es mucho más pequeño (96,1 a 96,6% con, frente a 89,8% a 94,8% sin) para variaciones de la presión de reacción y la proporción de alimentación de nitrobenzono. También, se hizo con peróxido más 4-NDPA con relación a azobenzono, por cuanto sin, se generaron cantidades casi equimolares. Se hizo menos 4-NDPA (30%-40%) con peróxido en el tiempo de alimentación mayor y en todas las pruebas, y se hicieron mucho menos azobenzono y fenazina con peróxido. El Ejemplo 1 mostró que la proporción de alimentación de nitrobenzono puede afectar a la selectividad sin peróxido, y este ejemplo muestra que el peróxido reduce el efecto de la proporción de alimentación de nitrobenzono y la presión de reacción, lo que es inesperado.

ES 2 304 547 T3

Tabla 3: Diseño experimental de tres factores para peróxido

Prueba N°	1	2	3	4	5	6	7	8
Objetivos de diseño								
Proporción de alimentación de NB (min)	75	75	110	110	75	75	110	110
Presión (mm Hg)	95	65	95	65	95	65	95	65
Peróxido	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No
Alimentación de NB real (min)	74	76	113	111	73	74	115	112
Resultados								
Conversión (%)	98,1	99,8	89,6	96,8	99,7	100,0	98,9	100,
Selectividad (%)	96,1	96,4	96,6	96,5	94,8	92,8	94,5	89,8
Composición de productos de la partida (% p)								
<i>p</i> -NDPA	24,05	26,06	22,76	24,31	24,31	24,23	23,78	22,3

(Continuación)

Tabla 3: Diseño experimental de tres factores para peróxido

Prueba N°	1	2	3	4	5	6	7	8
Composición de productos de la partida (% p)								
4-NDPA	1,78	2,13	1,20	1,83	1,66	2,21	1,71	2,98
<i>t</i> -Azobenceno	0,85	0,77	0,62	0,68	1,09	1,58	1,11	2,28
Fenazina	0,12	0,18	0,14	0,20	0,21	0,30	0,25	0,34

Ejemplo 4

Se completó un DOE de refinado para valorar 1) la cantidad de peróxido y 2) la concentración de peróxido para la reacción de acoplamiento. El procedimiento fue el mismo que el del Ejemplo 3, excepto en las relaciones molares y concentraciones de peróxido listados en la Tabla 4 y un tiempo de alimentación de nitrobenzono de aproximadamente 70 minutos con mantenimiento de 30 minutos. La Tabla 4 muestra que, con una proporción de alimentación de nitrobenzono rápida, la selectividad es relativamente independiente de la concentración de peróxido, especialmente con la relación molar más baja. Esto es sorprendente porque el Ejemplo 1 mostraba que añadir agua puede aumentar la selectividad, y las pruebas con 5% p de peróxido tenían 6,33 veces la cantidad de agua con 25% p de peróxido. Los resultados muestran también que la selectividad puede ser afectada por la cantidad de oxidante. Una comparación de pruebas con igual concentración de peróxido en la Tabla 4 muestra que la mayor relación molar dio la menor selectividad en cada caso. Nuevamente, esto es sorprendente, porque se añadió dos veces la cantidad de agua con la relación molar más alta. Así, los beneficios del agua y el peróxido no son aditivos, porque predomina el efecto del peróxido.

Tabla 4: Diseño de refinado de experimentos				
Prueba N°	1	2	3	4
Objetivos de diseño				
H ₂ O ₂ :NB. molar	0,10	0,10	0,20	0,20
Concentración de peróxido	5% p	25% p	5% p	25% p
Tiempo de alimentación de NB (min)	68	72	70	70
Carga de agua relativa	6,33	1,0	12,7	2,0
Resultados				
Conversión (%)	98,1	98,3	98,6	97,8
Selectividad (%)	96,4	96,0	92,8	93,8
Composición de productos de la partida (% p)				
<i>p</i> -NDPA	25,62	24,41	27,86	25,40
4-NDPA	2,06	2,08	2,84	2,45
<i>t</i> -Azobenceno	0,80	0,79	2,05	1,53
Fenazina	0,14	0,21	0,13	0,16

Ejemplo 5

Este ejemplo ilustra adicionalmente el efecto de la presión en la selectividad cuando se usa peróxido. Las partidas se fabricaron por un procedimiento similar al Ejemplo 2, con un tiempo de alimentación de nitrobenzono de 110 minutos, un tiempo de mantenimiento de 20 minutos, una muestra diferente de base de reciclaje de planta (26,8% p) y anilina de reciclaje de planta en lugar de nueva. Los resultados de la Tabla 5 muestran que la presión no tiene impacto en la selectividad cuando se usa 30% p de peróxido, igual que en el Ejemplo 3 con 5% de peróxido. Ésta es una evidencia adicional de que el peróxido mitiga el efecto de otras variables de reacción. Tabla 5: Efecto de la presión de reacción con peróxido

Tabla 5: Efecto de la presión de reacción con peróxido		
Presión, mbares	80	160
Selectividad (%)	95,56	95,52

Ejemplo 6

El Ejemplo 1 mostraba que un tiempo de alimentación de nitrobenzono más corto (80 minutos) solo, o con agua o con peróxido acuoso, puede aumentar la selectividad. El Ejemplo 3 mostraba que, para una concentración de peróxido y una relación molar fijas, el tiempo de alimentación de nitrobenzono (alrededor de 75 minutos frente a aproximadamente 110 minutos) tenía poco efecto en la selectividad. El Ejemplo 4 mostraba que, con un tiempo de alimentación de nitrobenzono corto (aproximadamente 70 minutos), la selectividad es relativamente independiente de la concentración de peróxido, especialmente con la relación en moles más baja.

Este ejemplo explora el efecto de la concentración de peróxido en la selectividad para un tiempo de alimentación de nitrobenzono más largo. Se fabricó una serie de partidas por un procedimiento similar al del Ejemplo 5. También, la alimentación de peróxido para las pruebas con relación en moles 0,064 fue mediante una bomba de pistón (véase Ejemplo 14). La concentración de peróxido se varió del 5% p al 35% p, con H₂O₂/NB = 0,1 y 0,064. Los resultados de la Tabla 6 muestran que también para un tiempo de alimentación de nitrobenzono más largo, la selectividad es esencialmente independiente de la concentración de peróxido. Además, el nivel de fenazina aumenta sólo ligeramente a medida que se carga significativamente menos agua con el peróxido, lo que es consecuente con el Ejemplo 4. Con un

tiempo de alimentación de nitrobenzono mayor, la proporción de separación de agua con relación a la proporción de carga de nitrobenzono es mayor que para un tiempo de alimentación de nitrobenzono menor. Así, a medida que se carga menos agua con el peróxido, las partidas se hacen aún más secas. No obstante, incluso la carga de agua más baja de la Tabla 6 tiene una selectividad significativamente más alta que para agua sola con una alimentación de nitrobenzono de 110 minutos de la Tabla 1. Esto ilustra que, aunque agua y peróxido pueden jugar un papel en el aumento de selectividad, el efecto del peróxido es más importante. Además, puesto que el agua puede influir en la proporción de formación del complejo de Meisenheimer y la proporción de su oxidación por nitrobenzono, sería posible aumentar la selectividad con peróxido regulando H_2O_2/NB para armonizar con la concentración de Meisenheimer en la partida.

Tabla 6: Efecto de la concentración de peróxido

Peróxido % p	H_2O_2/NB molar	H_2O/NB molar	Selecc. (%)	Composición de productos de la partida (% p)			
				<i>p</i> -NDPA	4-NDPA	<i>t</i> -Azo	Phen
0	0	0	91,5	25,36	2,30	2,01	0,32
5	0,10	3,59	96,1	27,56	2,99	0,98	0,16
10	0,10	1,70	96,0	26,82	3,24	0,96	0,17
20	0,10	0,76	95,1	27,22	2,75	1,22	0,18
20	0,10	0,76	95,3	26,53	3,02	1,16	0,19
24,3	0,064	0,38	95,8	26,63	2,53	0,92	0,24
24,3	0,064	0,38	96,1	26,38	2,55	0,86	0,21
30	0,10	0,44	95,7	26,95	2,59	1,00	0,22
30	0,10	0,44	95,1	26,72	3,07	1,21	0,20
35	0,064	0,22	96,1	26,41	2,63	0,87	0,21
35	0,064	0,22	96,4	26,42	2,64	0,79	0,20

Ejemplo 7

Se hizo una serie de reacciones de acoplamiento con una concentración de peróxido fija del 5% p para determinar el efecto de la temperatura en la selectividad. El procedimiento fue como sigue: se cargan 130,02 g de base de recicl (24,4% p de TMAH) a un acoplador de escala 500 ml y se separan por ebullición 28 ml de agua. Se añaden 145,28 g de anilina y se separan otros 16 ml de agua, junto con anilina (agua total 44 ml). Se alimentan 36,93 g de nitrobenzono concurrentemente con 5% p de solución acuosa de peróxido con $H_2O_2/NB = 0,08$ molar, ambos sumergidos, mientras se separan por ebullición agua y anilina. Se completa la co-alimentación en 100-110 minutos a la temperatura indicada en la Tabla 7 y con una presión constante de 65 mm Hg. Se mantiene durante 30 minutos, mientras se separan por ebullición agua y anilina, y se apaga después con 20 ml de agua.

Los resultados de la Tabla 7 ilustran el efecto que las proporciones de formación y oxidación intramolecular del complejo de Meisenheimer tienen sobre la selectividad con peróxido. A medida que se aumenta la temperatura, la selectividad alcanza un máximo en aproximadamente 80°C. A temperaturas más bajas, la proporción de formación de Meisenheimer es demasiado baja para la proporción de adición de peróxido, de manera que aumenta por peróxido la oxidación de anilina a azobenceno. A temperaturas más altas, la mayor proporción de oxidación de Meisenheimer intramolecular a *p*-NDPA reduce la cantidad de Meisenheimer disponible para reacción con peróxido, de manera que aumenta de nuevo la oxidación de anilina a azobenceno por peróxido. También, la selectividad a 70°C es más alta que la obtenida sin peróxido en otras condiciones de reacción por lo demás comparables. Por tanto, el intervalo eficaz para este ejemplo puede extenderse hacia abajo hasta aproximadamente 65°C.

Así, 80°C es un óptimo aparente que depende del procedimiento de reacción. Cualquier cambio del procedimiento que cambie la proporción de formación de Meisenheimer, tal como el cambio de la proporción de separación de agua, afectará a la selectividad con peróxido. Esto podría desplazar la selectividad óptima a una temperatura diferente. Además, la selectividad puede aumentarse a temperaturas menores y mayores ajustando simplemente la relación molar de H_2O_2/NB para armonizar con la proporción de formación o proporción de oxidación intramolecular del Meisenheimer. La selectividad es más alta a 80°C para este procedimiento de reacción particular con $H_2O_2/NB = 0,08$ molar. Sin embargo, la temperatura óptima variará con otras variables, tales como el nivel de agua en el reactor y la relación en moles H_2O_2/NB . Además, una variación de temperatura requerirá una relación en moles diferente de H_2O_2/NB para una selectividad máxima. Por tanto, los intervalos eficaces dados en otros ejemplos no son absolutos.

Tabla /: Efecto de la temperatura de reacción con peróxido							
Temp. (°C)	Conv. (%)	Selecc. (%)	Composición de productos de la partida (% p)				
			<i>p</i> -NDPA	4-NDPA	<i>t</i> -Azo	Phen	Otros
70	73,4	94,2	16,93	1,64	0,94	0,11	0,13
75	93,8	96,6	24,60	1,78	0,67	0,18	0,22
80	97,4	97,0	26,35	1,94	0,61	0,18	0,29
85	99,8	95,8	26,68	2,80	0,92	0,27	0,27
90	100,0	89,8	25,11	4,16	2,74	0,27	0,67

Ejemplo 8

Se hicieron dos grupos de reacciones de acoplamiento con concentraciones de peróxido fijas para determinar el intervalo de relaciones en moles eficaz que daría una selectividad aumentada. El procedimiento para 5% p de peróxido fue básicamente el mismo que para el Ejemplo 3. Se alimentaron peróxido y nitrobenzono durante 105-110 minutos, con un período de mantenimiento de 20 minutos para reacción a 80°C y 65 mm Hg. El procedimiento para 30% p fue similar al Ejemplo 5.

La Figura 1 y la Tabla 8 muestran que el intervalo eficaz para 5% de peróxido es aproximadamente $H_2O_2/NB = 0,01-0,20$, el intervalo preferido es aproximadamente $H_2O_2/NB = 0,03-0,16$ y el intervalo más preferido es aproximadamente $H_2O_2/NB = 0,06-0,12$. La relación molar óptima con 5% de peróxido fue $H_2O_2/NB = 0,07-0,09$ para este procedimiento, que es aproximadamente la misma que el % en moles de 4-NDPA que se fabricó a partir de nitrobenzono. Así, el peróxido reacciona con alta selectividad para fabricar 4-NDPA con formación mínima de azobenceno. Éste es un resultado sorprendente, debido al muy grande exceso molar de anilina que está disponible para ser oxidada a azobenceno.

El intervalo de relación en moles eficaz para 30% de peróxido es aproximadamente 0,01-0,25. No puede derivarse un óptimo de los datos, pero parece estar en 0,06-0,21, que está desplazado más arriba que para 5% de peróxido. Un intervalo más preferido parece estar en 0,08-0,17. Así, el intervalo de relación en moles eficaz, el intervalo preferido y el intervalo más preferido para peróxido se espera que varíen con algunas variables del procedimiento, tales como la concentración de peróxido, los niveles de impurezas en las corrientes de reciclo, la temperatura de reacción, la proporción de separación de agua y la proporción de alimentación de nitrobenzono. Por tanto, estos intervalos no son absolutos para peróxido, sino más bien representativos. Se prevé que el intervalo eficaz podría extenderse a $H_2O_2/NB = 0,01-0,4$ con base de reciclo, o quizá incluso algo más amplio.

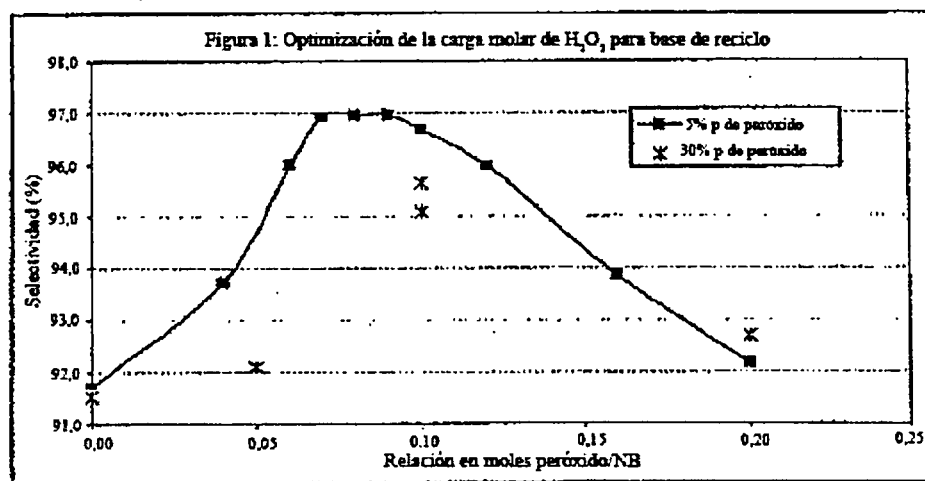


Tabla 8: Optimización de la carga molar de peróxido con base de recicló

H ₂ O ₂ % p	H ₂ O ₂ /NB molar	Conv. (%)	Selecc. (%)	Composición de productos de la partida (% p)			
				<i>p</i> -NDPA	4-NDPA	<i>t</i> -Azo	Phen
5	0,00	100,0	91,7	23,78	2,76	1,84	0,35
	0,04	99,2	93,7	24,16	2,39	1,31	0,33
	0,06	98,9	96,0	25,14	2,36	0,75	0,29
	0,07	98,0	96,9	25,22	1,95	0,55	0,24
	0,08	98,3	96,9	25,66	2,04	0,57	0,23
	0,09	97,6	96,9	25,46	1,94	0,59	0,20
	0,10	97,6	96,7	25,80	1,97	0,68	0,19
	0,12	98,3	96,0	26,02	2,15	0,91	0,17
	0,16	97,5	93,9	25,05	2,11	1,42	0,20
30	0,00	-99,0	91,5	25,36	2,30	2,01	0,32
	0,05	-98,5	92,1	26,00	3,08	2,04	0,23
	0,10	-96,5	95,7	26,95	2,59	1,00	0,22
	0,10	-97,0	95,1	26,72	3,07	1,21	0,20
	0,20	-94,5	92,7	25,94	3,04	1,92	0,16

Ejemplo 9

Se hizo un estudio de optimización para base nueva con peróxido a fin de examinar el efecto de la calidad de la base. El procedimiento fue similar al Ejemplo 3 para 5 y 20% p, con una carga de 126,89 g de base del 25%, y al Ejemplo 10 para 35% p. Como se ve en la Figura 2 y en la Tabla 9, la base nueva dio curvas de optimización más planas y más anchas frente a base de recicló. Además, la relación en moles óptima y el intervalo eficaz variaron con la concentración, la selectividad máxima fue más baja frente a base de recicló y la selectividad aumentó después de pasar el óptimo inicial. Los aumentos son debidos a la mayor carga de agua a medida que aumentaba la relación en moles, lo que no tuvo lugar con el 35% p de peróxido, para el que se añadió la menor agua. La selectividad subió porque el agua inhibe la oxidación de Meusenheimer por nitrobenzeno, de modo que se oxida más por peróxido.

Los resultados muestran que, en las condiciones usadas para los Ejemplos 8 y 9, el peróxido es más eficaz con base de recicló. Además, las sales en la base de recicló deben moderar el efecto del agua, porque el aumento de selectividad no tuvo lugar con ella. Aún así, el aumento de selectividad con base nueva es sustancial. El intervalo eficaz para 35% p de peróxido es aproximadamente 0,01-0,33 y, si se separa agua más rápido con 20% p de peróxido, la curva sigue a un intervalo eficaz de aproximadamente 0,01-0,46. Puesto que la proporción de alimentación de nitrobenzeno puede extenderse bien más allá de 110 minutos para un procedimiento comercial, el intervalo eficaz podría extenderse bien a 0,01-0,5 o incluso algo más amplio. Como se ha comentado antes, el aumento de la proporción de alimentación de nitrobenzeno da partidas más mojadas con base nueva, lo que aumenta la selectividad y daría curvas de optimización más pronunciadas. Así, el intervalo eficaz variará con variables tales como la proporción de alimentación de nitrobenzeno y la proporción de separación de agua, pero un intervalo eficaz de aproximadamente 0,01-0,6 cubriría todas las posibilidades. Los resultados con base nueva también serían de aplicación a base de recicló que se ha recuperado por electrólisis, tal como se describe en el documento WO 2002034372, o por cualquier otro procedimiento.

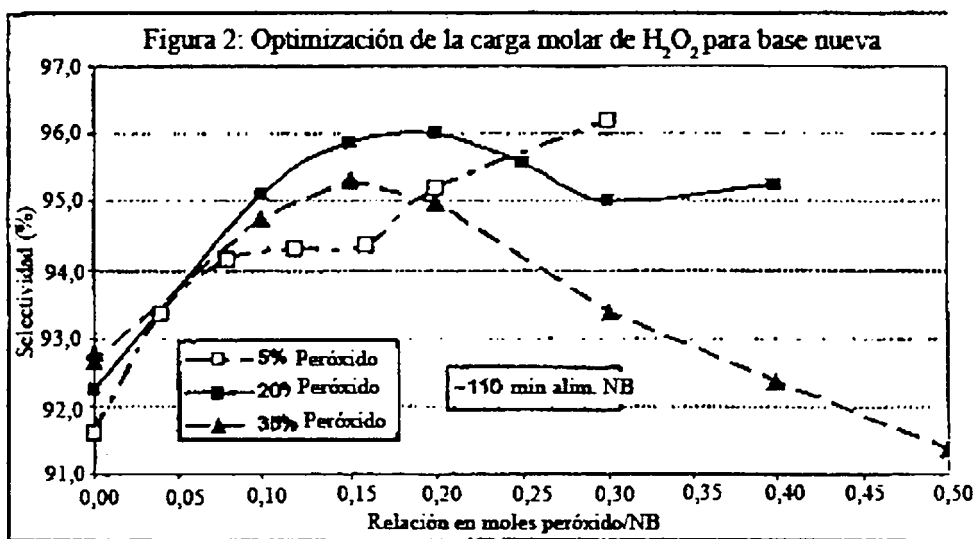


Tabla 9: Optimización de la carga de peróxido molar con base nueva

Concentración de peróxido	H ₂ O ₂ /NB molar	Conv. %	Selec. %	Composición de la partida (% p)					
				An	NB	4-NO	4-N	t-Azo	Phen
5% p	0,00	100,0	91,6	44,7	0,00	25,1	2,10	1,85	0,42
	0,04	100,0	93,4	43,2	0,01	26,6	2,08	1,45	0,41
	0,08	100,0	94,2	41,4	0,00	26,7	1,92	1,27	0,35
	0,12	100,0	94,3	41,8	0,00	27,0	2,11	1,24	0,36
	0,16	100,0	94,4	39,7	0,00	27,6	2,37	1,28	0,35
	0,20	100,0	95,2	38,3	0,00	28,4	2,29	1,21	0,20
	0,30	99,9	96,2	37,6	0,00	27,1	2,63	0,88	0,19
20% p	0,00	100,0	92,2	46,8	0,00	25,4	1,88	1,69	0,40
	0,10	100,0	95,1	45,7	0,00	25,6	2,10	0,94	0,36
	0,15	100,0	95,9	45,6	0,00	26,6	2,20	0,85	0,28
	0,20	99,9	96,0	44,2	0,02	27,0	2,13	0,84	0,27
	0,25	100,0	95,6	42,6	0,00	27,5	2,55	1,05	0,22
	0,30	100,0	95,0	43,2	0,00	27,1	2,62	1,20	0,22
	0,40	98,9	95,2	43,0	0,20	26,1	2,56	1,11	0,20
35% p	0,00	100,0	92,8	46,7	0,00	25,5	1,73	1,55	0,38
	0,00	100,0	92,7	46,5	0,00	25,4	1,95	1,56	0,41
	0,10	100,0	94,8	45,6	0,00	25,8	2,02	1,05	0,35
	0,15	100,0	95,3	45,4	0,00	26,6	1,95	1,00	0,28
	0,20	99,9	95,0	44,9	0,02	26,4	2,07	1,11	0,26
	0,30	100,0	93,4	43,9	0,00	26,4	2,43	1,63	0,23
	0,40	99,6	92,4	43,2	0,08	26,0	2,56	1,95	0,20
	0,50	98,8	91,4	41,8	0,21	25,8	2,67	1,28	0,17

ES 2 304 547 T3

Ejemplo 10

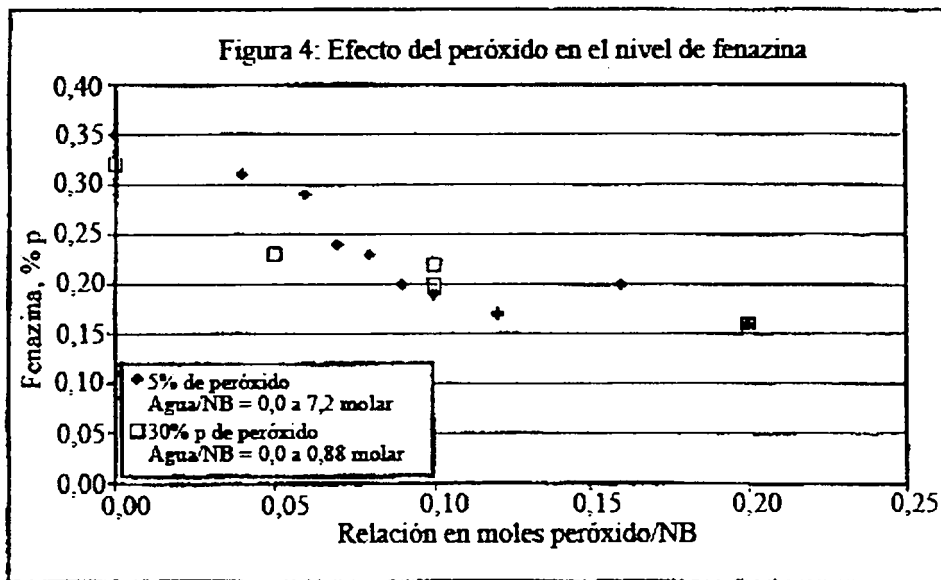
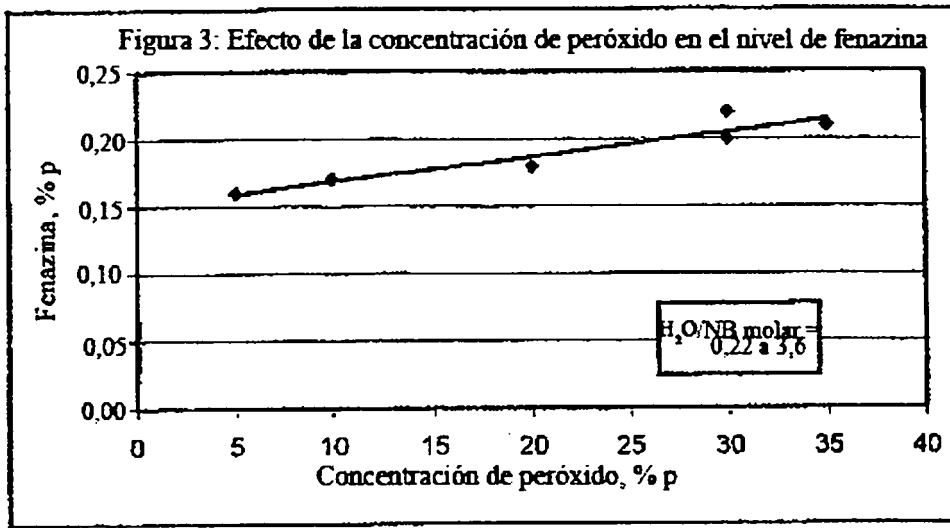
Este ejemplo ilustra adicionalmente el efecto del tiempo de alimentación de nitrobenzono y la calidad de la base sobre la selectividad. El procedimiento fue similar al Ejemplo 3, excepto que para base nueva, se usaron 87,36 g de base pre-concentrada (36% p) y la separación de agua después de la adición de anilina fue sólo 18 ml. Todas las partidas tenían relación molar $H_2O_2/NB = 0,1$. Los resultados de la Tabla 10 muestran que, sin peróxido, la base nueva dio mayor selectividad que la base de reciclado, independientemente del tiempo de alimentación de nitrobenzono. Sin embargo, la situación cambió significativamente cuando se usó peróxido. Con peróxido, la base de reciclado dio mayor selectividad que la base nueva para el tiempo de alimentación de nitrobenzono más largo, pero selectividad equivalente para el tiempo de alimentación más corto.

Estos resultados pueden explicarse parcialmente por el efecto del tiempo de alimentación de nitrobenzono y la calidad de la base sobre el nivel de agua en la partida. Por ejemplo, las sales disueltas en la base de reciclado elevan el punto de ebullición, de modo que a temperatura y presión de reacción constantes, las partidas con base de reciclado mojarán mejor que las partidas con base nueva. Sin embargo, la base nueva tiene una concentración más alta de TMAH, determinada por titulación, que la base de reciclado. La base de reciclado contiene TMA_2CO_3 como mayor impureza y el primer equivalente de TMA_2CO_3 titula como TMAH. Por ejemplo, el 25% p de base de reciclado con 10% p de TMA_2CO_3 es realmente sólo el 20,6% p de TMAH. Puesto que la TMA_2CO_3 es una base menos eficaz para la reacción de acoplamiento que TMAH, la base nueva da mejor reactividad. Sin peróxido, la mejor reactividad explica la mayor selectividad con base nueva a pesar de las condiciones del secadero. Así, con peróxido, el equivalente a mayor selectividad para base de reciclado es sorprendente, especialmente porque la base de reciclado real que se usó era sólo de ensayo 24,4% p por titulación. El peróxido es capaz de superar la ineficacia debida a bajo nivel de TMAH y sales disueltas en la base de reciclado.

Presión, mm Hg	95	65-70	65	65-70	65-70
Tiempo de alimentación de NB objetivo (min)	75-80	75-80	105-110	75-80	110-130
Peróxido (5% p)	Si	Si	Si	No	No
Calidad de la base	Selectividad (%)				
Reciclado	96,1	96,4	96,5	92,8	89,8
Nueva	96,4	97,2	94,2*	94,0	91,8
* Media de relaciones en moles 0,08 & 0,12 de la Tabla 9; empezado con 25% p de TMAH					

Ejemplo 11

Se ha indicado en el documento U.S. 5.117.063 y patentes relacionadas que la cantidad de agua presente durante la reacción de acoplamiento tiene un efecto profundo en la relación molar de $(p\text{-NDPA} + 4\text{-NDPA})/(2\text{-NDPA} + \text{fenazina})$. Los datos del Ejemplo 4 indicaban que agua añadida con peróxido tiene un impacto pequeño en la cantidad de fenazina que se produce (no se observa que 2-NDPA lo forme en absoluto). Esto se ilustra adicionalmente en las Figuras 3 y 4. Los datos de la Figura 3 (del Ejemplo 6) muestran que el nivel de fenazina aumentó sólo ligeramente por un aumento de siete veces en la concentración de peróxido, a pesar de la disminución de 16 veces de la cantidad de agua del agua añadida con el peróxido. Los datos de la Figura 4 (del Ejemplo 8) muestran que el nivel de fenazina disminuyó significativamente a medida que aumentaba la relación en moles H_2O_2/NB . Sin embargo, el nivel de fenazina era esencialmente independiente de la concentración de peróxido, a pesar de una cantidad de agua ocho veces más alta añadida con 5% p frente a 30% p de peróxido. Puesto que el agua añadida tiene poco efecto en la adición constante de peróxido, esto indica que la adición de peróxido tiene una influencia mayor que la adición de agua. Esto es una evidencia adicional de que el peróxido ha modificado el sistema de reacción de acoplamiento para minimizar reacciones secundarias.



Ejemplo 12

Este ejemplo ilustra que una alimentación parcial de peróxido puede aumentar la eficacia del peróxido. El equipo es el mismo del Ejemplo 2 y el procedimiento básico es similar. Se cargan 432,85 g de base de reciclado del 24,4% p, se comienza la agitación a 150 rpm y se calienta después para separar por ebullición 92 ml de agua a 65 mm Hg. Se añaden 301,50 g de anilina y se separan por ebullición agua más anilina a 65 mm Hg, mientras se continúa añadiendo más anilina. Cuando se han separado 164 ml de agua más anilina, se comienzan a alimentar 123,11 g de nitrobenzeno durante el tiempo indicado en la Tabla 11, mientras se continúa añadiendo más anilina y separando por ebullición agua más anilina. La carga de anilina durante el secado más reacción es 180,90 g. Se alimenta solución acuosa de peróxido concurrentemente con nitrobenzeno durante los tiempos indicados en la Tabla 11. Las condiciones de reacción son 80°C y 65 mm Hg. Tras completarse la alimentación de nitrobenzeno, se mantiene a 60 mm Hg durante 30 minutos y se apaga después con 50 ml de agua.

Las pruebas 1 y 2 de la Tabla 11 muestran que es posible obtener una selectividad algo más alta cuando se alimenta peróxido durante sólo parte del tiempo de alimentación de nitrobenzeno. Los beneficios de esto podrían ser la selectividad aumentada o una carga de peróxido reducida (y por ello el coste) para la misma selectividad. Por ejemplo, las Pruebas 3 y 4 muestran sólo una pequeña caída de selectividad (0,37%) por una reducción del 25% de la carga de peróxido del uso de alimentación parcial.

ES 2 304 547 T3

Tabla 11: Comparación de alimentación de peróxido total y parcial

Prueba número	1	2	3	4
Perfil de alimentación de H ₂ O ₂	Total	Parcial	Parcial	Total
Alimentación de H ₂ O ₂ , % del tiempo de alimentación de NB	99	61	78	100
Concentración de H ₂ O ₂ , % p	15,0	15,0	22,5	22,5*
Relación en moles H ₂ O ₂ /NB, global	0,04	0,04	0,06	0,08
Relación en moles H ₂ O ₂ /NB, durante la alimentación	0,04	0,066	0,077	0,08
Tiempo de alimentación de NB, minutos	107	109	110	107
Comienzo de la alimentación de H ₂ O ₂ , minutos	0	21	11	0
Fin de la alimentación de H ₂ O ₂ , minutos	106	87	97	107
Conversión, %	99,12	98,71	97,80	97,55
Selectividad, %	94,12	94,74	96,33	96,70
* Media de resultados virtualmente idénticos para 15% y 30% de peróxido; esto es consecuente con el Ejemplo 5, que muestra resultados planos para 20 a 30% de peróxido				

Ejemplo 13

Este ejemplo compara el efecto de la calidad de la base con la alimentación parcial del peróxido. El equipo es el mismo que el del Ejemplo 2 y el procedimiento básico es similar. La diferencia principal es que el comienzo de la alimentación de peróxido se retrasó en 5 minutos aproximadamente y se terminó alrededor de 10 minutos antes del tiempo de alimentación de nitrobenzono, que tenía un objetivo de 105 minutos. El peróxido se cargó como una solución acuosa del 24,3% p, con H₂O₂/NB = 0,064 molar. Los resultados de la Tabla 12 indican que, en las condiciones del experimento, base de reciclado de planta, base nueva y base recuperada por electrólisis de la base de reciclado de planta dan resultados equivalentes. Esto demuestra que la base recuperada es adecuada para su uso con peróxido, sola o en combinación con base de reciclado y/o nueva. Demuestra también adicionalmente que el peróxido supera la ventaja que la base nueva tiene sin peróxido.

Tabla 12: Comparación de tipos de bases

Tipo de base	Ensayo de base (% p)	Selectividad (%)
Reciclado de planta	24,4	96,04
Nueva	25,0	96,20
Recuperada por electrólisis	20,2	96,16

Ejemplo 14

Este ejemplo ilustra que es esencial un buen contacto del peróxido con el complejo de Meisenheimer para una selectividad óptima. La Tabla 13 compara la alimentación de peróxido en el laboratorio mediante una bomba peristáltica frente a una bomba de pistón que entrega peróxido en incrementos de 20 µl. El procedimiento fue similar al del Ejemplo 2, excepto que para las pruebas con relación en moles más baja, la alimentación de peróxido se inició 5 minutos más tarde y se completó 10 minutos antes que el nitrobenzono. Los datos de la Tabla 13 muestran que la bomba peristáltica dio selectividad errática y más baja que la bomba de pistón. El Ejemplo 12 muestra que es válida la comparación de las dos relaciones en moles con alimentación parcial frente a total. Las pequeñas entradas volumétricas de la bomba de pistón aseguran que el peróxido se dispersa rápidamente para tener un contacto íntimo

ES 2 304 547 T3

con el Meisenheimer. Las mayores bolsas de entrada de peróxido de la bomba peristáltica dieron peor dispersión, lo que redujo la eficacia de la interacción de peróxido, produciendo selectividad más baja. Es especialmente importante buena dispersión con mayores concentraciones de peróxido, por la mayor relación en moles localizada de peróxido (en una gota de peróxido) a masa de reacción. Esto apoya la necesidad de introducir peróxido en el punto de más alta concentración de Meisenheimer.

Tabla 13: Comparación de bombas de peróxido para dispersión

Bomba de H ₂ O ₂	Nº de pruebas	Conc. de H ₂ O ₂ (% p)	H ₂ O ₂ /NB, molar	Selectividad (%)
Peristáltica	1	24,3	0,064	96,05
Pistón	2	24,3	0,064	95,82-96,09
Peristáltica	3	35,0	0,10	93,61-94,36
Pistón	2	35,0	0,064	96,07-96,39

Ejemplo 15

Este ejemplo demuestra la idoneidad de peróxido de hidrógeno acuoso del 50% para el acoplamiento de anilina con nitrobenzeno en presencia de una base orgánica fuerte. Se siguió el procedimiento del Ejemplo 13, excepto que se usó peróxido de hidrógeno acuoso del 50% p. La solución de peróxido se alimentó cuidadosamente al reactor sumergida por control manual de la bomba peristáltica para dar una adición lo más uniforme posible, considerando la pequeña cantidad de material a cargar (4,35 g). Se obtuvo una selectividad del 95,56%, que es sólo ligeramente más baja que las selectividades con concentraciones de peróxido más bajas. Los resultados del Ejemplo 14 muestran que si una pequeña bomba de pistón hubiera estado disponible para este experimento, peróxido del 50% p habría dado más probablemente idéntica selectividad a las concentraciones más bajas. La conclusión en cualquier caso es que el 50% p es una concentración adecuada para peróxido de hidrógeno.

Ejemplo comparativo 1

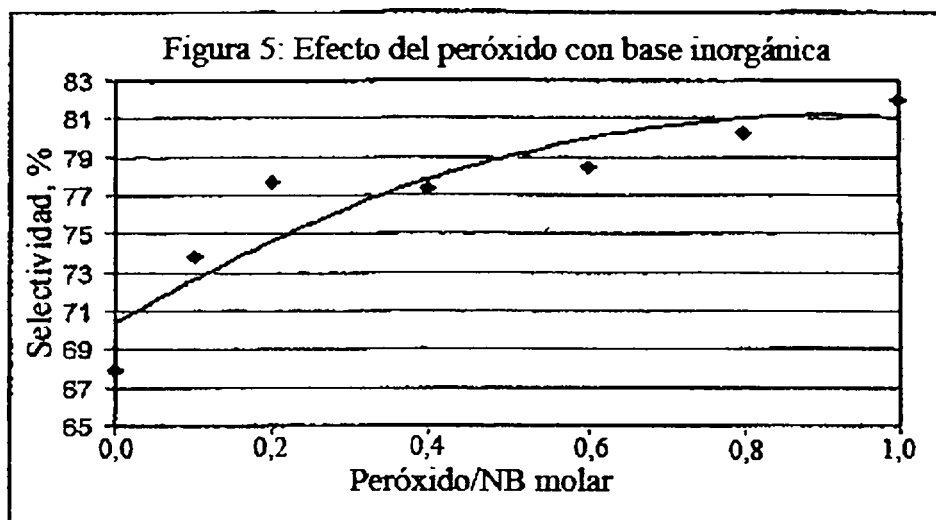
Este ejemplo demuestra que el peróxido de hidrógeno es superior al aire como oxidante para el acoplamiento de anilina con nitrobenzeno en presencia de una base orgánica fuerte. Se hicieron varias partidas de acoplamiento por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, en el que se usó aire como oxidante con diversos caudales. Los resultados de la Tabla 14 muestran que el aire no es práctico como oxidante, porque los caudales requeridos para un aumento significativo de la selectividad sobrecargarían un condensador de planta típico. Además, la mayor selectividad obtenida está muy por debajo de las selectividades obtenidas con peróxido en un intervalo de condiciones.

Tabla 14: Efecto del aire en la selectividad

Flujo de aire, basado en 700 g de masa total en una partida de laboratorio de escala 1 l			Selectividad (%)
Entrada de aire	Flujo de laboratorio (ml/min)	Equivalente de planta (Nm ³ /h)	
Sin aire (3 partidas)	0,0	0,0	93,0-93,1
Sumergida	2,6	20	93,1
Sumergida	14,2	110	93,5
Espacio de cabeza	14,2	110	93,9
Sumergida	58,4	450	94,0
Caudal de diseño de condensador típico:		18	

Ejemplo comparativo 2

Este ejemplo examina el efecto de peróxido con una base inorgánica fuerte y catalizador de transferencia de fase (PTC), por el siguiente procedimiento. Se cargaron en un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético anilina (99%, 22,58 g, 240 mmoles), nitrobenzeno (99%, 4,97 g, 40 mmoles), peróxido de hidrógeno (acuoso del 50% p, cantidad molar indicada después en la Figura 5), agua (el agua se añade de tal modo que el agua total se mantenga constante en 2,16 g), hidróxido potásico (polvo molido del 86%, 7,83 g, 120 mmoles) y cloruro de tetrametilamonio (97%, 4,52 g, 40 mmoles). Se cargó peróxido a la mezcla de reacción antes de añadir KOH y TMAH. Se tapó después el matraz rápidamente y se dejó transcurrir la reacción durante 1 hora a 60°C. En este ejemplo, se obtuvieron azobenceno y 2-NDPA como subproductos de reacción que no se obtuvieron con TMAH. Así, estos subproductos estaban incluidos en el cálculo de selectividad.



La Figura 5 muestra que, con una base inorgánica fuerte y un catalizador de transferencia de fase, la selectividad aumenta uniformemente a medida que se aumenta la relación en moles de peróxido/NB de 0 a la unidad. Sin embargo, con una base orgánica fuerte, es decir, TMAH, había relaciones en moles óptimas con base nueva y de reciclaje. Es inesperado que haya una relación en moles óptima con una base orgánica fuerte, pero no con una base inorgánica fuerte y PTC que generan la misma base orgánica fuerte *in situ*. Además, el sistema inorgánico dio niveles de 2-NDPA + azobenceno del 1,1% al 2,4%, mientras que no se formó ninguno con TMAH. De nuevo, es sorprendente que se formen estos subproductos con una base inorgánica fuerte, pero no con una base orgánica fuerte.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir 4-aminodifenilamina, que comprende las etapas de:

- 5 a) hacer reaccionar una anilina o derivado de ella y nitrobenzeno en una zona confinada en presencia de una mezcla que comprende una base y un oxidante que comprende peróxido de hidrógeno en una cantidad de 0,01 a 0,60 moles de peróxido de hidrógeno a moles de nitrobenzeno para obtener al menos un compuesto intermedio de 4-aminodifenilamina, alimentándose concurrentemente dichos oxidante y nitrobenzeno a dicha zona confinada, y separándose por ebullición agua y anilina; y
- 10 b) reducir el compuesto intermedio a 4-aminodifenilamina, y
- 15 c) opcionalmente, alquilar reductoramente 4-aminodifenilamina a un derivado alquilado de la 4-aminodifenilamina.

2. El método según la reivindicación 1ª, en el que la base se separa de los productos de la etapa b) y se recicla a la etapa a), sola o en combinación con base nueva.

20 3. El método según la reivindicación 1ª, en el que la base es una sal de amonio cuaternario, que se separa de los productos de la etapa b) y se purifica para separar al menos parte de las impurezas de la sal de amonio cuaternario formadas en esa etapa, y se recicla a la etapa a) para usarse en el método como única base o en combinación con base de reciclado no purificada y/o cantidades de reposición de base nueva.

25 4. Un método para producir un compuesto intermedio de 4-aminodifenilamina que comprende la etapa de hacer reaccionar una anilina o un derivado de ella y nitrobenzeno en una zona confinada, en presencia de una mezcla que comprende una base y un oxidante que comprende peróxido de hidrógeno, en una cantidad de 0,01 a 0,60 moles de peróxido de hidrógeno a moles de nitrobenzeno.

30 5. El método según la reivindicación 4ª, en el que se usa la base reciclada de la reivindicación 2ª como única base o como base en combinación con cantidades de reposición de base nueva, o en el que se usa como única base la base reciclada de la reivindicación 3ª, o como base en combinación con base de reciclado no purificada y/o cantidades de reposición de base nueva.

35 6. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, en el que la base es una sal de amonio cuaternario seleccionada entre el hidróxido, alcóxido, acetato, carbonato, hidrógenocarbonato, cianuro, fenolato, fosfato, hidrógenofosfato, hipoclorito, borato, hidrógenoborato, dihidrógenoborato, sulfuro, silicato, hidrógenosilicato, dihidrógenosilicato o trihidrógenosilicato de al menos uno entre tetrametilamonio, tetrabutilamonio, metiltributilamonio, benciltrimetilamonio, tricaprilmetilamonio, cetiltrimetilamonio y colina.

40 7. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, en el que el peróxido de hidrógeno se suministra como una solución acuosa que comprende del 3% p al 50% p de peróxido de hidrógeno, preferiblemente del 3% p al 7% p en una cantidad de 0,01 a 0,5 moles, del 15% p al 25% p de peróxido de hidrógeno en una cantidad de 0,01 a 0,45 moles, o del 25% p al 40% p en una cantidad de 0,01 a 0,35 moles, de peróxido de hidrógeno a moles de nitrobenzeno.

45 8. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 7ª, en el que la temperatura de reacción es de 20°C a 125°C, preferiblemente de 65°C a 95°C.

50 9. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 8ª, en el que la introducción del oxidante en la zona confinada se inicia después de comenzar a introducir nitrobenzeno en la zona confinada y/o durante la introducción de nitrobenzeno, y la introducción del oxidante se completa antes de completar la introducción de nitrobenzeno.

55 10. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 9ª, en el que el punto de entrada del oxidante en la zona confinada está en o cerca del punto de entrada de nitrobenzeno.