



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 207 218**

⑤① Int. Cl.7: **C07C 209/36**
C07C 209/38
C07C 209/02

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **99923094 .9**
⑧⑥ Fecha de presentación: **14.05.1999**
⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1077921**
⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **19.01.2000**

⑤④ Título: **Procedimiento para preparar 4-aminodifenilaminas.**

③⑩ Prioridad: **18.05.1998 US 85887 P**
03.02.1999 US 243719

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2004

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2004

⑦③ Titular/es: **FLEXSYS AMERICA L.P.**
260 Springside Drive, P.O. Box 5444
Akron, Ohio 44333-0444, US

⑦② Inventor/es: **Rains, Roger, Keranen;**
Genetti, Ralph, Albert;
Lambers, Edward, Albert y
Van Hengstum, Antonius, Johannes

⑦④ Agente: **Díez de Rivera y Elizaburu, Ignacio**

ES 2 207 218 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

Procedimiento para preparar 4-aminodifenilaminas.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar 4-aminodifenilaminas. También se refiere a un procedimiento para preparar derivados alquilados de dichas 4-aminodifenilaminas.

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

15 4-aminodifenilaminas se pueden preparar de diversas maneras. Una síntesis atractiva es la reacción de una anilina opcionalmente sustituida con un nitrobenzoceno opcionalmente sustituido, en presencia de una base, seguido de hidrogenación catalítica del producto de reacción según se describe, por ejemplo, en el documento U.S. 5.608.111 (expedido a Stem et al.) y en el documento U.S. 5.739.403 (expedido a Reinartz et al.).

20 El documento 5.608.111 describe un procedimiento para la preparación de una 4-ADPA opcionalmente sustituida, en el que anilina opcionalmente sustituida y nitrobenzoceno opcionalmente sustituido se hacen reaccionar (se acoplan) en presencia de una base. Subsiguientemente, al producto de acoplamiento se añade agua, y la mezcla de reacción resultante se hidrogena catalíticamente. El catalizador, que es típicamente un catalizador de metal noble soportado, se separa de la mezcla de reacción de hidrogenación, la fase orgánica se separa con el fin de aislar la 4-ADPA y la fase acuosa, que contiene la base, se devuelve a otro ciclo de la mezcla de reacción inicial. En ejemplos de trabajo, 25 anilina y nitrobenzoceno se hacen reaccionar en presencia de hidróxido de tetrametilamonio como base, y agua y anilina se separan azeotrópicamente durante la reacción de acoplamiento.

30 El documento U.S. 5.739.403 describe un procedimiento para una reacción de acoplamiento equiparable al Ejemplo 13 del documento U.S. 5.608.111 y subsiguiente hidrogenación catalítica, en el que la cantidad de agua añadida es 25 a 80% en peso con relación al peso de la mezcla de reacción de acoplamiento (condensación). El Ejemplo 1 del documento U.S. 5.739.403 se distingue del Ejemplo 13 del documento U.S. 5.608.111 en que éste enseña un período de espera de 4 horas, con destilación continua, después de completarse la adición de nitrobenzoceno. Después de la hidrogenación, se añade tolueno, el catalizador se separa por filtración y las fases orgánica y acuosa se separan. En el Ejemplo 1 se establece que "El análisis de la fase acuosa muestra que el 99,7% del hidróxido de tetrametilamonio 35 introducido puede ser aislado. La fase acuosa resultante se puede devolver a la reacción sin pérdida de reactividad".

40 Uno de los objetivos de la presente invención es el de la recuperación de la base y del reciclaje de la base. El documento U.S. 5.739.403 no proporciona ninguna enseñanza con relación a reciclar la base con una pérdida de reactividad lo más pequeña posible (incluido el efecto sobre la actividad del catalizador de hidrogenación). Dado que el documento no describe un segundo ciclo de reacciones de acoplamiento e hidrogenación, la reactividad de la base recuperada en el procedimiento descrito es, de hecho, desconocida.

45 Una desventaja adicional del procedimiento descrito en el documento U.S. 5.739.403 es que se utiliza una cantidad relativamente grande de un disolvente aromático para separar las fases orgánica y acuosa. El uso de grandes cantidades de un disolvente orgánico en operaciones unitarias tales como la separación de capas, es muy indeseable en procedimientos a escala comercial debido a los costos implicados en la recuperación y el tratamiento de un disolvente de este tipo. Por lo tanto, otro objetivo de la presente invención es facilitar la separación de las fases orgánica y acuosa.

50 El documento WO 98/56751 describe un método para preparar 4-aminodifenilaminas mediante hidrogenación catalítica de nitrobenzoceno en presencia de un compuesto de hidroxilo y un disolvente. Sin embargo, esta referencia no describe ni sugiere el uso de una etapa de reciclaje de la base con una pérdida de la reactividad lo más pequeña posible.

55 Otro objetivo de la presente invención es el del reciclaje del catalizador de hidrogenación y de la anilina en exceso. Ninguna de las referencias citadas anteriormente aborda esta característica.

Un objetivo adicional de la presente invención es manipular la formación de cualquier subproducto, tal como azobenceno y azoxibenceno, que pueda o no producirse.

60 Por consiguiente, en síntesis, la presente invención es, en una realización, un procedimiento para preparar una 4-aminodifenilamina opcionalmente sustituida, que comprende:

65 (i) hacer reaccionar una anilina opcionalmente sustituida y un nitrobenzoceno opcionalmente sustituido en presencia de agua y una base, al tiempo que se controla la cantidad de agua en relación con la base con el fin de asegurar una relación molar de agua a la base cargada no menor que 4:1 al inicio de la reacción de acoplamiento y no menor que 0,6:1 al término de la reacción de acoplamiento, para producir 4-nitrodifenilamina y/o 4-nitrosodifenilamina y/o sus sales;

ES 2 207 218 T3

(ii) hidrogenar el producto de reacción de la etapa (i) en presencia de un catalizador de hidrogenación y agua añadida con el fin de asegurar una relación molar de agua total a base de al menos 4:1 al término de la hidrogenación;

5 (iii) separar el catalizador de hidrogenación de la mezcla de reacción;

(iv) obtener una fase acuosa y una fase orgánica a partir de la mezcla de reacción, separar la fase orgánica de la fase acuosa, recuperar cualquier exceso de la anilina opcionalmente sustituida a partir de la fase orgánica y aislar la 4-aminodifenilamina opcionalmente sustituida a partir de la fase orgánica remanente; y

10

(v) volver a utilizar la fase acuosa procedente de la etapa (iv) que contiene la base de reciclaje en la etapa (i).

En otra realización, la presente invención comprende las etapas anteriores (i) a (v), más las etapas adicionales que comprenden:

15

(vi) volver a utilizar cualquier exceso recuperado de la anilina opcionalmente sustituida para formar una subsiguiente mezcla de reacción de la etapa (i);

(vii) volver a utilizar el catalizador de hidrogenación en una subsiguiente etapa de hidrogenación (ii); y

20

(viii) hidrogenar el azobenceno y/o azoxibenceno que pueden producirse durante la etapa (i) y/o la etapa (ii) para formar anilina y aislar la anilina para volver a utilizarla en una subsiguiente mezcla de reacción de la etapa (i) junto con la anilina en exceso recuperado en (vi).

25

Otras realizaciones de la presente invención abarcan detalles sobre los esquemas de flujo y las mezclas de reacción, todos los cuales se describen aquí en lo que sigue en el siguiente comentario de cada una de las facetas de la presente invención.

La presente invención se dirige a un procedimiento para preparar 4-ADPA que es económicamente atractivo. Más en particular, y en una primera realización, la invención proporciona un procedimiento en el que la base, la anilina y el catalizador de hidrogenación se reciclan de una manera que hace al procedimiento económicamente atractivo. Se ha encontrado que la base y la anilina se pueden reciclar con una pérdida mínima de reactividad para el acoplamiento de anilina con nitrobenceno, y que el catalizador de hidrogenación se puede reciclar, asimismo con una pérdida mínima de reactividad, controlando el nivel de impurezas en las corrientes de reciclaje y controlando cuidadosamente la cantidad de agua en relación con la base durante cada una de las dos etapas de reacción. Se ha encontrado, además, que el uso de cantidades indeseables de un disolvente orgánico, tal como tolueno, en la etapa de separación puede evitarse mediante la adición de agua después de la etapa de hidrogenación, antes de la filtración, para recuperar catalizador para el reciclaje y mediante una elección apropiada del equipo para la separación líquido-líquido.

40

Por ejemplo, si durante la reacción de acoplamiento, la cantidad de agua en relación con la base no se controla tan cuidadosamente como debería ser bajo el procedimiento de la invención, se producirán resultados de hidrogenación erráticos en la producción comercial de 4-ADPA en términos de rendimiento y/o utilización de catalizador y/o tiempo de reacción. Se ha determinado que si al final de la reacción de acoplamiento se deja demasiado poco agua, tiene lugar la descomposición de la base. Se ha determinado también que es perjudicial el uso de un largo período de espera con destilación continua para lograr la finalización de la reacción, debido a que incrementa adicionalmente la descomposición de la base. Los productos de descomposición de la base pueden generar compuestos tales como formaldehído y productos de reacción del formaldehído, que pueden actuar como un veneno para el catalizador de hidrogenación. Dado que estos compuestos son transportados al reactor de hidrogenación, el catalizador de hidrogenación resultará envenenado de una manera que no se puede predecir. En consecuencia, también la actividad del catalizador variará de modo impredecible. Esto es inaceptable en un procedimiento que deba tener una utilidad comercial, ya que de antemano debería conocerse de forma fiable claramente la cantidad de carga de catalizador requerida para cada tanda para lograr un ciclo de hidrogenación uniforme y razonablemente corto tanda a tanda. También se ha de entender que la cantidad mínima precisa en relación con la base que se requiere para proteger la base depende de la base real utilizada, ya que hidróxidos de tetra-alkilamonio y compuestos relacionados tales como carbonatos varían en su estabilidad térmica.

55

Por otra parte, si se deja demasiado agua al final de la reacción de acoplamiento, el rendimiento de la reacción se reduce debido a una formación incrementada de subproductos tal como azobenceno, y/o niveles incrementados de nitrobenceno que no ha reaccionado. Esto puede ser inactivo desde un punto de vista económico, debido a que la mayor cantidad de agua y el mayor nivel de subproducto y/o nitrobenceno aumentan el tamaño del equipo para el acoplamiento, la hidrogenación, separación, destilación y recuperación del subproducto. Sin embargo, puede ser ventajoso dejar algo más de agua al final, en la medida en que se reduce la descomposición de la base, ya que el nitrobenceno que no ha reaccionado se puede recuperar en forma de azobenceno y anilina en las hidrogenaciones de la etapa (ii) y de la etapa (viii). La persona experta puede determinar el límite superior en la práctica para un procedimiento comercial dado.

65

Es la experiencia de los autores de la presente invención el que al llevar a cabo la reacción a una escala de planta, siempre existe alguna descomposición de la base durante la etapa de la reacción de acoplamiento. Esta descomposición

se observa también a escala de laboratorio y de planta piloto. Por lo tanto, no es realista una recuperación global de “99,7% del hidróxido de tetrametilamonio introducido” según se menciona en la técnica anterior. Es más probable que esta eficacia de recuperación se refiera a la recuperación de TMAH a partir de la tanda de hidrogenación final, ya que una pérdida del 0,3% de TMAH con respecto a la fase orgánica es realista. Es, además, experiencia de los autores de la presente invención que al llevar a cabo la reacción a una escala de planta, siempre existe alguna pérdida de reactividad de la base de reciclaje que provoca un menor rendimiento (selectividad) para la condensación de anilina con nitrobenzoceno. Además, la mezcla de reacción de acoplamiento preparada con la base de reciclaje puede requerir sustancialmente más catalizador para la etapa de hidrogenación frente a la base de reciente aportación. Estos efectos, debido a impurezas disueltas en la corriente de base de reciclaje, se observan también a escala de laboratorio y de planta piloto.

Los ejemplos de trabajo del documento US 5.739.403 son consistentes con el envenenamiento del catalizador de metal noble como resultado de tener demasiado poco agua al final de la reacción de acoplamiento, considerando la cantidad relativamente grande de catalizador de hidrogenación utilizada en los ejemplos (a saber, aproximadamente 1,21 átomos miligramo de Pt por mol de compuestos nitro/nitroso; asumiendo el mismo rendimiento del 95,5% a partir de nitrobenzoceno como en el Ejemplo 13 del documento US 5.608.111, ya que éste es similar a los ejemplos de trabajo del documento US 5.739,403), el largo tiempo de reacción de hidrogenación (4 horas) y la fuerte variación en los rendimientos (que oscilan desde 82 a 92%). Un practicante experto puede calcular la cantidad de agua que permanece en la tanda del Ejemplo 13 en el documento US 5.608.111 al final de la alimentación de nitrobenzoceno a partir de los datos de la bibliografía para el azeótropo de agua/anilina a la presión de trabajo, y el consejo en el ejemplo de la cantidad de azeótropo a separar durante la alimentación de nitrobenzoceno. Dado que el Ejemplo 1 en el documento US 5.739.403 es esencialmente una copia del Ejemplo 13 antes mencionado hasta el final de la alimentación de nitrobenzoceno, se puede concluir que el contenido en agua final calculado para el Ejemplo 13 se aplica también al Ejemplo 1 al final de la alimentación de nitrobenzoceno. Este contenido en agua calculado corresponde a una relación molar de agua/TMAH de aproximadamente 0,3:1. Dado que este es el punto de partida para el período de espera de 4 horas en el Ejemplo 1, durante el cual se continuó con la destilación del azeótropo de agua/anilina, puede esperarse que el contenido final en agua para el Ejemplo 1 sea bastante inferior a la relación molar de agua/TMAH de 0,3:1. Ésta excesiva descomposición de la base esperada de este modo de operación explica fácilmente la elevada carga de catalizador y el largo tiempo de hidrogenación demostrado por el Ejemplo 1 del documento US 5.739.403.

Se ha encontrado, además, que también es crítica una cierta cantidad mínima de agua en relación con la base durante la reacción de hidrogenación, si el procedimiento ha de tener una utilidad comercial. La base se libera durante la hidrogenación de las sales de 4-nitro- y/o 4-nitroso-difenil-amina y finaliza en la fase acuosa. Se ha encontrado que en esta fase acuosa la base liberada debe estar presente en una cantidad que no exceda de un nivel máximo según se describe más abajo. La relación molar de agua total a base al final de la hidrogenación debería ser de al menos 4:1, a pesar de que se ha de entender que la cantidad mínima precisa de agua en relación con la base que se requiere para proteger la base depende la base real utilizada, ya que hidróxidos de tetraalquilamonio y compuestos relacionados, tales como carbonatos, varían en su estabilidad térmica.

Se puede obtener una selectividad aceptable de nitrobenzoceno con un tiempo de adición de nitrobenzoceno que no exceda de 180 minutos. En general, el tiempo de adición debería ser lo más corto posible, consistente con la capacidad de separar agua por destilación. Un tiempo de adición más corto, tal como 80 a 100 minutos, favorece una descomposición menor de la base, y el tiempo del ciclo global más corto reduce el tamaño del equipo. Es aceptable añadir parte o la totalidad de la anilina concurrentemente con el nitrobenzoceno.

Ejemplos típicos de anilinas sustituidas que se pueden utilizar de acuerdo con el procedimiento de la presente invención incluyen, pero no se limitan a 2-metoxianilina, 4-metoxianilina, 4-cloroanilina, p-toluidina, 4-nitroanilina, 3-bromoanilina, 3-bromo-4-aminotolueno, ácido p-aminobenzoico, 2,4-diaminotolueno, 2,5-dicloroanilina, 1,4-fenilendiamina, 4,4'-metilendianilina, 1,3,5-triaminobenzoceno, y sus mezclas.

Ejemplos típicos de nitrobenzocenos sustituidos que se pueden utilizar de acuerdo con el procedimiento de la presente invención incluyen, pero no se limitan a o- y m-metilnitrobenzoceno, o- y m-etilnitrobenzoceno, o- y m-metoxinitrobenzoceno, y sus mezclas.

A pesar de que el procedimiento de la presente invención es útil para preparar 4-ADPA sustituida, es decir partiendo de una anilina sustituida y/o un nitrobenzoceno sustituido, el procedimiento de la invención se describirá en lo que sigue con referencia a la fabricación de la propia 4-ADPA, partiendo de anilina y nitrobenzoceno.

Típicamente, la relación molar de anilina a nitrobenzoceno en el procedimiento de acuerdo con la presente invención es de 1:1 a 10:1. Preferiblemente, oscila de 3:1 a 7:1.

La base es, típicamente, un hidróxido de tetraalquilamonio. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a hidróxidos de tetrametilamonio, hidróxido de tetrapropilamonio, hidróxido de benciltrimetilamonio, hidróxido de tetrabutilamonio, hidróxido de feniltrimetilamonio, sales carbonato de cualquiera de los que anteceden y sus mezclas. Preferiblemente, la base es hidróxido de tetrametilamonio. Para fines prácticos, se prefiere partir de una solución acuosa al 25 por ciento en peso de hidróxido de tetrametilamonio, comercialmente disponible. Al formar la mezcla de reacción de la etapa (i), la base puede añadirse en forma del hidróxido de amonio o se puede generar *in situ* empleando una combinación de

ES 2 207 218 T3

un haluro de tetraalquilamonio y un hidróxido de metal alcalino tal como, por ejemplo, una combinación de bromuro de tetrametilamonio e hidróxido de sodio o potasio.

5 Durante la reacción entre la anilina y el nitrobenzono, es decir la etapa (i), se separa por destilación el agua y se controla cuidadosamente la relación molar de agua a base. Ha de señalarse que el agua puede separarse por destilación en forma de un azeótropo de agua/anilina, en el caso de que esté presente cuando lo esté la anilina en el reactor en un exceso molar con relación al nitrobenzono en el reactor. Preferiblemente, la relación molar de agua a base no es menor que 4,5:1 al inicio de la reacción de acoplamiento, que es el instante en el que la anilina, el nitrobenzono y la base entran en contacto reactivo uno con otro, y no menor que 1,0:1 al final de la reacción de acoplamiento, que es el instante en el que a lo sumo el 2,0% del reactivo limitante, que típicamente es nitrobenzono, permanece normalmente sin reaccionar en la tanda. Dependiendo de lo bien que se controle la tasa de separación de agua, se podría requerir un período de espera después de finalizar la alimentación de nitrobenzono para completar la separación de agua y/o la reacción. El progreso de las etapas de separación de agua preliminares y la reacción de acoplamiento se pueden vigilar midiendo la cantidad de agua separada por destilación. Esto se puede realizar midiendo el peso o el volumen de agua en el destilado, permitiendo la cantidad de anilina en el destilado. También es posible vigilar directamente el agua en la tanda de acoplamiento mediante un método instrumental, tal como espectroscopía de infrarrojos. Además, es posible vigilar la reacción directamente en cuanto al nitrobenzono en el reactor de acoplamiento mediante un método instrumental tal como espectroscopía de infrarrojos.

20 Ha de entenderse que para fines de cálculo, la cantidad de base es la cantidad total de base presente en el reactor, es decir base libre y/o base incluida en las sales 4-nitroso-y/o 4-nitro-difenilamina. La cantidad de agua incluye el agua que se hidrata con la base y/o con otros compuestos formados en el procedimiento.

25 La relación molar de base a nitrobenzono puede estar en el intervalo de 0,7 a 4:1, preferiblemente en el intervalo de 0,9:1 a 1,5:1.

30 Condiciones de temperatura y presión durante la reacción de acoplamiento y durante las etapas de separación preliminar de agua incluyen temperaturas en el intervalo de 101 a 150°C, preferiblemente 501 a 1001°C, y presiones en el intervalo de 20 a 200 mbar, preferiblemente en el intervalo de 50 a 150 mbar. Una experimentación rutinaria con estos intervalos permitirá a la persona experta lograr una tasa de separación de agua manteniendo los valores de parámetro de acuerdo con el procedimiento de la invención. El tiempo de reacción de acoplamiento, incluido el tiempo de la adición de nitrobenzono más cualquier tiempo de espera, pero no incluyendo las etapas de separación de agua preliminares, debería ser preferiblemente menor que 3,5 horas. La mezcla de reacción se agita durante toda la reacción de acoplamiento. Se recomienda la agitación durante la separación de agua después de la adición de anilina y es opcional durante la separación de agua antes de la adición de anilina.

40 Condiciones de temperatura y presión durante la reacción de hidrogenación de la etapa (ii) incluyen temperaturas en el intervalo de 501 a 1501°C, preferiblemente 501 a 1001°C, y presiones en el intervalo de aproximadamente 1 a 25 barg, preferiblemente en el intervalo de 3 a 20 barg. Una experimentación rutinaria con estos intervalos permitirá a la persona experta lograr tasas de hidrogenación atractivas. La necesidad de agitación de la mezcla de reacción depende del tipo de reactor utilizado. La situación más común es que el reactor tenga una agitación mecánica. Sin embargo, otro tipo de reactor, hace circular la mezcla de reacción a través de un intercambiador de calor para la eliminación de calor y de nuevo al reactor a través de un eductor. En este caso, el líquido que retorna a un elevado caudal volumétrico agita el líquido a granel adecuadamente en el reactor. Todavía otro tipo de reactor, denominado un reactor de elevación de gas, hace circular un alto caudal volumétrico de hidrógeno para proporcionar la agitación.

50 La realización de la reacción de hidrogenación de la etapa (ii) requiere la adición a la mezcla de reacción de acoplamiento de agua y catalizador de hidrogenación. Se ha de utilizar suficiente agua para proteger la base de niveles significativos de descomposición térmica en el reactor de hidrogenación. La adición de agua mejora también la actividad del catalizador reciclado. Sin embargo, cuando la reacción de acoplamiento se realiza de acuerdo con este procedimiento, el aumento de la carga de agua no mejora la actividad del catalizador de reciente aportación, al contrario de la implicación en el documento US 5.739.403 en donde se establece que "Es particularmente significativo que la hidrogenación de acuerdo con la invención, en la que se utiliza mayor contenido de agua que en la técnica anterior, proporciona un tiempo de reacción considerablemente más corto...".

55 La cantidad de agua añadida para la reacción de hidrogenación debe ser tal que se asegure que la relación molar de agua total a base al final de la reacción sea de al menos 4:1 y, preferiblemente, de al menos 6:1. Se ha de entender que agua total significa la suma del agua que queda después de la reacción de acoplamiento y el agua añadida para la reacción de hidrogenación. Además, se ha de entender que para fines de cálculo, la cantidad de base ha de considerarse como la base total presente al comienzo de la reacción de hidrogenación, es decir: base libre (si es que existe), base incluida en las sales 4-nitroso- y/o 4-nitrodifenilamina, y cualesquiera compuestos de impureza que la base libera tras la hidrogenación.

65 La hidrogenación se puede llevar a cabo utilizando un catalizador de metal noble soportado tal como rodio sobre carbono, rutenio sobre carbono, platino sobre carbono, paladio sobre carbono o mezclas de metales preciosos sobre carbono, u otros catalizadores de hidrogenación convencionales tales como níquel Raney o cobre Raney. Se pueden emplear otros soportes tales como alúmina para Pd, Pt, Rh, Ru y catalizadores de metales mixtos. Catalizadores preferidos son platino sobre carbono o paladio sobre carbono. Sin embargo, la elección del catalizador no está limitada a

ninguno de los nombrados. Las hidrogenaciones catalíticas utilizando un catalizador de metal noble son bien conocidas en la técnica y se describen en detalle en *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis*, P.N. Rylander, Academic Press, N.Y., 1979, pág. 299 y otros textos fácilmente disponibles. Sin reciclaje del catalizador, la cantidad de catalizador reciente añadido en la etapa de hidrogenación es tal que por mol de compuestos 4-nitroso- y/o 4-nitro-difenilamina, están presentes 0,01 a 0,75 átomos miligramo de metal, preferiblemente de 0,01 a 0,5 átomos miligramo de metal y, lo más preferiblemente, de 0,01 a 0,25 átomos miligramo de metal. Con el reciclaje de catalizador, la actividad residual de la masa reciclada puede oscilar desde muy baja hasta lo suficientemente alta para omitir una o más adiciones de catalizador de reciente aportación. Sin embargo, incluso el catalizador de reciclaje de una actividad residual muy baja proporciona un tiempo de hidrogenación más corto en combinación con un catalizador de reciente aportación que la misma cantidad de catalizador de reciente aportación solo. Por lo tanto, con el reciclaje del catalizador, incluso después de ciclos repetidos de uso del catalizador, la cantidad de catalizador de reciente aportación añadida a la masa de catalizador reciclada en la etapa de hidrogenación es tal que por cada mol de compuestos 4-nitroso- y/o 4-nitrodifenilamina, están presentes 0,0 a 0,4 átomos miligramo de nuevo metal, preferiblemente 0,0 a 0,25 átomos miligramo de nuevo metal y, lo más preferiblemente, 0,0 a 0,15 átomos miligramo de nuevo metal. Se prefieren relaciones en peso de 1:1 y mayores para una absorción de masa de catalizador de reciclaje a catalizador de reciente aportación, pero puede ser beneficiosa cualquier cantidad de catalizador de reciclaje.

El procedimiento de la invención permite tiempos de hidrogenación cortos, no sólo en el primer ciclo, sino también a lo largo de muchos más ciclos, por ejemplo de cada ciclo. Tiempos de hidrogenación menores que 4 horas, preferiblemente menores que 3 horas, más preferiblemente menores que 2 horas y, lo más preferiblemente, menores que 1,5 horas se consiguen fácilmente dentro de los intervalos de parámetros del procedimiento de la invención. La compleción de la hidrogenación se indica cuando la absorción de hidrógeno y la generación de calor alcanzan valores mínimos preestablecidos, que pueden determinarse por un experto en la técnica para cualquier sistema de reactor y composición de la masa de reacción de acoplamiento dados.

La absorción de catalizador de reciente aportación puede reducirse también mediante un tratamiento previo de la alimentación de la etapa (ii), incluso con un catalizador de reciclaje de baja actividad, poniendo en contacto la alimentación con el catalizador bajo hidrógeno a una temperatura de 50°C a 150°C y una presión de hidrógeno de 1 a 25 barg.

Después de completarse la reacción de hidrogenación, el catalizador se separa de la mezcla de reacción y se separan las capas de fase orgánica líquida y fase acuosa. Opcionalmente, al producto de reacción se puede añadir agua con el fin de facilitar la filtración así como la separación entre la fase orgánica y la fase acuosa. Esta última fase contiene la base. Esta opción es especialmente preferida si la cantidad de agua empleada durante la reacción de hidrogenación es insuficiente para permitir una separación fácil de la capa. Para una relación molar de agua a base inferior a 9,4 (es decir superior a aproximadamente 35% en peso de base en la fase acuosa) se requirió lo más probablemente agua y/o un disolvente orgánico extras para una filtración y una separación de fases eficaces. A una relación molar de 12,3:1 (29% en peso de base), probablemente no sea necesario añadir agua extra para una eficaz filtración y separación de fases. Sin embargo, en cualquier caso (a menos que la base de reciclaje sea débil, tal como 21% en peso o inferior), es necesario extraer la fase orgánica con agua extra para reducir la cantidad de base y sales de base que prosiguen a la destilación. Estos compuestos se descomponen y reaccionan en el sistema de destilación para producir una impureza que no puede ser fácilmente separada por destilación de la 4-ADPA. Así, probablemente sea necesaria una cierta combinación de adición de agua y/o extracción después de la hidrogenación. Se puede utilizar un disolvente orgánico a cualquier nivel de agua para reforzar la separación de fases y para reducir 4-ADPA en la base de reciclaje al incrementar la distribución a la fase orgánica. Sin embargo, el procedimiento preferido cuando se hace funcionar adecuadamente no necesita del disolvente orgánico.

Es también posible añadir el agua después de separar el catalizador de la mezcla de reacción, a menos que un alto contenido en base haga demasiado viscosa la tanda para una filtración eficaz y, así, requiera de dilución con agua.

Después de la separación de las capas, puede ser necesario o deseable reducir la relación molar de agua a base en la fase acuosa para volver a utilizar la fase acuosa en una subsiguiente reacción de la etapa (i). Esto se podría conseguir separando por destilación el agua o añadiendo base concentrada de reciente aportación, o una combinación de destilación de agua y adición de base de reciente aportación. Es posible generar una solución de base concentrada en un recipiente separado del reactor de acoplamiento o en una etapa preliminar en el reactor de acoplamiento, según se describe en el proceso de preparación típica de laboratorio. Para mantener la reactividad de la base para la reacción de acoplamiento y la actividad del catalizador para la reacción de hidrogenación, es importante controlar el nivel de impurezas en la base de reciclaje. Esto se realiza mediante una separación eficaz de las fases acuosa y orgánica en la etapa (iv), mediante el control de la formación de impurezas en el reactor de acoplamiento de la etapa (i), más particularmente manteniendo el funcionamiento por encima de un contenido mínimo de agua durante la reacción de acoplamiento, mediante un tiempo de reacción de acoplamiento máximo (alimentación de nitrobenzono más espera) mediante el control de la formación de impurezas en el reactor de hidrogenación de la etapa (ii), lo más particularmente manteniendo el funcionamiento por encima de un contenido mínimo de agua durante el ciclo de tanda de hidrogenación y minimizando la cantidad de impurezas tales como 4-ADPA, metanol y catalizador en la base de reciclaje y la anilina de reciclaje.

La fase acuosa se vuelve a utilizar para formar una nueva mezcla de reacción de la etapa (i). Se añade base de reciente aportación para reemplazar la base perdida por descomposición, formación de subproductos y solubilidad en

ES 2 207 218 T3

la fase orgánica separada, pero dependiendo de la forma en que se elabore la fase acuosa, la adición de base de reciente aportación puede ser mínima o sólo periódicamente necesaria. La anilina en exceso recuperada por destilación a partir de la fase de producto orgánico, mediante destilación a partir de la conversión de azobenceno/azoxibenceno en anilina y a partir del destilado del reactor de acoplamiento se combina con anilina reciente reconstituida para el reciclaje para formar una nueva mezcla de reacción de la etapa (i). El catalizador de hidrogenación se puede volver a utilizar para una nueva hidrogenación en la etapa (ii) con la adición de catalizador de reciente aportación según sea necesario.

Existe, de hecho, un efecto beneficioso de utilizar el catalizador reciente junto con una masa de catalizador de reciclaje que tenga una baja actividad residual. Se ha encontrado que el uso de un catalizador de reciclaje de este tipo con una absorción de catalizador reciente más pequeña producirá un tiempo de hidrogenación más corto. Sin catalizador de reciclaje, una absorción mayor de catalizador reciente sería necesaria para obtener el mismo tiempo de hidrogenación.

Se ha encontrado que 4-ADPA y metanol contenido en la anilina de reciclaje y la base de reciclaje son impurezas críticas en la reacción de acoplamiento que deben ser controladas a un bajo nivel. Niveles relativamente bajos de 4-ADPA dan como resultado rendimientos inaceptablemente bajos de la reacción de acoplamiento y un envenenamiento grave del catalizador de hidrogenación. Es sorprendente que cantidades tan pequeñas de este tipo de una amina aromática similar a anilina tengan consecuencias tan graves. Un buen nivel de control de la 4-ADPA en la base de reciclaje más la anilina de reciclaje es tal que en el reactor de acoplamiento la relación molar de 4-ADPA/nitrobenceno es menor que 0,05, preferiblemente menor que 0,03 y, lo más preferiblemente, menor que 0,015. El metanol exacerba el efecto de la 4-ADPA y da como resultado la formación de formaldehído, que es un veneno para el catalizador. No se ha establecido un nivel aceptable de metanol en el procedimiento, pero es óptimo mantener el nivel lo más bajo posible. El catalizador de hidrogenación también puede ser una impureza perjudicial cuando está contenida en la base de reciclaje, de modo que es óptimo mantener el nivel lo más bajo posible.

Ha de entenderse que el reciclaje de la fase acuosa con contenido en base puede tener lugar, pero no necesariamente, de forma simultánea con el reciclaje del catalizador de hidrogenación. Más en particular, dependiendo del diseño de la planta, la fase acuosa y el catalizador de hidrogenación que resultan de un ciclo del proceso, pueden finalizar en diferentes ciclos subsiguientes. Además, es normal recoger la base de reciclaje en un depósito de retención, de modo que se pierda por completo la identidad de la tanda.

En una realización preferida del procedimiento de la invención, el catalizador de hidrogenación, después de su separación de la mezcla de reacción de hidrogenación, se lava con agua, y el catalizador lavado se vuelve a utilizar para formar una subsiguiente mezcla de reacción de la etapa (ii). Un lavado típico del catalizador comprende lavar repetidamente, a saber hasta cuatro veces, el catalizador con 50 a 500 litros de agua (típicamente desmineralizada) por cada 1,0 kg de catalizador (base seca). Es una característica especial del procedimiento de la invención que, de esta manera, la actividad del catalizador se pueda mantener a un nivel elevado y que la variabilidad de tanda a tanda se mantenga en un mínimo sostenible. Se especula que la adherencia a las relaciones de agua a base y el reciclaje mínimo de 4-ADPA y metanol a la reacción de la etapa (i) de acuerdo con el procedimiento de la invención prevenga la formación - incluso después de ciclos repetidos - de venenos que no pueden ser eliminados del catalizador de hidrogenación mediante una medida atractivamente simple como puede ser la del lavado con agua.

En otra realización preferida del procedimiento de la invención, el catalizador de hidrogenación, después de su separación de la mezcla de reacción de hidrogenación, se mantiene en forma de una suspensión en agua. Se ha encontrado que el mantener el catalizador en suspensión acuosa entre ciclos también es beneficioso para mantener la actividad del catalizador a niveles deseablemente elevados y minimizar la variabilidad de tanda a tanda. En suspensiones de este tipo, que se pueden mantener en movimiento constante, por ejemplo mediante agitación y/o bombeo a través de una tubería de recirculación, la relación de sólido a líquido puede variar dentro de amplios límites, pero en general esta relación está en el intervalo de 0,01 a 0,25, preferiblemente dentro del intervalo de 0,02 a 0,15. Cuando el catalizador se ha de volver a utilizar, esto se puede efectuar añadiéndolo al reactor de hidrogenación en forma de la suspensión en la que se mantuvo. Evidentemente, también es posible deshidratar la suspensión para formar una suspensión con mayor contenido en sólidos o incluso formar una pasta antes de la adición del catalizador al reactor de hidrogenación.

Las etapas del procedimiento de la presente invención para la preparación de 4-aminodifenilaminas se pueden llevar a cabo en forma de procedimientos discontinuos o se pueden realizar de forma continua utilizando medios y equipo bien conocidos por la persona experta.

Otras características del procedimiento incluyen la recuperación de anilina, si ésta se utiliza en un exceso molar con respecto al nitrobenceno. En esta realización, cuando la 4-aminodifenilamina se aísla de la fase orgánica, típicamente por destilación, la anilina se recupera en la misma operación de destilación y luego se hace pasar a un depósito de retención del que se puede volver a utilizar para formar una subsiguiente mezcla de reacción de la etapa (i). El enfoque óptimo sería emplear una serie de columnas de destilación para recuperar anilina y purificar la 4-ADPA.

Una realización adicional del procedimiento de la invención se enfrenta al problema de la formación, durante la reacción entre la anilina y nitrobenceno, de subproductos indeseados, en particular azobenceno y/o azoxibenceno. Dependiendo de las condiciones de la reacción de la etapa (i), estos compuestos se forman en cantidades que oscilan entre 1% y 25%, basado en el reactivo limitante que típicamente es nitrobenceno. En el procedimiento de la inven-

ES 2 207 218 T3

ción, cualquiera de estos productos pasan al reactor de hidrogenación de la etapa (ii), con lo que el azobenceno y azoxibenceno se pueden convertir en hidrazobenceno y, posiblemente, algo de anilina. Dado que hidrazobenceno se degradará térmicamente en el sistema de destilación para formar impurezas, la formación de hidrazobenceno en este caso debería preferiblemente, pero no necesariamente, minimizarse. Algo de azobenceno y/o azoxibenceno también se puede formar en la hidrogenación de la etapa (ii) a partir de nitrobenceno que no haya reaccionado y que quede en la mezcla de reacción de la etapa (i).

Se ha encontrado que azobenceno y/o azoxibenceno, formados durante las reacciones de acoplamiento y/o hidrogenación, se pueden convertir en anilina mediante hidrogenación catalítica, sin formación del peligroso compuesto benzidina. Es sabido en la bibliografía que una elevada concentración de ácido fomenta la hidrogenación catalítica de azobenceno a hidrazobenceno a anilina, pero que el ácido fomenta también la redistribución de hidrazobenceno en benzidina. Sin embargo, no se ha reseñado el uso de cantidades catalíticas de ácido para la hidrogenación de azobenceno a anilina.

Durante el tratamiento de la fase orgánica después de la reacción de hidrogenación, el azobenceno y azoxibenceno se separan por destilación y se pasan a un reactor separado en el que se someten a una hidrogenación en presencia de un catalizador de metal precioso con un co-catalizador que comprende un ácido débil, una base débil o un componente de pH neutro para formar anilina. Catalizadores adecuados son los mismos catalizadores que los utilizados en la hidrogenación de la etapa (ii). El co-catalizador que, adecuadamente, puede ser un ácido orgánico débil tal como ácido acético, ácido esteárico, ácido octanoico y/o un carbono de carácter ácido tal como carbono activado comercialmente disponible, preferiblemente con acidez ligada, fomentará la formación de anilina sin la formación de benzidina. El ácido débil o la base débil o el co-catalizador de pH neutro se pueden introducir junto con el catalizador de hidrogenación y/o como parte del catalizador de hidrogenación. Un ejemplo de este último sería un soporte de carbono de carácter ácido, preferiblemente con acidez ligada para un catalizador de hidrogenación tal como platino o paladio sobre carbono. La anilina se puede utilizar como disolvente, en los casos en los que la cantidad no sea crítica y/o en forma de un medio conveniente para manipular un catalizador de reciclaje en forma de una suspensión. Las condiciones del procedimiento pueden ser una temperatura de 70° a 250°C y una presión de 1 a 25 barg. Reactores adecuados son los mismos que los descritos anteriormente para la hidrogenación de la etapa (ii). Después de la separación del catalizador y co-catalizador, la anilina se recupera por destilación. Fenazina, cualquier fenazina-N-óxido y cualesquiera otras impurezas que se separan por destilación con el azobenceno y azoxibenceno procedente de la etapa de hidrogenación (ii) tienen puntos de ebullición muy elevados, al igual que cualquiera de los productos de hidrogenación de las impurezas. Por lo tanto, éstos no se reciclarán, ya que no se separarán por destilación con la anilina después de la hidrogenación con la etapa de co-catalizador en la que se forma la anilina. La anilina, así recuperada, se puede utilizar luego para formar parte de la mezcla de reacción de la etapa (i).

Se ha encontrado que un catalizador de hidrogenación y un co-catalizador de carbono de carácter ácido se pueden volver a utilizar o reciclar eficazmente para la hidrogenación de azobenceno y/o azoxibenceno para dar anilina en subsiguientes tandas de corrientes con contenido en azobenceno y/o azoxibenceno con un incremento mínimo en el tiempo de reacción.

La presente invención se refiere, además, a un procedimiento para preparar derivados alquilados de 4-aminodifenilaminas opcionalmente sustituidas, en particular para preparar derivados alquilados de la propia 4-ADPA, que son útiles para la protección de productos de caucho, procedimiento en el que una anilina opcionalmente sustituida y un nitrobenceno opcionalmente sustituidos se acoplan y subsiguientemente se hidrogenan de acuerdo con el procedimiento de la invención, después de lo cual la 4-aminodifenilamina, así obtenida, se alquila en condiciones reductoras para formar un derivado alquilado de 4-aminodifenilamina de acuerdo con métodos conocidos por la persona experta en este campo técnico. Típicamente, la 4-ADPA y una cetona o aldehído adecuado se hacen reaccionar en presencia de hidrógeno y un catalizador, tal como cromito de cobre, platino sobre carbono o paladio sobre carbono. Cetonas adecuadas incluyen acetona, metil-isobutil-cetona, metil-isoamil-cetona y 2-octanona. Véase, por ejemplo, el documento U.S. 4.463.191, y Banerjee et al., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 18, 1275-1276 (1988). Otros catalizadores adecuados pueden ser los mismos que, pero no limitados a los descritos anteriormente para la hidrogenación de la etapa (ii).

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

55 *Proceso de preparación típica de laboratorio*

1 barg = una presión manométrica de 1×10^5 Pa, es decir con respecto a la de la atmósfera

1 mbara = presión absoluta de 1×10^2 Pa, es decir con respecto a presión cero

1 bara = presión absoluta a 1×10^5 Pa

En lo que sigue se describen procesos típicos de acuerdo con la invención para reacciones de acoplamiento e hidrogenación. Cualesquiera variaciones de las relaciones molares de las condiciones operativas de estos procesos se señalan en los ejemplos. Estas variaciones se encuentran dentro del alcance de la invención, excepto cuando se utilizan para fines comparativos. Las cargas reales variarán con el tamaño del equipo y algunas reacciones tenían un escalón desde la tanda de reacción previa al comienzo.

ES 2 207 218 T3

1242 g de solución de hidróxido de tetrametilamonio (TMAH) acuosa al 25% en peso se concentró hasta aproximadamente 35% en peso a una presión en el intervalo de 70 mbara y con un aumento de la temperatura desde aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 60°C. Luego se añadieron 1547 g de anilina y se continuó con la separación de agua mediante destilación del azeótropo de agua-anilina, a aproximadamente 90 mbara y con un aumento de temperatura desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 80°C hasta que se obtuvo una relación molar final de agua/TMHA de 4,0-6,0. En el espacio de 2 horas, se añadieron 382 g de nitrobenzoceno al tiempo que se continuó con la destilación del azeótropo de anilina/agua, a aproximadamente 90 mbara y a aproximadamente 80°C con el fin de mantener la relación correcta de agua/TMHA en la mezcla de reacción. La tanda de acoplamiento se mantuvo con agitación durante 10 a 25 minutos después de completarse la alimentación de nitrobenzoceno. La tasa de destilación se ajustó para que alcanzara una relación molar de agua/TMHA de 1,0-2,5 al final de la reacción (es decir, alimentación de nitrobenzoceno más tiempo de espera). Se añadió agua a la masa de reacción de acoplamiento acabada para la dilución (relaciones molares totales de agua/TMHA de 9-15) junto con una pequeña cantidad de catalizador de Pd al 3%/C comercialmente disponible. A continuación, la mezcla se hidrogenó a 80-90°C y a una presión de hidrógeno de 8 bara. La reacción de hidrogenación se detuvo cuando la absorción de hidrógeno alcanzó los valores mínimos preestablecidos. La cantidad de absorción de catalizador se ajustó para que cumpliera los tiempos de hidrogenación de menos de 1,5 horas. Los datos procedentes del análisis por HPLC del compuesto intermedio y de los productos finales se utilizaron para calcular el nitrobenzoceno que no había reaccionado (es decir el porcentaje de la carga de nitrobenzoceno que permanece en la tanda al final) y la selectividad de nitrobenzoceno (es decir (moles de NODPA + NDPA)_{formado}/(moles de nitrobenzoceno)_{convertido}).

Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra los excelentes resultados de la hidrogenación (tiempo de reacción y absorción de catalizador) que se obtienen cuando la reacción de acoplamiento se efectúa de acuerdo con la invención. Los resultados son decididamente superiores a los demostrados en el documento US 5.739.403.

La reacción de acoplamiento se llevó a cabo según se describe en el proceso típico. Como alimentación se utilizaron materiales brutos de reciente aportación (puro). La relación molar de agua/TMAH disminuyó de 4,8 al principio hasta 1,6 al final de la adición de nitrobenzoceno. El tiempo total de la adición de nitrobenzoceno más espera era de 130 minutos. La selectividad de nitrobenzoceno era 94,0%, con un 0,4% de nitrobenzoceno que no había reaccionado. Otra reacción de acoplamiento llevada a cabo de una manera similar dio una selectividad de nitrobenzoceno de 95,1% con un 0,1% de nitrobenzoceno que no había reaccionado. Se añadió agua de dilución a la primera tanda de acoplamiento anterior (relación total de agua/TMAH de 11,2) y la mezcla de reacción se hidrogenó utilizando el catalizador de Pd al 3%/C. La absorción de catalizador era de 0,17 átomos mg de Pd por mol de compuestos nitro/nitroso, y el tiempo de hidrogenación era de 33 minutos. A título comparativo, la masa de reacción de acoplamiento en los ejemplos de trabajo del documento US 5.739.403, que se diluyeron a relaciones molares de agua/TMAH superiores a 10 requirieron una absorción de catalizador mucho más elevada (1,21 átomos mg de Pt por mol de compuestos nitro/nitroso) durante un tiempo de reacción mucho mayor (4 horas).

Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra el efecto perjudicial de las reacciones de acoplamiento e hidrogenación por la presencia de 4-ADPA durante la reacción de acoplamiento. Los resultados demuestran claramente el gran efecto negativo sobre la selectividad de la reacción de acoplamiento y la actividad en la reacción de hidrogenación. Esto ilustra que 4-ADPA debe controlarse a un bajo nivel en las corrientes de reciclaje del proceso.

La reacción de acoplamiento del Ejemplo 1 se repitió dos veces, partiendo de solución acuosa de TMAH al 25% en peso de reciente aportación y dos muestras diferentes de anilina de reciclaje que se obtuvieron después de un gran número de ensayos de reciclaje completos. La primera reacción de acoplamiento utilizó anilina de reciclaje que contenía 3,9% en peso de 4-ADPA y solución en TMAH de reciente aportación. La relación molar de agua/TMAH disminuyó de 5,5 al comienzo hasta 1,2 al final de la adición de nitrobenzoceno. La selectividad de nitrobenzoceno era sólo 82,7%, con un 0,3% de nitrobenzoceno que no había reaccionado. Se añadió agua de dilución a esta tanda de acoplamiento (relación molar total de agua/TMAH de 11,2), y la mezcla se hidrogenó utilizando un catalizador de Pd al 3%/C. La absorción de catalizador fue de 0,17 átomos mg de Pd por mol de compuestos nitro/nitroso. Después de un tiempo de hidrogenación de 60 minutos, la conversión fue sólo de 35%. Para fines comparativos, una segunda reacción de acoplamiento utilizó anilina de reciclaje con 0,0% de 4-ADPA y solución de TMAH de reciente aportación. La relación de agua/TMAH disminuyó de 5,1 al principio hasta 1,6 al final de la adición de nitrobenzoceno. La selectividad de nitrobenzoceno era significativamente mayor a 96,2% con un 3,5% del nitrobenzoceno sin reaccionar. Esta segunda tanda de acoplamiento, con una dilución similar por parte de agua y la misma absorción de catalizador, se hidrogenó por completo en el espacio de 46 minutos.

Ejemplo 3A

Este ejemplo ilustra que puede existir una pérdida de reactividad con la solución en TMAH de reciclaje frente a solución en TMAH de reciente aportación para las reacciones de acoplamiento e hidrogenación. El impacto es especialmente grande sobre la actividad del catalizador para la hidrogenación, debido a que las impurezas que se forman durante las reacciones de acoplamiento e hidrogenación procedentes de impurezas contenidas en la solución base de reciclaje. El efecto sobre la selectividad de nitrobenzoceno es variable, lo que se explica por un nivel variable de

ES 2 207 218 T3

impurezas en la solución en TMAH de reciclaje. Impurezas de este tipo incluyen 4-ADPA e impurezas que resultan de la descomposición de TMAH, que pueden incluir metanol, metóxido, formaldehído, ácido fórmico y carbonato de tetrametilamonio. La operación de acuerdo con esta invención minimizará las impurezas perjudiciales formadas y, así, minimizará estos efectos negativos de volver a utilizar la fase acuosa que contiene la base.

La reacción de acoplamiento del Ejemplo 1 se repitió dos veces, partiendo de anilina de reciente aportación y dos muestras diferentes de solución acuosa de TMAH al 19-25% en peso que se obtuvieron después de un gran número de ensayos de reciclaje completos. Para la primera tanda, la relación molar de agua/TMAH disminuyó de 5,1 al comienzo hasta 2,2 al final de la adición de nitrobenzono. La selectividad de nitrobenzono era de 93,7% con un 1,9% de nitrobenzono que no había reaccionado. Para la segunda tanda, la relación molar de agua/TMAH disminuyó de 5,4 al comienzo hasta 2,2 al final de la adición de nitrobenzono. La selectividad de nitrobenzono era de 89,3% con un 4,7% de nitrobenzono que no había reaccionado. Agua de dilución se añadió a cada una de las tandas de acoplamiento (relación molar total de agua/TMAH de 11,2), y las mezclas de reacción se hidrogenaron utilizando el catalizador de Pd al 3%/C. La absorción de catalizador era de 0,17 átomos mg de Pd por mol de compuestos nitro/nitroso para cada reacción. Las conversiones para las dos hidrogenaciones, después de un tiempo de reacción de 60 minutos, eran sólo de 70% y 48%, respectivamente, mucho peores que las del Ejemplo 1 con base de reciente aportación.

Ejemplo 3B

Se llevó a cabo otra hidrogenación con el primer material de la tanda de acoplamiento procedente del Ejemplo 3A. Se utilizó una cantidad incrementada de catalizador para alcanzar el mismo nivel de actividad de hidrogenación que el obtenido en el Ejemplo 1. Con una absorción de catalizador de 0,50 átomos mg de Pd por mol de compuestos nitro/nitroso, el tiempo de hidrogenación era de 30 minutos.

A pesar de que se requieren cantidades mayores de catalizador para alcanzar un nivel de actividad para los tiempos de hidrogenación de \pm 30 minutos, la absorción de catalizador sigue siendo baja en comparación con los datos reseñados en el documento US 5.739.403 (durante un tiempo de reacción de 4 horas). Esto ilustra que el reciclaje de la solución de TMAH puede emplearse mediante una implementación adecuada de este procedimiento. Se espera que la absorción de catalizador con la base de reciclaje será menor que la mostrada aquí, ya que se gana experiencia con el funcionamiento de este procedimiento a escala comercial. Se espera también que la absorción del catalizador sea incluso más baja cuando se utiliza una masa de catalizador de reciclaje relativamente grande.

Ejemplo 3C

Este ejemplo demuestra que las impurezas en la base de reciclaje no son, por sí mismas, venenos de catalizador significativos. El producto de la reacción de acoplamiento según se prepara en el Ejemplo 1 se diluyó con una solución de base de reciente aportación acuosa al 35% en peso o una solución de base acuosa de reciclaje al 35% en peso y una pequeña cantidad de agua. El factor de dilución era 0,75 partes de solución de base por cada 1,0 parte de masa de acoplamiento. La relación molar total de agua/TMAH era de 24,3 después de la dilución. Esta mezcla se hidrogenó utilizando el catalizador de Pd al 3%/C. La absorción de catalizador era 0,28 átomos mg de Pd por mol de compuestos nitro/nitroso. Los tiempos de reacción eran de 29 minutos para la base de reciente aportación y de 47 minutos para la base de reciclaje.

Estos resultados muestran sólo un pequeño efecto negativo de la base de reciclaje en comparación con la base de reciente aportación sobre la actividad del catalizador de hidrogenación. Por lo tanto, los efectos mucho más negativos sobre la actividad del catalizador de hidrogenación obtenidos cuando se utiliza la base de reciclaje para las reacciones de acoplamiento, como en el Ejemplo 3A, deben proceder de los venenos de catalizador generados a partir de las impurezas de la base de reciclaje durante la reacción de acoplamiento. Es además posible que algunas nuevas impurezas adicionales que se produjeron en el reactor de acoplamiento podrían generar veneno de catalizador adicional en el reactor de hidrogenación.

Ejemplo 4

Este ejemplo muestra el efecto de las impurezas en las corrientes de reciclaje sinérgico. Cuando anilina de reciclaje que contiene 4-ADPA se usa junto con la base de reciclaje, los efectos negativos sobre las reacciones de acoplamiento a hidrogenación son peores que cuando se usa sólo cualquier material de reciclaje. Los resultados son una menor selectividad por el nitrobenzono y una actividad del catalizador significativamente más baja. Esto ilustra, además, que debe minimizarse la descomposición de TMAH y que la 4-ADPA y otras impurezas deben controlarse a un nivel bajo en las corrientes de reciclaje, mediante la operación de acuerdo con este procedimiento.

La reacción de acoplamiento del Ejemplo 1 se repitió utilizando anilina de reciclaje que contenía 3,9% en peso de 4-ADPA y solución de TMAH de reciclaje. La relación de agua/TMAH disminuyó de 5,5 al comienzo hasta 1,9 al final de la adición de nitrobenzono. La selectividad de nitrobenzono era sólo 81,6%, con un 2,0% del nitrobenzono que no había reaccionado. Se añadió agua de dilución a la tanda de acoplamiento (relación total de agua/TMAH de 11,2) y la mezcla de reacción se hidrogenó utilizando el catalizador de Pd al 3%/C. La absorción de catalizador era de 0,17 átomos mg de Pd por mol de compuestos nitro/nitroso. Después de un tiempo de hidrogenación de 60 minutos, la conversión era $< 10\%$.

ES 2 207 218 T3

Ejemplo 5

Este ejemplo ilustra el efecto perjudicial y sinérgico de algunas impurezas del procedimiento específicamente identificadas sobre la selectividad de la reacción de acoplamiento y, así, enfatiza la necesidad de minimizar estas impurezas mediante el procedimiento de esta invención. Ilustra también el modo en que metanol (un producto de la descomposición de TMAH) se puede convertir en el veneno de catalizador formaldehído. Diversas impurezas, solas y en combinación, se trasladaron a reacciones de acoplamiento de laboratorio que se realizaron de acuerdo con el proceso típico con materiales brutos de reciente aportación. Las reacciones se mantuvieron durante 30 minutos después del final de la alimentación de nitrobenzono, al tiempo que se continuaba separando por destilación agua y anilina, y luego se analizaron por HPLC. Los niveles de impurezas utilizados en la Tabla 1 son 0,9% en peso para 4-ADPA, 0,015% en peso para Pd y 2,3% en peso para metanol (cada uno como % en peso de la carga total de material bruto). Estos son niveles mayores que los normales para este procedimiento con el fin de demostrar un efecto inequívocamente significativo. A pesar de que niveles menores de impurezas exhibirán efectos de una menor magnitud, se espera que los efectos sean acumulativos con el reciclaje de la base y anilina. Para estos ensayos, las impurezas se anulaban en diversos momentos durante una tanda de reacción de acoplamiento. Al comienzo se añadió catalizador a la base, 4-ADPA se añadió con la anilina y el metanol se añadió en tres porciones para permitir pérdidas de volatilidad, es decir al comienzo, con anilina y con nitrobenzono. También es conocido que el metanol reaccionará con metóxido a condiciones de pH elevado, secas, como las que existen en el reactor de acoplamiento.

Los resultados en la Tabla 1 muestran que 4-ADPA, sola y en combinación con catalizador, metanol o ambos, provoca una pérdida significativa de la selectividad de nitrobenzono hacia la reacción de acoplamiento. Obsérvese que el peor caso, por mucho, era cuando el catalizador se combinó con 4-ADPA y metanol. Estos resultados indican también que el metanol es reactivo en el reactor de acoplamiento en presencia de 4-ADPA. Es muy probable que el metanol y/o metóxido actúen como agentes reductores, ya que se conoce en la bibliografía que una química de este tipo se produzca en condiciones tales como las que existen en el reactor de acoplamiento. A su vez, el metanol y/o metóxido sería oxidado en el veneno de catalizador formaldehído. Es importante señalar que el metanol no reduce la selectividad sin 4-ADPA. Sin embargo, otras impurezas podrían también interactuar para provocar la oxidación de metanol y/o metóxido en formaldehído en el reactor de acoplamiento. Además, es conocido en la bibliografía que los alcoholes y alcóxidos, en presencia de un catalizador, pueden reducir compuestos nitro y nitroso en aminas, específicamente para el caso de 4-ADPA a partir de 4-nitrodifenilamina. Con metanol y/o metóxido, esto resultaría también en la formación de formaldehído. Así, metanol y/o metóxido pueden oxidarse en formaldehído en el reactor de hidrogenación cuando están en contacto con 4-NDPA y una cantidad relativamente grande de catalizador. Finalmente, no se presume que éstas sean las únicas impurezas que pueden provocar efectos perjudiciales sobre las reacciones de acoplamiento e hidrogenación.

TABLA 1

Impurezas de la reacción de acoplamiento	Selectividad (%)
Ninguna	92,8
Pd/C	95,6
Metanol	93,2
Pd/C + metanol	92,0
4-ADPA	86,7
4-ADPA + Pd/C	85,8
4-ADPA + metanol	82,5
4-ADPA + Pd/C + metanol	62,7

Ejemplo 6

Este ejemplo ilustra los beneficios de una descomposición reducida de TMAH al efectuar la reacción de acoplamiento (alimentación de nitrobenzono más espera) en o por encima de una relación molar de agua/TMAH de 0,6 de acuerdo con esta invención. Se realizaron tres reacciones de acoplamiento de laboratorio de acuerdo con el proceso típico hasta ~ 76 mbara, relaciones molares de anilina/nitrobenzono = 6,0 y TMAH/nitrobenzono = 1,05. Las relaciones molares de agua/TMAH al final de la alimentación de nitrobenzono y de la espera eran variables. El tiempo de alimentación de nitrobenzono varió de 2 a 3 horas. Todas las tandas tuvieron una espera de 4 horas a 75°C, tiempo durante el cual se continuó con la destilación del azeótropo de agua/anilina, según se preestablece en el documento US 5.739.403. La TMAH en la masa de reacción después de la alimentación de nitrobenzono después de la espera se determinó mediante análisis de titulación de muestras de masa de reacción. La descomposición de TMAH se de-

ES 2 207 218 T3

terminó por la diferencia desde la cantidad de partida de TMAH. Para fines comparativos, otra tanda de reacción de acoplamiento, preparada mediante el proceso típico de acuerdo con la invención, se mantuvo durante 2 horas a 80°C a una relación molar constante de agua/TMAH.

5 La Tabla 2 muestra que la descomposición de TMAH aumenta a medida que disminuye la relación molar de agua/TMAH al final de la alimentación de nitrobenzenceno. Los resultados muestran también el efecto desastroso de la espera de 4 horas con una destilación continua que se enseña por parte del documento US 5.739.403, en donde las tasas de descomposición eran 0,5-1,8% por hora, ya que la relación de agua/TMAH cae por debajo del mínimo de 0,6 especificado por esta invención. En contraposición, la descomposición de TMAH era sólo de 0,15% por hora durante
10 una espera de 2 horas (a una temperatura 5°C superior) cuando la relación de agua/TMAH se mantuvo en 1,4, por encima del mínimo para esta invención. Así, la operación de acuerdo con esta invención, para mantener la relación molar de agua/TMAH en o por encima de 0,6, minimizará la descomposición de TMAH durante la alimentación de nitrobenzenceno más el tiempo de espera. Una operación de este tipo también minimizará la formación de venenos de catalizador derivados de impurezas relacionadas con la descomposición de TMAH. Con fines comparativos, la operación de acuerdo con el documento US 5.739,403 dará una descomposición inaceptable de TMAH. La formación resultante de altos niveles de venenos de catalizador explica el por qué las hidrogenaciones del documento US 5.739.403 duraron
15 4 horas, incluso con una absorción muy elevada de catalizador. La descomposición real de TMAH que se puede lograr comercialmente, con una operación optimizada de acuerdo con esta invención, puede esperarse que sean menor que en la Tabla 2. Por ejemplo, para reacciones de acoplamiento llevadas a cabo de acuerdo con esta invención se ha demostrado una descomposición ~ 1% de TMAH, con la alimentación de nitrobenzenceno más tiempos de espera menores que 3,5 horas.

TABLA 2

Tiempo alimentación de nitrobenzenceno	Relación molar de agua/TMAH		Descomposición total de TMAH % de TMAH inicial	
	Horas	Fin de alimentación NB	Fin del periodo de espera de 4 h	Fin de alimentación NB
2,0	0,93	0,26	2,43	9,64
2,5	1,33	0,40	2,13	4,08
3,0	0,77	0,17	3,35	7,85

Ejemplo 7

40 Este ejemplo ilustra adicionalmente la importancia de llevar a cabo las reacciones de acoplamiento e hidrogenación por encima de una relación molar mínima de agua/TMAH para una descomposición mínima de TMAH. Dos muestras de anilina, mezclas de TMAH y agua, con relaciones molares de agua/TMAH de 5,0 y 2,7, se colocaron en viales sellados separados. Las mezclas consistían en 0,6 g de anilina con 0,2 g de agua más TMAH para la relación = 5, o 0,16 g de agua más TMAH para la relación = 2,7. Los dos viales se mantuvieron en una estufa durante 2 horas a 80°C, temperatura que se encuentra en el intervalo especificado de temperaturas de esta invención tanto para los reactores de acoplamiento como de hidrogenación. Después de la retirada de la estufa, se determinó la cantidad de trimetilamina formada a partir de la descomposición de TMAH para cada muestra mediante análisis por CG del espacio de cabeza. Los resultados indicaron que la descomposición de TMAH era 0,2% para una relación molar de agua/TMAH de 5 y de 2,0% para una relación molar de agua/TMAH de 2,7. Por lo tanto, la descomposición de TMAH aumenta a medida que se reduce la cantidad de agua. Al final de la reacción de acoplamiento son aceptables relaciones molares de agua/TMAH menores que las sometidas aquí a ensayo, ya que la mayoría de la TMAH se ha convertido en las sales más estables de 4-nitrosodifenilamina y 4-nitrodifenilamina. Sin embargo, toda la TMAH está presente al comienzo de la reacción de acoplamiento y al final de la hidrogenación, cuando la totalidad de la TMAH ha sido regenerada.
55 Por lo tanto, se necesita una mayor relación molar de agua/TMAH para minimizar la descomposición de TMAH al comienzo de la reacción de acoplamiento y durante la hidrogenación.

Ejemplo 8

60 Este ejemplo demuestra el efecto sobre la hidrogenación de diversas impurezas que resultan de la descomposición de TMAH. El producto de reacción de acoplamiento, según se preparó en el Ejemplo 1, se "anuló" respectivamente con metanol (al 0,9% en peso), formaldehído (al 0,9% en peso), ácido fórmico (al 1,8% en peso) o carbonato de TMA (al 3,8% en peso) y se hidrogenó. La absorción de catalizador era de 0,17 átomos mg de Pd por mol de compuestos nitro/nitroso. Los tiempos de reacción en la Tabla 3 muestran un gran efecto negativo de la adición de formaldehído sobre la actividad de hidrogenación, indicando que el formaldehído es un veneno de catalizador. Esto ilustra que la descomposición de TMAH debe mantenerse en un mínimo mediante la operación de acuerdo con este procedimiento.

ES 2 207 218 T3

TABLA 3

Anulación de impurezas	(% en peso)	Tiempo de reacción (min)
Ninguna	-	33
Metanol	0,9	32
Formaldehído	0,9	>> 60 ^(*)
Ácido fórmico	1,8	54
Carbonato de TMA	3,8	37

^(*) la tasa de hidrogenación inicial era sólo de 4% del Ejemplo 1

Ejemplo 9A

Este ejemplo ilustra que la absorción de catalizador de reciente aportación se puede reducir mediante un tratamiento previo de la alimentación de hidrogenación con un catalizador de reciclaje de baja actividad. La reacción de acoplamiento del Ejemplo 1 se repitió utilizando una solución acuosa de TMAH al 25% en peso y anilina "contaminada con 4-ADPA", ambas obtenidas después de un gran número de ensayos de reciclaje completos. La mezcla de reacción de acoplamiento se diluyó hasta una relación molar de agua/TMAH de ~ 9 y luego se hidrogenó a 90°C y a una presión de hidrógeno de 8 bara utilizando Pd al 3%/C (% basado en el peso seco de metal más carbono) como catalizador. Basado en un estudio del tiempo de reacción frente a la absorción de catalizador de reciente aportación con esta mezcla de reacción de acoplamiento, sería necesaria una absorción de catalizador de 0,63 átomos mg de Pd por mol de compuestos nitro/nitroso para obtener un tiempo de hidrogenación de 82 minutos. Mediante comparación con el Ejemplo 3B, esta mezcla de reacción de acoplamiento tenía un nivel relativamente alto de venenos de catalizador. Una nueva muestra de la misma mezcla de reacción de acoplamiento se trató previamente durante 15 minutos a 90°C bajo una presión de hidrógeno de 8 bara con aproximadamente 1% en peso de una torta de filtración húmeda de catalizador de Pd/C (~ 25% en peso de sólidos) con una baja actividad residual, que se obtuvo después de un gran número de ensayos de reciclaje completos. A pesar de que existió una cierta absorción de hidrógeno, la actividad inicial era sólo de 2-4% de la observada en el Ejemplo 1. Este catalizador se separó por filtración, se añadió catalizador de reciente aportación y la mezcla de reacción tratada se hidrogenó a las mismas condiciones que antes. Con una menor absorción de catalizador de 0,28 átomos mg de Pd por mol de compuestos nitro/nitroso, el tiempo de reacción era de nuevo de 82 minutos. Se puede esperar que se obtuviera una mejora incluso mayor mediante tratamiento previo con catalizador de reciclaje de una actividad residual mayor.

Ejemplo 9B

Este ejemplo ilustra el efecto beneficioso de utilizar catalizador de reciente aportación junto con una masa de catalizador de reciclaje que tiene una baja actividad residual. La mezcla de reacción de acoplamiento y catalizador de reciclaje eran los mismos que los utilizados en el Ejemplo 9A. Las mezclas de reacción de acoplamiento se diluyeron hasta una relación molar de agua/TMAH de aproximadamente 9 y luego se hidrogenaron a 90°C y una presión de hidrógeno de 8 bara utilizando dos relaciones diferentes de absorción de catalizador de Pd al 3%/C de reciente aportación a masa de catalizador de Pd/C de reciclaje. El catalizador de reciclaje estaba en forma de una torta de filtración húmeda, que se estimó que contenía 25% en peso de sólidos. El contenido real en sólidos no pudo determinarse con seguridad debido a los compuestos orgánicos absorbidos sobre el catalizador de reciclaje. La primera tanda de hidrogenación, con una absorción de catalizador de reciente aportación de 0,29 átomos mg de Pd/mol de compuestos nitro/nitroso y una relación en peso de sólidos de catalizador de reciclaje a sólidos de catalizador de reciente aportación de aproximadamente 2,5 tenía un tiempo de hidrogenación de 96 minutos. Basado en el estudio anterior del tiempo de reacción frente a la absorción de catalizador con la misma mezcla de reacción de acoplamiento, sería necesaria una absorción de catalizador de reciente aportación de aproximadamente 0,59 átomos mg de Pd/mol de compuestos nitro/nitroso sin ningún catalizador de reciclaje para obtener el mismo tiempo de hidrogenación de 96 minutos. La segunda tanda de hidrogenación, con una menor absorción de catalizador de reciente aportación de 0,115 átomos mg de Pd/mol de compuestos nitro/nitroso y una mayor relación en peso de sólidos de catalizador de reciclaje a sólidos de catalizador de reciente aportación de aproximadamente 18, tenía un tiempo de hidrogenación más corto de 57 minutos. En este caso, sería necesaria una absorción de catalizador de reciente aportación de aproximadamente 0,74 átomos mg de Pd/mol de compuestos nitro/nitroso sin catalizador de reciclaje para obtener el mismo tiempo de hidrogenación de 57 minutos.

Estos resultados se consiguieron con una masa de catalizador de reciclaje de muy baja actividad residual, según se evidencia por la baja actividad inicial de 2-4% cuando se utilizó únicamente catalizador de reciclaje, y una mezcla de reacción de acoplamiento con un nivel de venenos de catalizador relativamente elevado. Se puede esperar que se alcancen buenos resultados incluso a relaciones en peso menores cuando una masa de catalizador de reciclaje de mayor actividad residual se utilice con mezclas de reacción de acoplamiento que contienen bajos niveles de venenos de catalizador.

ES 2 207 218 T3

Ejemplo 10

Este ejemplo ilustra la eficacia de diversos catalizadores para la hidrogenación de material de reacción de acoplamiento preparado de acuerdo con la invención. Una reacción de acoplamiento se preparó en un reactor a escala piloto de 250 l con todos los materiales brutos de reciente aportación, siguiendo el proceso típico anterior. La relación molar de agua/TMAH disminuyó de 4,7 al comienzo hasta 1,6 al final de la reacción. Porciones de la masa de reacción de acoplamiento se hidrogenaron siguiendo el proceso típico de la invención, con diversos catalizadores. La relación molar de agua/TMAH era de 9,4 en el reactor de hidrogenación para los ejemplos de acuerdo con la invención, valor que se encuentra justo por debajo del límite inferior de agua/TMAH ~ 10 que se reivindica en el documento US 5.739.403.

Los resultados en la Tabla 4 indican que se pueden utilizar eficazmente diversos catalizadores para la hidrogenación de material de reacción de acoplamiento preparado de acuerdo con la invención. La comparación con el documento US 5.739.403 muestra claramente la ventaja de realizar las reacciones de acoplamiento e hidrogenación con relaciones molares de agua/TMAH mantenidas por encima de los mínimos de acuerdo con esta invención. Además, las absorciones de catalizador muy superiores y los tiempos de reacción de hidrogenación se consiguieron con menos agua que la especificada en el documento US 5.739.403. Esto indica que la cantidad de agua no es el parámetro más importante para un buen comportamiento de hidrogenación (según se reivindica en el documento US 5.739.403), sino más bien un control adecuado de las relaciones molares de agua/base para las reacciones de acoplamiento e hidrogenación de acuerdo con esta invención.

Tipo de catalizador	Absorción de catalizador átomos mg de metal/mol	Tiempo de reacción minutos
Pd al 3%/C	0,154	31
Pd al 5%/C	0,154	20
Pt al 1%/C	0,084	12
Pt al 5%/C	0,084	13
Rh al 5%/C	0,159	25
Ejemplo 1 de U.S. 5.739.403 (no de acuerdo con esta invención)		
Pt al 5%/C	1,21	240

Ejemplo 11

Este ejemplo ilustra el efecto de la relación molar de agua/TMAH en la tanda de hidrogenación sobre la actividad del catalizador de reciclaje. Se llevaron a cabo diez reacciones de acoplamiento de laboratorio de acuerdo con el proceso típico de esta invención, y se mezclaron. El contenido final en agua de la mezcla era una relación molar de agua/TMAH = 1,5. Porciones de la mezcla se diluyeron con diversas cantidades de agua y luego se hidrogenaron a 85-90°C y una presión de hidrógeno de aproximadamente 8 bara. El primer ciclo en cada nivel de agua se llevó a cabo con catalizador de Pd al 3%/C de reciente aportación a una carga de aproximadamente 0,19 átomos mg de Pd/mol de compuesto nitro/nitroso. Los ciclos 2 y 3 utilizaron catalizador reciclado de la tanda previa.

La Tabla 5 muestra que por encima de una relación molar de agua/TMAH de 5, el incremento de la cantidad de agua no tenía ningún efecto significativo sobre el tiempo de reacción para los primeros ciclos con catalizador de reciente aportación. Sin embargo, cuando el catalizador se recicló, existió un claro efecto de la relación molar de agua/TMAH sobre el tiempo de reacción. Esto demuestra que al incrementar el nivel de agua se incrementó la retención de la actividad por parte del catalizador cuando éste se recicló, de modo que el agua redujo el impacto sobre el catalizador de venenos generados en el proceso. Por lo tanto, la adición de agua reducirá la absorción de catalizador de reciente aportación (con o sin el uso de catalizador de reciclaje) que se necesita para producir un tiempo de hidrogenación constante. Esto indica adicionalmente que con las reacciones de acoplamiento e hidrogenación llevadas a cabo de acuerdo con esta invención se pueden obtener buenas conversiones de hidrogenación y tiempos de retención con relaciones de agua/TMAH bastante por debajo de 10 (que es el límite inferior del intervalo reivindicado por el documento US 5.739.403).

Además, el documento US 5.739.403 demuestra un largo tiempo de reacción de 4 horas con una gran absorción de catalizador de reciente aportación de aproximadamente 1,21 átomos mg de Pt/mol de compuesto nitro/nitroso a todos los niveles de agua dentro del intervalo reivindicado en el documento US 5.739.403. Un tiempo de reacción largo de este tipo con una elevada absorción de catalizador demuestra que el producto de reacción de acoplamiento del documento US 5.739.403 contenía significativamente más venenos de catalizador que el producto de reacción de acoplamiento preparado de acuerdo con esta invención. Finalmente, los resultados del ciclo 1 en la Tabla 5 indican

ES 2 207 218 T3

que con una absorción de catalizador tan elevada como en el documento US 5.739.403, el producto de reacción de acoplamiento preparado de acuerdo con esta invención sería hidrogenado por completo en el espacio de 4 horas a relaciones molares de agua/TMAH bastante por debajo de 4,7 e incluso a una relación molar de agua/TMAH de 4.

5

TABLA 5

10

Relación molar de agua/TMAH							
Nº de ciclos	Tiempo minutos	1,5	4,7	6,2	7,8	11,0	14,1
Conversión de compuestos nitro/nitroso (%)							
1	25	24,8	76,5	98,7	100,0	> 98	97,6
2	85	< 11,0	20,6	53,1	63,9	88,0	94,5
3	135	13,5	13,2	28,9	36,5	61,1	72,5

15

20

Ejemplo 12

25

Este ejemplo ilustra adicionalmente el efecto del agua en la tanda de hidrogenación sobre la actividad del catalizador de reciclaje. Se prepararon tres tandas de reacción de acoplamiento de acuerdo con el proceso típico en un reactor de laboratorio de 22 l a una presión de ~ 27 mbara. Las relaciones molares utilizadas eran anilina/nitrobenzeno = 4,8-6,0 y TMAH/nitrobenzeno = 1,05, finalizando la reacción a una relación de agua/TMAH = 1,2-1,5. Las hidrogenaciones se realizaron a 80°C y a aproximadamente 17,7 bara con una cantidad variable de agua en la tanda. El catalizador se recicló diez veces a cada nivel de agua, añadiéndose catalizador de reciente aportación según fuese necesario para lograr un tiempo de reacción razonablemente consistente. Con el fin de ajustar las variaciones que inevitablemente se producían para el tiempo de reacción, el uso de catalizador se expresa como átomos mg totales de Pd utilizados por moles totales de compuestos nitro/nitroso reducidos por hora a lo largo de las once series de las tandas.

30

35

40

Los resultados de la Tabla 6 demuestran que el tiempo de reacción en el ciclo 1 (y por lo tanto la actividad inicial del catalizador) no se vio afectado por la cantidad de agua en la tanda, mientras que el uso de catalizador disminuyó con una cantidad creciente de agua añadida. Por lo tanto, la retención de la actividad por el catalizador de reciclaje mejoró añadiendo más agua. Es especialmente significativo que a pesar del nivel de agua más bajo también la absorción inicial más baja de catalizador de reciente aportación seguía existiendo suficiente actividad de catalizador durante un tiempo de reacción de hidrogenación normal, ya que el material de la reacción de acoplamiento se preparó de acuerdo con esta invención. Como en otros ejemplos, estos tiempos de la reacción del ciclo 1 contrastan grandemente con los resultados reseñados en el documento US 5.739.403 con catalizador de reciente aportación, es decir un tiempo de reacción de 4 horas con 1,21 átomos mg de Pt por mol de compuestos nitro/nitroso.

TABLA 6

45

Relación molar en la tanda de hidrogenación	Absorción de catalizador reciente del ciclo 1	Tiempo de reacción del ciclo 1	Uso de catalizador después de 11 ciclos
Agua/TMAH	átomos mg Pd/mol	minutos	átomos mg Pd/mol/h
11,1	0,32	42	0,076
15,6	0,49	41	0,048
22,5	0,49	44	0,039

50

55

Ejemplo 13

60

Este ejemplo demuestra el efecto beneficioso sobre la actividad del catalizador reciclado de lavar el catalizador con agua, después de haber sido separado de la masa de hidrogenación. El material de la reacción de acoplamiento, preparado en un reactor de laboratorio mediante el proceso típico de acuerdo con esta invención, se hidrogenó a 85-90°C y aproximadamente 8 bara con una relación molar de agua/TMAH de aproximadamente 8,7. De esta manera se prepararon tres series de tandas de hidrogenación de tres ciclos cada una, con una absorción de catalizador de reciente aportación de aproximadamente 0,2 átomos mg de Pd/mol de compuestos nitro/nitroso al primer ciclo. El catalizador se recicló para el segundo y tercer ciclos de cada serie, sin adición de catalizador de reciente aportación. Para una serie, el catalizador se lavó con agua desionizada a 60-70°C bajo una presión de aproximadamente 4,5 bara de hidrógeno, una vez entre los ciclos 1 y 2 y otra vez de nuevo entre los ciclos 2 y 3. La relación de lavado era de 500 ml de agua

65

ES 2 207 218 T3

por g de catalizador. El lavado se efectuó añadiendo el agua al autoclave de laboratorio, agitando durante 5 minutos y luego separando por filtración el agua a través del filtro interno. Para las dos series de línea de base, el catalizador se mantuvo en el autoclave bajo una presión de hidrógeno residual entre las tandas.

5 Los resultados en la Tabla 7 demuestran que el lavado con agua proporciona una pequeña mejora en la velocidad de hidrogenación en comparación con los casos de línea base que no tuvieron el lavado con agua. La magnitud de la mejora era ligeramente superior para el tercer ciclo que para el segundo ciclo. Esto ilustra de nuevo la capacidad del agua de separar venenos de catalizador generados en el procedimiento hecho funcionar de acuerdo con la invención. Se puede esperar que el lavado con agua tenga un efecto incluso mayor a relaciones molares de agua/TMAH menores. Como en otros ejemplos, estos tiempos de reacción del ciclo 1 contrastan grandemente con los resultados reseñados en el documento US 5.739.403 con catalizador de reciente aportación, es decir un tiempo de reacción de 4 horas con 1,21 átomos mg de Pt por mol de compuestos nitro/nitroso.

TABLA 7

Relación molar de agua/TMAH = 8,7				
Nº de ciclos	Tiempo minutos	Línea base	Lavado con agua	Línea base
Conversión (%)				
1	37-38	100,0	100,0	100,0
2	90	78,0	91,8	77,1
3	120	58,5	75,4	50,3

Ejemplo 14

Este ejemplo demuestra que al mantener el catalizador en contacto con agua en forma de una suspensión entre tandas es equivalente al lavado con agua con una cantidad relativamente pequeña de agua. El material de la reacción de acoplamiento se preparó en un reactor de planta piloto de 378 litros de acuerdo con el proceso típico a 69-100 mbara. Las relaciones molares eran anilina/nitrobenzeno = 4,8 y TMAH/nitrobenzeno = 1,05. Porciones de la tanda de acoplamiento se hidrogenaron en un reactor de laboratorio a 80°C y a aproximadamente 8,6 bara con una relación molar de agua/TMAH de aproximadamente 15 y un catalizador de Pd al 3%/C. En el centro de una serie de reciclaje del catalizador, se realizó una comparación entre lavar con agua y mantener simplemente la masa de catalizador en contacto con el agua en forma de una suspensión. El lavado se efectuó añadiendo agua al catalizador que permanecía en el autoclave, después de la separación de la tanda previa a través del filtro interno. La suspensión se agitó durante 10-15 minutos a 80°C con una presión de hidrógeno de 14,8 bara y luego el agua se separó a través del filtro. Para el caso para en que el agua se dejó con el catalizador, el agua se añadió al catalizador en el autoclave después de la separación de la tanda previa a través del filtro interno. Después, el agua y el catalizador se mantuvieron bajo una presión de hidrógeno residual hasta el inicio de la siguiente tanda. La cantidad de agua que se dejó con el catalizador se sustrajo de la cantidad de agua normalmente añadida para la hidrogenación, de modo que el agua total en el reactor de hidrogenación era la misma para ambos casos.

Los resultados en la Tabla 8 indican que el lavado con agua y el contacto con la suspensión acuosa tenía un efecto comparable sobre el tiempo de reacción. Antes de este estudio comparativo, la actividad de la masa de catalizador se había estabilizado a tiempos de reacción de 53-57 minutos. El lavado en este punto sin absorción de catalizador de reciente aportación y utilizando 263 ml de agua por g de masa de catalizador proporcionó incrementos en el tiempo de reacción de 4, 7, 5 y 16 minutos a lo largo de cuatro ciclos. En una serie de reciclaje de catalizador equiparable después de la estabilización, dos ciclos sin absorción de catalizador de reciente aportación y sin lavado con agua tenían incrementos en el tiempo de reacción de 5 y 15 minutos. (El mayor incremento para el segundo ciclo sin el lavado frente al segundo ciclo con lavado es una evidencia adicional de una pequeña mejora frente al lavado con agua). Para este ejemplo, se dejó que el tiempo de reacción se incrementara por encima de los tiempos estabilizados con el fin de magnificar cualesquiera efectos, de modo que se pudieran detectar más fácilmente cualesquiera diferencias. Por lo tanto, en este estudio con un menor lavado con agua y menor masa de catalizador activo, se esperó un incremento mayor en el tiempo de reacción. Dado que el incremento era el mismo para el lavado con agua frente a mantener meramente el contacto con agua, los procesos eran equivalentes.

ES 2 207 218 T3

TABLA 8

Descripción de experimento	Masa de catalizador	Agua/catalizador (ml/g)		Tiempo de reacción
		Lavado	Suspensión	Minutos
Caso base	1,76	57	0	89
Efecto suspensión	1,76	0	57	107
Caso base	1,86	54	0	88
Efecto suspensión	1,86	54	0	107

Ejemplo 15

Este ejemplo ilustra que un carbono de carácter ácido, tal como un carbono activado comercialmente disponible, es un co-catalizador eficaz para la hidrogenación de azobenceno en anilina, con un alto rendimiento y un bajo uso de catalizador sin formación de benzidina. También se demuestra la adecuación de anilina recuperada para el reciclaje al reactor de acoplamiento.

Es conocido en la bibliografía que condiciones de carácter altamente básico, tales como las que se encuentran en el reactor de hidrogenación de la etapa (ii), inhiben fuertemente la hidrogenación de azobenceno en anilina (la hidrogenación se detiene en formación de hidrazobenceno). Es también conocido en la bibliografía que la hidrogenación catalítica de hidrazobencenos en aminas requiere condiciones vigorosas (por ejemplo temperatura elevada, y/o presión elevada, y/o elevada absorción de catalizador y/o elevados niveles de ácido). Un estudio a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica con Pd/C, reseñado en Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals, P. N. Rylander, Academic Press, Nueva York, 1967, pág. 493, muestra que una gran cantidad de ácido acético (30 ml por cada 2 g de azobenceno) fomentará la hidrogenación de hidrazobenceno en anilina. La hidrogenación en anilina por parte de Sn/HCl y Zn/HCl es también conocida en la bibliografía. Sin embargo, no se ha reseñado el uso de cantidades catalíticas de ácido para la hidrogenación. Así, se realizó un estudio inicial con mezclas de anilina de calidad reactiva y azobenceno para comparar un carbono de carácter ácido con bajos niveles de ácido acético (1 ml por cada 150 g de azobenceno) y el carbono de carácter ácido saturado con ácido fosfórico (1 ml por cada 40 g de azobenceno). Los tiempos de hidrogenación eran > 60% más largos con ácido acético a 125°C y 24,5 bara frente al carbono de carácter ácido a 125°C y 17,6 bara, y 280% más largos con ácido fosfórico a 125°C y 17,6 bara frente a carbono de carácter ácido a 125°C y 17,6 bara. Sin embargo, los tres ácidos eran capaces de catalizar la reducción de hidrazobenceno en anilina. El superior comportamiento de carbono de carácter ácido es sorprendente, ya que éste se utilizó al nivel más bajo de los tres ácidos sometidos a ensayo. A continuación, el carbono de carácter ácido se evaluó adicionalmente para el procedimiento.

El subproducto azobenceno procedente de la reacción de acoplamiento de la etapa (i) de la planta piloto se separó de la mezcla de reacción de la etapa (ii) mediante destilación, luego se hidrogenó para dar anilina para el reciclaje a la reacción de la etapa (i). La hidrogenación con azobenceno se llevó a cabo en un autoclave Parr de 1 l con un filtro de metal sinterizado interno para permitir la separación de la tanda acabada, al tiempo que mantenía el catalizador en el autoclave para la siguiente tanda. Para comenzar, 200,6 g de la corriente con contenido en azobenceno, que comprendía 51-58% de azobenceno, se cargó al autoclave con 199,8 g de disolvente anilina. Después se cargaron en el autoclave 1,0 g de catalizador de Pd al 3%/C (0,315% en peso de acidez ligada; 0,006% en peso de acidez libre) y 3,0 g de co-catalizador de carbono de carácter ácido (0,55% en peso de acidez ligada; 0,02% en peso de acidez libre). El autoclave sellado y agitado se calentó hasta 175°C y luego se alimentó hidrógeno hasta que el caudal de hidrógeno a 17,6 bara indicaba que se había completado la reacción. El análisis demostró que después de 43 minutos no permanecía nada de azobenceno ni hidrazobenceno. La reacción se repitió 23 veces utilizando el catalizador y co-catalizador que permanecía en el autoclave después de separar la tanda por purgado a través del filtro de metal sinterizado interno. Hubo una adición de 0,1 g de catalizador y de 0,3 g de co-catalizador en el ciclo 14. Los análisis demostraron que la conversión de azobenceno en anilina para todas las tandas era > 98,5%, no permaneciendo esencialmente nada de hidrazobenceno. Los tiempos de reacción superaron los 60 minutos en únicamente 4 tandas, siendo el tiempo más largo de 67 minutos.

Las masas de reacción combinadas y filtradas se destilaron para recuperar más de 90% del azobenceno en forma de anilina. El residuo procedente de la destilación se analizó mediante CG/MS y no se encontró nada de benzidina. La anilina recuperada de estas destilaciones de laboratorio se utilizó para dos reacciones de acoplamiento de laboratorio sin nada de anilina de reciente aportación ni ninguna otra fuente de anilina de reciclaje. La selectividad del nitrobenzoceno (94,4% y 95,3%) era equiparable a las reacciones de laboratorio con toda la anilina de reciente aportación.

ES 2 207 218 T3

Ejemplo 16

Este ejemplo ilustra que la cantidad de anilina utilizada como disolvente para la hidrogenación de azobenceno no es crítica, ya que se obtienen buenos resultados incluso sin ningún disolvente. Las hidrogenaciones se llevaron a cabo según se describe en el Ejemplo 11, utilizando el mismo catalizador y co-catalizador de carbono de carácter ácido. La relación de carga p/p de anilina a destilado que contenía azobenceno se varió de 0,0 a 1,0. Los resultados en la Tabla 9 no indican ningún efecto significativo del tiempo de reacción debido a la cantidad de anilina cargada.

TABLA 9

Relación de carga anilina/destilado	Tiempo de reacción minutos
0,0	33
0,25	36
0,5	46
0,75	44
1,0	45
1,0	30

Ejemplo 17

Este ejemplo ilustra que el soporte de carbono de carácter ácido con catalizador de hidrogenación puede ser un co-catalizador efectivo para la hidrogenación de azobenceno, el cual está contenido en el destilado del procedimiento, en anilina. Por lo tanto, con el soporte de catalizador correcto no es necesario añadir un co-catalizador de carbono de carácter ácido separado.

Las hidrogenaciones se llevaron a cabo mediante un proceso similar al descrito en el Ejemplo 15, a 180°C con una presión de hidrógeno de 7,9 bara. Las cargas eran de 400 g de componentes orgánicos totales y de 1,0 g de un catalizador de Pd al 3%/C (0,373% en peso de acidez ligada; 0,005% en peso de acidez libre). No hubo ninguna adición por separado de un co-catalizador de carbono de carácter ácido. La carga consistía en 270 g de un destilado de planta piloto que contenía azobenceno, 50 g de azobenceno adicional y 80 g de anilina. Se añadió el azobenceno extra, de modo que el azobenceno total en la mezcla de reacción de partida reflejara el nivel esperado para una planta comercial. Se realizaron una serie de once tandas, con diez reciclajes de catalizador. El tiempo de reacción para los dos primeros ciclos era de 25 minutos con una conversión del 98,3% de azobenceno. Para los restantes nueve ciclos, el tiempo de reacción varió de 34 a 49 minutos y la conversión de azobenceno varió de 97,3 a 98,9%. Estos resultados son equiparables a los reseñados en el Ejemplo 11, lo que indica que el soporte de carbono del catalizador era por sí mismo suficiente como un co-catalizador de carbono de carácter ácido.

Ejemplo 18

Este ejemplo demuestra que otros catalizadores son efectivos para la hidrogenación de azobenceno en anilina. Se llevó a cabo un corto estudio de reciclaje de catalizador con 1 g de un catalizador de Rh al 5%/C y 3 g de carbono de carácter ácido (0,283% en peso de acidez ligada y 0,003% en peso de acidez libre). Esto se llevó a cabo sin adiciones de catalizador o co-catalizador de reciente aportación. La mezcla de reacción consistía en 200 g de un destilado de la planta piloto con contenido en azobenceno, 140 g de anilina y 60 g de azobenceno o hidrazobenceno. Los tiempos de hidrogenación para los ciclos 4 y 5 a 175°C y 7,9 bara eran de 40 minutos cada uno, lo que es equiparable a los tiempos de hidrogenación de 35 y 44 minutos para los ciclos 4 y 5 con catalizador de Pd al 3%/C a 175°C y 18,6 bara para el estudio reseñado en el Ejemplo 15. Esto indica que Rh/C sería un catalizador aceptable para la hidrogenación de azobenceno de este procedimiento de la invención. Otros catalizadores (tal como Pt/C) no han sido específicamente sometidos a ensayo, pero se puede esperar que también sean aceptables. En la bibliografía se reseña que Pt/C es similar a Pd/C para la hidrogenación de azobenceno, aunque no se reseñan las condiciones de reacción.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar una 4-aminodifenilamina opcionalmente sustituida, que comprende:

- 5 (i) hacer reaccionar una anilina opcionalmente sustituida y un nitrobenzono opcionalmente sustituido en presencia de agua y una base, al tiempo que se controla la cantidad de agua en relación con la base con el fin de asegurar una relación molar de agua a la base cargada en el intervalo de no menor que 4:1 al inicio de la reacción de acoplamiento y no menor que 0,6:1 al término de la reacción de acoplamiento, para producir 4-nitrodifenilamina y/o 4-nitrosodifenilamina opcionalmente sustituidas y/o sus sales;
- 10 (ii) hidrogenar el producto de reacción de la etapa (i) en presencia de un catalizador de hidrogenación y agua añadida con el fin de asegurar una relación molar de agua total a base de al menos 4:1 al término de la hidrogenación;
- 15 (iii) separar el catalizador de hidrogenación de la mezcla de reacción;
- (iv) obtener una fase acuosa y una fase orgánica a partir de la mezcla de reacción, separar la fase orgánica de la fase acuosa y aislar la 4-aminodifenilamina opcionalmente sustituida a partir de la fase orgánica; y
- 20 (v) volver a utilizar la fase acuosa procedente de la etapa (iv) que contiene la base de reciclaje en la etapa (i).

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la relación molar de anilina a nitrobenzono es 1:1 a 10:1.

25 3. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que la relación molar de base a nitrobenzono es de 0,7:1 a 4:1.

4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que se añade nitrobenzono opcionalmente sustituido a una mezcla de anilina opcionalmente sustituida, agua y una base en la etapa (i), y el tiempo transcurrido desde el comienzo de la adición de nitrobenzono al final de la reacción en la etapa (i) no excede de 3,5 horas.

30 5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que 4-aminodifenilamina opcionalmente sustituida, introducida como una impureza en la reacción de la etapa (i) con una base y/o anilina reciclada para formar una mezcla de reacción de la etapa (i), se mantiene a un nivel menor que una relación molar de 4-aminodifenilamina opcionalmente sustituida a nitrobenzono opcionalmente sustituido de 0,05.

35 6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el catalizador de hidrogenación es un catalizador de metal noble soportado, y la cantidad de nuevo metal noble cargada, sin reciclaje del catalizador, está en el intervalo de 0,01 a 0,75 átomos miligramo por mol de 4-nitrodifenilamina y/o 4-nitrosodifenilamina opcionalmente sustituida y/o sus sales.

40 7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el catalizador de hidrogenación comprende platino sobre carbono, paladio sobre carbono o rodio sobre carbono.

45 8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el catalizador de hidrogenación se recicla y se vuelve a utilizar en una subsiguiente hidrogenación de la etapa (ii) con catalizador de reciente aportación añadido según sea necesario.

9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la relación en peso del catalizador de reciclaje a catalizador de reciente aportación introducido en la reacción de la etapa (ii) es 1 o mayor.

50 10. El procedimiento de la reivindicación 8 ó 9, en el que el catalizador de hidrogenación es un catalizador de metal noble soportado, y la cantidad de catalizador de reciente aportación añadida a la masa de catalizador reciclada es tal que por cada mol de 4-nitrodifenilamina y/o nitrosodifenilamina opcionalmente sustituida y/o sus sales están presentes 0,0 a 0,4 átomos miligramo de nuevo metal.

55 11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el catalizador, después de su separación de la mezcla de reacción de hidrogenación, se lava con agua, y el catalizador lavado se vuelve a utilizar en una subsiguiente hidrogenación de la etapa (ii).

60 12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que se utiliza un exceso molar de anilina opcionalmente sustituida, y el exceso de anilina opcionalmente sustituida se recupera de la fase orgánica y se vuelve a utilizar para formar una subsiguiente mezcla de reacción de la etapa (i).

65 13. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que el subproducto que comprende azobenceno y/o azoxibenceno se separa de la fase orgánica procedente de la etapa (iv), y se hidrogena catalíticamente para formar anilina, y dicha anilina se vuelve a utilizar para formar una subsiguiente mezcla de reacción de la etapa (i).

ES 2 207 218 T3

14. Un procedimiento para preparar derivados alquilados de 4-aminodifenilaminas opcionalmente sustituidos, en el que se hace reaccionar una anilina opcionalmente sustituida y un nitrobenzono opcionalmente sustituido, y el producto de reacción se hidrogena subsiguientemente de acuerdo con el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, después de lo cual la 4-aminodifenilamina opcionalmente sustituida, así obtenida, se alquila por reducción para formar un derivado alquilado de dicha 4-aminodifenilamina opcionalmente sustituida.

15. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que dicha base es un hidróxido de tetraalquilamonio.

16. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la alimentación a la etapa (ii) se trata previamente con catalizador de hidrogenación utilizado poniendo en contacto dicha alimentación con dicho catalizador bajo hidrógeno a una temperatura de 50°C a 150°C y una presión de hidrógeno de 1 a 25 barg.

17. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el tiempo de hidrogenación es menor que 4 horas.

18. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el catalizador, después de su separación de la mezcla de reacción de hidrogenación, se mantiene en forma de una suspensión en agua antes de ser utilizado de nuevo en una subsiguiente hidrogenación de la etapa (ii).

19. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que anilina y nitrobenzono se utilizan en la etapa (i) y azobenceno y/o azoxibenceno se destilan de la fase orgánica procedente de la etapa (iv) y se hacen pasar a un reactor separado en el que se hidrogenan en presencia de un catalizador y un co-catalizador neutro, de ácido débil o de base débil para formar anilina.

20. El procedimiento de la reivindicación 19, en el que dicho co-catalizador comprende un ácido orgánico débil procedente del grupo que comprende ácido acético, ácido esteárico, ácido octanoico o un carbono de carácter ácido.

21. El procedimiento de la reivindicación 20, en el que dicho carbono de carácter ácido tiene acidez ligada.

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.
