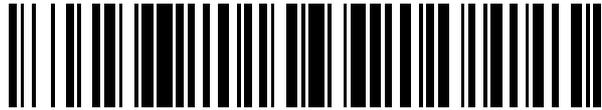


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 952**

51 Int. Cl.:

**C07D 295/084** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2011 E 11844252 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2646424**

54 Título: **Procesos para la preparación de enaminas**

30 Prioridad:

**03.12.2010 US 419277 P**

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

**03.11.2015**

73 Titular/es:

**DOW AGROSCIENCES LLC (100.0%)  
9330 Zionsville Road  
Indianapolis, IN 46268, US**

72 Inventor/es:

**BLAND, DOUGLAS C.;  
TOYZAN, TODD WILLIAM;  
LENG, RONALD B. y  
MCCONNELL, JAMES R.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 549 952 T3**

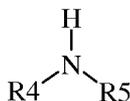
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).



En general, la invención es un proceso que comprende:

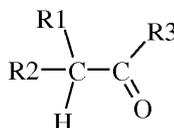
(A) poner en contacto una primera mezcla con una segunda mezcla en una zona de reacción,

(1) en la que dicha primera mezcla comprende una amina que tiene la siguiente fórmula



5 en la que cada R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente a partir de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxilalquil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquil C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, alquilaminoalquil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, aril, y heteroaril, o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tomados junto con N representa un anillo saturado o insaturado de 5- o 6-miembros, y

(2) en la que dicha segunda mezcla comprende un disolvente no polar de alto punto de ebullición y un carbonilo (es decir, un aldehído o una cetona) que tiene la siguiente fórmula



10

(a) en la que cada R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente a partir de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxilalquil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquil C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, alquilaminoalquil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, aril, y heteroaril, cada uno de los cuales se sustituye independientemente con uno o más S-R<sub>6</sub> en la que cada R<sub>6</sub> se selecciona independientemente a partir de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxilalquil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquil C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, alquilaminoalquil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, aril, y heteroaril, y

15 (b) en la que R<sub>3</sub> se selecciona de H, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxilalquil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquil C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, alquilaminoalquil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, aril, y heteroaril;

(B) reaccionar en dicha zona de reacción amina y dicho carbonilo para producir una enamina y H<sub>2</sub>O, en la que dicha reacción se lleva a cabo bajo condiciones de destilación que comprenden

(1) una presión de aproximadamente 100 Pascales (Pa) a aproximadamente 120.000 Pa, y

20 (2) una temperatura por debajo aproximadamente, pero preferiblemente por debajo, de la temperatura de descomposición termal de dicha enamina durante dicha reacción; y

(C) eliminar una fase de vapor de dicha zona de reacción en la que dicha fase de vapor comprende dicho disolvente no polar de alto punto de ebullición y H<sub>2</sub>O,

en la que la proporción entre

25 (la cantidad de la primera mezcla añadida a dicha zona de reacción):

(la cantidad de fase de vapor eliminada de dicha zona de reacción)

es de aproximadamente

(1 parte de la primera mezcla añadida):

(1 parte de fase de vapor eliminada)

30 a aproximadamente:

(1 parte de la primera mezcla añadida):

(20 partes de fase de vapor eliminadas)

35 En general dicho contacto se puede hacer de cualquier modo, sin embargo, es preferente si dicha primera mezcla se pone en contacto con dicha segunda mezcla en dicha zona de reacción de modo que dicha puesta en contacto tiene lugar en o por debajo de la superficie de dicha segunda mezcla.

Aproximadamente se pueden usar cantidades equimolares de dicha amina y dicho carbonilo en el proceso, aunque se pueden emplear excesos de uno u otro. La proporción entre amina y carbonilo puede ser de aproximadamente

0,9 a aproximadamente 1,2, sin embargo, es preferente un ligero exceso molar de amina frente a carbonilo, tal como, por ejemplo, una proporción molar mayor de 1 pero menor de aproximadamente 1,1.

5 La reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente no polar de alto punto de ebullición tales como, disolventes hidrocarbonados, más preferentemente disolventes de hidrocarburos aromáticos, tales como, por ejemplo, benceno, tolueno, o xileno. Actualmente, tolueno es un disolvente preferente.

10 En otra realización de esta invención, dicha reacción se lleva a cabo bajo condiciones de destilación que comprenden una temperatura que mantiene la mayoría, si no todo, de dicho carbonilo, que no ha reaccionado, preferentemente en dicha segunda mezcla y no en dicha fase de vapor. Es preferente mantener el carbonilo en la segunda mezcla de modo que pueda reaccionar con la amina y no formar un azeótropo agua-aldehído. Por ejemplo, si se usa butiraldehído, un intervalo de temperatura deseable sería de aproximadamente 60°C a aproximadamente 80°C alrededor de una atmósfera de presión.

En otra realización de esta invención dicha reacción se lleva a cabo bajo condiciones de destilación que comprenden una presión de aproximadamente 1.000 Pa a aproximadamente 60.000 Pa y una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 80°C.

15 En otra realización de esta invención dicha reacción se lleva a cabo bajo condiciones de destilación que comprenden una presión de aproximadamente 5.000 Pa a aproximadamente 15.000 Pa y una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 65°C. En otra realización de esta invención cuando se produce 1-(3-metilsulfanil-but-1-enil)-pirrolidina es preferente una temperatura por debajo de aproximadamente la temperatura de descomposición termal de 1-(3-metilsulfanil-but-1-enil)-pirrolidina durante dicha reacción.

20 Es preferente en tal proceso que la reacción de condensación se lleve a cabo bajo condiciones azeotrópicas de modo que se pueda eliminar tanta agua como se desee. También es preferente sin se usan desecantes para eliminar agua.

25 En otra realización de esta invención, R1 y R2 son independientemente alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cada uno siendo independientemente sustituido con uno o más S-R6 en la que cada R6 se selecciona independientemente a partir de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

En otra realización de esta invención, R3 es H.

En otra realización de esta invención, en la que R4 y R5 se seleccionan independientemente a partir de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>. En otra realización de esta invención R4 y R5 tomados junto con N representan un anillo saturado o insaturado de 5- o 6-miembros.

30 En otra realización de esta invención, dicha primera mezcla comprende pirrolidina y dicha segunda mezcla comprende 3-metilsulfanil-butiraldehído. En otra realización de la presente invención, dicha enamina es 1-(3-metilsulfanil-but-1-enil)-pirrolidina.

En otra realización de la presente invención, la primera mezcla y segunda mezcla se pueden poner en contacto en la zona de reacción a la vez que son añadidos.

35 En otra realización de la invención, la proporción entre  
(la cantidad de la primera mezcla añadida a dicha zona de reacción):

(la cantidad de fase de vapor eliminada de dicha zona de reacción)

es de aproximadamente

(1 parte de la primera mezcla añadida):

40 (2 partes de fase de vapor eliminada)

a aproximadamente:

(1 parte de la primera mezcla añadida):

(15 partes de fase de vapor eliminadas).

En otra realización de la invención, la proporción entre

45 (la cantidad de la primera mezcla añadida a dicha zona de reacción):

(la cantidad de fase de vapor eliminada de dicha zona de reacción)

es de aproximadamente

(1 parte de la primera mezcla añadida):

(3 partes de fase de vapor eliminada)

a aproximadamente:

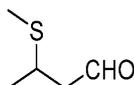
(1 parte de la primera mezcla añadida):

5 (10 partes de fase de vapor eliminadas).

### Ejemplos

Los ejemplos son sólo con propósitos ilustrativos.

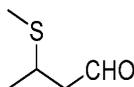
1. Preparación de 3-metiltiobutanal (1) a partir de crotonaldehído



(1)

10 Un matraz de base redonda de tres litros (l) y 3 bocas equipado con agitador magnético, termómetro, bureta adicional, cabeza de destilación, lleno de nitrógeno, y ventilado hacia un filtro de limpieza se cargó con 100 ml de tolueno seguido de 84 g (1,39 moles) de ácido acético glacial seguido de 61 g (0,86 moles) de crotonaldehído. Se usaron otros 100 ml de tolueno como enjuague del disolvente durante la adición de ácido acético y crotonaldehído. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua helada y después se añadieron 500 g (0,906 moles) de una disolución acuosa de sodio metil mercapturo a 12,7% en peso por vía de la bureta adicional durante un periodo de 67 minutos (min). La temperatura de reacción interna se elevó de 2°C a 13°C durante la adición de la disolución de mercapturo, y el pH de la reacción era alrededor de 7 usando papel indicador de pH. El baño de agua helada se eliminó y la reacción se calentó a 50°C durante 10 horas (h). En este momento, el análisis de cromatografía de gases (GC) indicaba aproximadamente -0,8% (área relativa) para el material inicial de crotonaldehído. Después la mezcla de reacción se transfirió a una bureta de separación de 2 l y la mezcla se diluyó con otros 400 ml de tolueno. La capa acuosa del fondo se drenó y se descargó. La capa orgánica que queda se lavó con 300 ml de agua dulce. La capa lavada acuosa del fondo se descargó y la capa orgánica resultante se transfirió de vuelta al recipiente de reacción. La mezcla de reacción después se secó azeotrópicamente en un intervalo de temperatura de 19°C a 22°C y un vacío de -5.300 Pa Hg durante aproximadamente 40 min. El destilado recolectado contenía mayoritariamente tolueno y aproximadamente 0,2% de 3-metiltiobutanal. Después de completar la destilación, los precipitados de reacción que quedaron en la vasija se aislaron para dar 536 g de 3-metiltiobutanal en tolueno como una disolución amarillo claro. El análisis del ensayo de GC de esta mezcla (usando dipropil ftalato como estándar interno) indicó un 17,6% en peso de disolución de 3-metiltiobutanal (1) en tolueno y un 93% en rendimiento en la vasija.

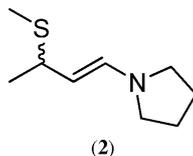
2. Preparación de 3-metiltiobutanal (1) a partir de crotonaldehído



(1)

30 Un matraz de base redonda de 500 ml de tres bocas se cargó secuencialmente con 25,00 g (0,35 moles) de crotonaldehído al 99%, después 28,03 g (0,47 moles) de ácido acético glacial y finalmente 57,26 g (0,62 moles) de tolueno. La mezcla de reacción se agitó mecánicamente y se enfrió en un baño de agua helada. Una vez que la temperatura de reacción interna alcanzó de 2°C, se añadieron continuamente 143,79 g (0,431 moles) de disolución acuosa de sodio metil mercapturo por vía de la bureta adicional durante un periodo de 56 minutos (min) y la temperatura de reacción interna se elevó de 2°C a 10°C durante el tiempo de adición. Se midió el pH de la reacción era alrededor de 7 usando papel indicador de pH. El baño de agua helada se eliminó y la reacción se calentó a 60°C durante 24 horas (h) en este momento la mezcla de reacción se dejó enfriar. Las fases de la mezcla de reacción se separaron. La fase acuosa del fondo (147,95 g) se descargó en el corriente de desecho. La capa orgánica superior (97,6 g) se aisló. El análisis del ensayo de GC de esta mezcla (usando dipropil ftalato como estándar interno) indicó un 37,5% en peso de disolución de 3-metiltiobutanal (1) en tolueno y un 88% en rendimiento en la vasija.

## 3. Preparación de 1-(3-metilsulfanilbut-1-enil)pirrolidina (2)



5 Un matraz de base redonda de 500 ml de tres bocas equipado con una cabeza de destilación fraccionada se cargó con 96,55 g (0,31 moles) de una disolución 3-metilbutanal en tolueno al 37,5% en peso (del ejemplo 2) seguido de 276 g (3,0 moles) adicionales de tolueno nuevo. La mezcla de reacción se calentó a 35°C y el sistema se puso en reflujo total bajo una presión reducida de -9.300- -10.600 Pa. La mezcla se agitó durante 4 minutos a reflujo total y después se recogieron 15,5 g de destilado superior durante un periodo de 22,0 min mientras que la temperatura de la vasija era aproximadamente 39°C. Se recogieron 16,5 g adicionales de destilado superior durante un periodo de 12 min mientras que la temperatura de la vasija era aproximadamente 46°C. Después de recogerse la segunda fracción, se añadió continuamente subsuperficialmente 21,8 g (0,31 moles) de pirrolidina a la mezcla de reacción durante un periodo de 55,0 min. Durante la adición de pirrolidina, se observaron los siguientes intervalos de destilación:

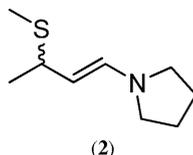
Temperatura de la vasija: 35-47°C

Temperaturas superiores: 30-47°C

15 Presión: aproximadamente -9.300- -10.600 Pa

Al final de la adición de pirrolidina, la línea subsuperficial se enjuagó con aproximadamente 0,86 g de tolueno. La destilación continuó 47 min adicionales tomando muestras de la zona superior. El vacío se liberó purgando el sistema con nitrógeno, y después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se recogió un total de 146,21 g de destilado. Se recogió un total de 186,82 g de precipitados de destilación y se analizó para dar el rendimiento del producto. Un ensayo espectroscópico H NMR de esta mezcla de producto (usando acetato benzilo como un estándar interno y CDCl<sub>3</sub> como disolvente) indicó un 24,6% en peso de disolución de 1-(3-metilsulfanilbut-1-enil)pirrolidina (2) en tolueno y un 87% en rendimiento en la vasija.

## 4. Preparación de 1-(3-metilsulfanilbut-1-enil)pirrolidina (2)



25 Un reactor con camisa de 700 ml de tres bocas equipado con una cabeza de destilación fraccionada se cargó con 17,00 g (0,326 moles) de una disolución 3-metilbutanal en tolueno al 22,7% en peso seguido de 284 g (9,44 moles) de tolueno nuevo. La mezcla de reacción se calentó a 45°C y se colocó bajo presión reducida de -10.600 Pa y después se añadió continuamente subsuperficialmente 24,63 g (0,343 moles) de pirrolidina a la mezcla de reacción durante un periodo de 15,0 min. Durante la adición de pirrolidina, se observaron los siguientes intervalos de destilación:

Temperatura de la vasija: 41-45°C

Temperaturas superiores: 38-40°C

Presión: aproximadamente -10.600 Pa

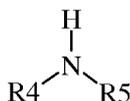
35 Al final de la adición de pirrolidina, la línea subsuperficial se enjuagó con aproximadamente 0,86 g de tolueno. La destilación continuó 28 min adicionales tomando muestras de la zona superior. El vacío se liberó purgando el sistema con nitrógeno, y después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se recogió un total de 248,25 g de destilado. Se recogió un total de 192,70 g de precipitados de destilación y se analizó para dar el rendimiento del producto. Un ensayo espectroscópico H NMR de esta mezcla de producto (usando acetato benzilo como un estándar interno y CDCl<sub>3</sub> como disolvente) indicó un 19,3% en peso de disolución de 1-(3-metilsulfanilbut-1-enil)pirrolidina (2) en tolueno y un 86% en rendimiento en la vasija.

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso que comprende:

(A) poner en contacto una primera mezcla con una segunda mezcla en una zona de reacción,

(1) en la que dicha primera mezcla comprende una amina que tiene la siguiente fórmula

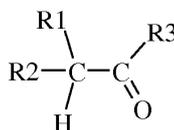


5

en la que cada R4 y R5 se seleccionan independientemente a partir de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquil C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, alquilaminoalquil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, aril, y heteroaril, o R4 y R5 tomados junto con N representa un anillo saturado o insaturado de 5- o 6-miembros, y

10

(2) en la que dicha segunda mezcla comprende un disolvente no polar de alto punto de ebullición y un carbonilo (es decir, un aldehído o una cetona) que tiene la siguiente fórmula



15

(a) en la que cada R1 y R2 se seleccionan independientemente a partir de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquil C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, alquilaminoalquil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, aril, y heteroaril, cada uno de los cuales se sustituye independientemente con uno o más S-R6 en la que cada R6 se selecciona independientemente a partir de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquil C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, alquilaminoalquil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, aril, y heteroaril, y

(b) en la que R3 se selecciona de H, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquil C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, alquilaminoalquil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, aril, y heteroaril;

(B) reaccionar en dicha zona de reacción amina y dicho carbonilo para producir una enamina y H<sub>2</sub>O, en la que dicha reacción se lleva a cabo bajo condiciones de destilación que comprenden

20

(1) una presión de aproximadamente 100 Pascales (Pa) a aproximadamente 120.000 Pa, y

(2) una temperatura por debajo aproximadamente, pero preferiblemente por debajo, de la temperatura de descomposición termal de dicha enamina durante dicha reacción; y

(C) eliminar una fase de vapor de dicha zona de reacción en la que dicha fase de vapor comprende dicho disolvente no polar de alto punto de ebullición y H<sub>2</sub>O,

25

en la que la proporción entre

(la cantidad de la primera mezcla añadida a dicha zona de reacción):

(la cantidad de fase de vapor eliminada de dicha zona de reacción)

es de aproximadamente

(1 parte de la primera mezcla añadida):

30

(1 parte de fase de vapor eliminada)

a aproximadamente:

(1 parte de la primera mezcla añadida):

(20 partes de fase de vapor eliminadas)

35

2. Un proceso según la reivindicación 1, en el que dicha primera mezcla se pone en contacto con dicha segunda mezcla en dicha segunda zona de reacción de modo que dicho contacto tiene lugar en o por debajo de la superficie de dicha segunda mezcla.

3. Un proceso según la reivindicación 1, en el que la proporción molar entre amina y carbonilo, usada durante la reacción es mayor de 1 pero menor de 1,1.
4. Un proceso según la reivindicación 1, en el que el disolvente no polar de alto punto de ebullición es tolueno.
5. Un proceso según la reivindicación 1, en el que dicha reacción se lleva a cabo bajo condiciones de destilación que comprenden una temperatura que mantiene la mayoría, si no todo, de dicho carbonilo, que no ha reaccionado, en dicha segunda mezcla y no en dicha fase de vapor.
6. Un proceso según la reivindicación 1, en el que dicha reacción se lleva a cabo bajo condiciones de destilación que comprenden una presión de aproximadamente 1.000 Pa a aproximadamente 60.000 Pa y a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 80°C, preferentemente una presión de aproximadamente 2.500 Pa a aproximadamente 30.000 Pa y a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 70°C, más preferentemente una presión de aproximadamente 5.000 Pa a aproximadamente 15.000 Pa y a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 65°C.
7. Un proceso según la reivindicación 1, en el que dicha reacción se lleva a cabo bajo condiciones azeotrópicas.
8. Un proceso según la reivindicación 1, en el que R1 y R2 son independientemente alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cada uno siendo independientemente sustituido con uno o más S-R6 en la que cada R6 se selecciona independientemente a partir de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.
9. Un proceso según la reivindicación 1, en el que R3 es H.
10. Un proceso según la reivindicación 1, en el que R4 y R5 se seleccionan independientemente a partir de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>.
11. Un proceso según la reivindicación 1, en el que R4 y R5 tomados junto con N representan un anillo saturado o insaturado de 5- o 6-miembros.
12. Un proceso según la reivindicación 1, en el que la proporción entre  
(la cantidad de la primera mezcla añadida a dicha zona de reacción):  
(la cantidad de fase de vapor eliminada de dicha zona de reacción)  
es de aproximadamente  
(1 parte de la primera mezcla añadida):  
(2 partes de fase de vapor eliminada)  
a aproximadamente:  
(1 parte de la primera mezcla añadida):  
(15 partes de fase de vapor eliminadas).
- En otra realización de la invención, la proporción entre  
(la cantidad de la primera mezcla añadida a dicha zona de reacción):  
(la cantidad de fase de vapor eliminada de dicha zona de reacción)  
es de aproximadamente  
(1 parte de la primera mezcla añadida):  
(3 partes de fase de vapor eliminada)  
a aproximadamente:  
(1 parte de la primera mezcla añadida):  
(10 partes de fase de vapor eliminadas).
13. Un proceso que comprende:  
(A) poner en contacto una primera mezcla con una segunda mezcla en una zona de reacción,

(1) en la que dicha primera mezcla comprende pirrolidina, y

(2) en la que dicha segunda mezcla comprende 3-metilsulfanil-butiraldehído y tolueno;

5 (B) reaccionar en dicha zona de reacción dicha pirrolidina y dicho 3-metilsulfanil-butiraldehído para producir 1-(3-metilsulfanil-but-1-enil)-pirrolidina y H<sub>2</sub>O, en la que dicha reacción se lleva a cabo bajo condiciones de destilación que comprenden

(1) una presión de aproximadamente 5.000 Pa a aproximadamente 15.000 Pa, y

(2) una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 65°C; y

(C) eliminar una fase de vapor que comprende tolueno y H<sub>2</sub>O y esencialmente sin 3-metilsulfanil-butiraldehído,

en la que la proporción entre

10 (la cantidad de primera mezcla añadida): (la cantidad de fase de vapor eliminada)

es de aproximadamente

(1 parte de primera mezcla añadida): (3 partes de fase de vapor eliminada)

a aproximadamente:

(1 parte de primera mezcla añadida): (10 partes de fase de vapor eliminadas)

15