

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 740**

51 Int. Cl.:

**C07D 257/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.01.2014 PCT/US2014/012472**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.07.2014 WO14116654**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2014 E 14743596 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2948435**

54 Título: **Método simple para la preparación de 5-nitrotetrazolatos usando un sistema de flujo**

30 Prioridad:

**22.01.2013 US 201361755167 P**

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

**15.01.2018**

73 Titular/es:

**PACIFIC SCIENTIFIC ENERGETIC MATERIALS  
COMPANY (100.0%)  
7073 West Willis Road  
Chandler AZ 85226, US**

72 Inventor/es:

**BRAGG, JON G.;  
FRONABARGER, JOHN W. y  
WILLIAMS, MICHAEL D.**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 649 740 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

Método simple para la preparación de 5-nitrotetrazolatos usando un sistema de flujo

## Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

## Campo de la invención

- 5 La presente invención se dirige al campo de la síntesis y fabricación de tetrazol sustituido. Más específicamente, la presente invención se dirige a procedimientos para preparar tetrazoles y sales de tetrazolato sustituidos, tales como 5-nitrotetrazolato sódico, utilizando técnicas de flujo y/o de pequeña escala. El uso de la presente técnica da como resultado procedimientos de fabricación menos peligrosos y más eficientes.

## Antecedentes

- 10 El 5-nitrotetrazolato sódico ("NaNT", **6**) ha encontrado aplicación tanto como un material energético independiente y como una sustancia reaccionante o constituyente en una variedad de explosivos y propulsores. Normalmente, el NaNT se sintetiza mediante una reacción de tipo Sandmeyer que implica el desplazamiento de un grupo diazonio por un nucleófilo, en este caso ion nitrito que da como resultado un grupo nitro, en presencia de sales cúpricas. C. Galli, "Substituent Effects on the Sandmeyer reaction. Quantitative Evidence for Rate-determining Electron Transfer" J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, No. 5, 1984, pp. 897-902; Patente de EE.UU. No. 4.093.623. Los químicos de la energía han estado utilizando este método durante varios años para producir NaNT en lotes pequeños.

- 20 Este procedimiento, esquematizado en la Figura 1, implica la adición de una disolución de 5-aminotetrazol, comercialmente disponible ("5-AT," **1**) en ácido nítrico acuoso, a una disolución de sulfato de cobre (II) y nitrito sódico para generar el ion diazonio (**3**) que se somete a sustitución para proporcionar la sal de cobre ácida de 5-nitrotetrazol ("5-NT," **5**) Durante la adición de 5-AT y ácido nítrico, la temperatura de reacción debe controlarse estrictamente a 18°C o por debajo de ésta debido a la inestabilidad térmica del compuesto intermedio de diazonio. La segunda etapa del procedimiento utiliza hidróxido sódico acuoso para convertir la sal de cobre ácida de 5-NT en NaNT y genera óxido de cobre como subproducto.

- 25 Este método es problemático, particularmente durante los procedimientos a mayor escala, debido a las "microdetonaciones" que ocurren si la mezcla de las disoluciones de 5-AT y nitrito sódico no está estrechamente controlada. Estas microdetonaciones pueden estar causadas por humos de óxido de nitrógeno de la disolución de reacción que reaccionan con gotitas de 5-AT en las superficies del reactor para formar 5-diazotetrazol (**4**) que puede detonar espontáneamente en disolución cuando la concentración excede del 1%.

- 30 Estas microdetonaciones pueden ser lo suficientemente fuertes como para romper el vidrio y pueden dar como resultado la liberación de la mezcla de reacción potencialmente explosiva. Se determinó que la inclusión de una pequeña cantidad de CuSO<sub>4</sub> en la disolución de 5-AT antes de la adición a la disolución de CuSO<sub>4</sub>-nitrito fue eficaz para prevenir las microdetonaciones al catalizar la conversión de 5-diazotetrazol, en presencia de nitrito, en 5-NT. Sin embargo, el uso de estas sales cúpricas añade etapas adicionales (y coste y/o tiempo) al procedimiento, lo que da como resultado rendimientos de reacción globales más bajos. Estas operaciones adicionales incluyen dos etapas de filtración manual en las que los operadores están expuestos a cantidades considerables de CuH(5-NT)<sub>3</sub> y NaNT, que ambos son explosivos. Al considerar este proceso, es bastante claro que se necesita un procedimiento alternativo menos peligroso para la producción de NaNT de laboratorio a gran escala.

- 40 A diferencia de los procedimientos descritos en las patentes de EE.UU. Nos. 3.054.800 y 3.111.524, esta invención proporciona un procedimiento de flujo simple y continuo para la síntesis de 5-nitrotetrazolatos a partir de 5-AT y que lo convierte directamente, a través de una reacción de Sandmeyer a temperatura moderadamente alta, en una sal de 5-nitrotetrazolato sin el uso de cobre.

- 45 La patente de EE.UU. No. 7.253.288 de R.N. Renz, M.D. Williams y J.W. Fronabarger, también describe un método alternativo para producir NaNT utilizando tecnología de microrreactor, que no usa cobre para estabilizar el compuesto intermedio de tetrazol diazonio e implica la reacción directa de 5-AT/ácido nítrico con nitrito sódico a temperatura ambiente y en un régimen de flujo continuo. A diferencia de un proceso por lotes, este procedimiento genera solo cantidades muy pequeñas de los compuestos intermedios de reacción inestables en un medio diluido, y posteriormente se consumen mediante sustitución como parte del proceso de flujo. Este procedimiento proporciona un método seguro para la preparación de 5-nitrotetrazolatos, ya que solo se generan cantidades pequeñas de los compuestos intermedios por unidad de tiempo y no es posible la acumulación, pero requiere mucho tiempo y un sistema de microrreactor adecuado optimizado para la producción de 5 NT para el proceso de flujo.

- 55 Los métodos para la preparación de sales de 5-nitrotetrazolato descritos anteriormente pueden ser prohibitivos en términos de tiempo y seguridad para el proceso por lotes o para poseer un sistema de microrreactor apropiado optimizado para la producción de 5 NT para el proceso de flujo. Existe la necesidad de mejorar la eficiencia y la seguridad del procedimiento químico proporcionando un método para la preparación de sales de 5-nitrotetrazolato, específicamente NaNT, rápidamente a partir de 5-AT y utilizando un método en el que todos los compuestos intermedios inestables se consumen inmediata y completamente.

### Compendio de la invención

La invención es como se establece en las reivindicaciones adjuntas. Las expresiones "invención", "la invención", "esta invención" y "la presente invención" usadas en esta patente pretenden referirse ampliamente a todos los temas de esta patente y las reivindicaciones de patente más adelante. Los enunciados que contienen estas expresiones deben entenderse que no limitan el tema descrito en esta memoria o que limitan el significado o el alcance de las reivindicaciones de patente más adelante. Las realizaciones de la invención cubiertas por esta patente se definen mediante las siguientes reivindicaciones, no este compendio. Este compendio es una descripción general de alto nivel de diversos aspectos de la invención e introduce algunos de los conceptos que se describen con más detalle en la sección de Descripción Detallada a continuación. No se pretende que este compendio identifique las características clave o esenciales del tema reivindicado, ni se pretende que se utilice de forma aislada para determinar el alcance del tema reivindicado. El tema debe entenderse por referencia a partes apropiadas de la memoria descriptiva íntegra de esta patente, cualquier o todos los dibujos y cada reivindicación.

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una representación de un método usado para la preparación de NaNT, según algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 2 es un diagrama de flujo de un método usado para la preparación de NaNT, según algunas realizaciones de la presente invención.

La Figura 3 es un diagrama de flujo de un método usado para la preparación de NaNT, según algunas realizaciones de la presente invención.

### 20 Descripción detallada

El tema de las realizaciones de la presente invención se describe en la presente memoria con especificidad para cumplir los requisitos legales, pero esta descripción no pretende necesariamente limitar el alcance de las reivindicaciones. El tema reivindicado puede incorporarse de otras maneras, puede incluir diferentes elementos o etapas, y puede usarse junto con otras tecnologías existentes o futuras. Esta descripción no debe interpretarse como que implica cualquier orden o disposición particular en o entre diversas etapas o elementos, excepto cuando el orden de las etapas individuales o la disposición de los elementos se describe explícitamente.

Según algunas realizaciones, se ha desarrollado un procedimiento que proporciona un simple acceso a NaNT de alta pureza combinando los reactivos a una temperatura elevada. Bajo condiciones apropiadas, la formación y sustitución de diazonio ocurre a una velocidad tan rápida que no hay oportunidad para la acumulación de compuestos intermedios peligrosos.

Una ventaja del presente método es que no se requiere cobre(II) para la estabilización de compuestos intermedios y, por lo tanto, no hay necesidad de aislamiento o separación de subproductos. Además, el procedimiento proporciona una disolución acuosa concentrada de NaNT de alta pureza, que puede utilizarse directamente en reacciones posteriores o enfriarse para inducir la cristalización y aislarse como un producto final.

Según algunas realizaciones de la presente invención, se prepara NaNT utilizando un sistema de flujo continuo 10, tal como las realizaciones ilustradas en las Figuras 2 y 3.

En estas realizaciones, puede prepararse NaNT haciendo reaccionar disoluciones acuosas de 5-AT, un ácido adecuado tal como ácido nítrico, sulfúrico o perclórico, y nitrito sódico en el sistema de flujo continuo 10. Los componentes pueden hacerse reaccionar en condiciones adecuadas para sintetizar NaNT.

En ciertas realizaciones, como se ilustra en las Figuras 2 y 3, los componentes pueden introducirse en el sistema de flujo continuo 10 mezclando agua, 5-AT y un ácido apropiado para formar una primera corriente reaccionante 12, y añadiendo una disolución acuosa de un nitrito apropiado como segunda corriente reaccionante 14. En otras realizaciones, cada sustancia reaccionante puede introducirse por separado en el sistema de flujo continuo 10.

El ácido se puede seleccionar de cualquier ácido o mezcla de ácidos conocidos que, cuando se mezclan con 5-AT y un nitrito, faciliten la sustitución del tetrazol. La mayoría de los ácidos inorgánicos fuertes son adecuados para su uso en la presente invención. Los ejemplos no limitantes incluyen los ácidos nítrico, sulfúrico o perclórico. De forma similar, el nitrito puede seleccionarse de cualquier nitrito o mezcla de nitritos conocidos que, cuando se mezclan con 5-AT y un ácido, faciliten la sustitución del tetrazol. Los ejemplos no limitantes incluyen nitritos de sodio, potasio o litio.

Las sustancias reaccionantes pueden suministrarse al sistema de flujo continuo 10 en cantidades que son suficientes para efectuar la reacción de sustitución deseada para proporcionar un 5-nitrotetrazolato. El nitrito se puede suministrar al sistema de flujo continuo 10 en una cantidad suficiente para reaccionar con el ácido para generar un compuesto intermedio de diazonio a partir de 5-AT y proporcionar suficiente exceso de nitrito para formar 5-nitrotetrazolato. Alternativamente, el nitrito se puede suministrar al sistema 10 de flujo continuo en una relación

molar de al menos dos moles de nitrito por mol de 5-AT. De forma similar, el ácido se puede suministrar al sistema 10 de flujo continuo en una cantidad suficiente para reaccionar con el nitrito para generar un compuesto intermedio de diazonio a partir de 5-AT y proporcionar un 5-nitrotetrazolato. Alternativamente, el ácido puede suministrarse al sistema 10 de flujo continuo en una relación molar de al menos un mol de ácido por mol de 5-AT.

- 5 En ciertas realizaciones, se puede usar una o más bombas 16 para transportar los vapores reaccionantes 12, 14 desde tanques o recipientes de almacenamiento al sistema de flujo continuo 10.

10 Aguas abajo de las bombas 16, las corrientes reaccionantes 12, 14 pueden entrar por separado en una zona calentada 18. Como se ilustra en las Figuras 2 y 3, la zona calentada 18 comprende una o más zonas precalentadas 20, 22, una zona de mezcla 24, y/o una zona de reacción 28. La zona 18 calentada está diseñada de modo que la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura elevada en un intervalo de aproximadamente 50°C a 100°C. Alternativamente, la reacción puede realizarse en la zona calentada 18 con una temperatura elevada en un intervalo de aproximadamente 70°C a 90°C.

15 En ciertas realizaciones, todos los componentes de la zona calentada 18 pueden calentarse mediante una fuente de calor común, tal como un baño de agua común, horno, intercambiador de calor, u otra fuente de calor. En otras realizaciones, se pueden usar diferentes fuentes de calor entre las diversas zonas de precalentamiento 20, 22, zona de mezcla 24 y zona de reacción 28 según sea necesario y/o se desee alcanzar diferentes temperaturas dentro de cada área para optimizar más la reacción dentro del continuo sistema de flujo 10.

20 Por ejemplo, la primera corriente reaccionante 12 pasa a través de la zona de precalentamiento 20 y la segunda corriente reaccionante 14 pasa a través de una zona de precalentamiento 22 antes de combinarse en la zona de mezcla 24. En ciertas realizaciones, las zonas de precalentamiento 20, 22 pueden comprender un par de bobinas de precalentamiento.

25 Una vez que las corrientes reaccionantes 12, 14 han pasado a través de las zonas de precalentamiento 20, 22, las corrientes reaccionantes 12, 14 se introducen en la zona de mezcla 24, en donde las corrientes reaccionantes 12, 14 se mezclan para formar una mezcla reaccionante 26. Según algunas realizaciones, la zona de mezcla 24 puede ser una T de mezcla. Se contempla que la mezcla de las sustancias reaccionantes se puede realizar usando cualquier tipo de dispositivo individual que permita la combinación o mezcla continua de las corrientes reaccionantes 12, 14 que incluyen, pero no están limitadas a, una bomba de transferencia, un mezclador estático, un reactor con deflectores oscilantes, un agitador mecánico y/o un reactor de tanque continuamente agitado. Alternativamente, se contempla que podría usarse una serie de dispositivos de mezcla para introducir las sustancias reaccionantes  
30 gradualmente a través de un colector.

35 La mezcla reaccionante 26 pasa, entonces, de la zona de mezcla 24 a la zona de reacción 28. Según algunas realizaciones, la zona de reacción 28 puede comprender una bobina de reacción de suficiente longitud y volumen para proporcionar un tiempo de retención en la zona calentada 18 hasta que se complete la reacción. Más específicamente, la zona de reacción 28 está configurada para permitir que la reacción continúe dentro de la zona calentada 18 hasta que se consiga un producto con al menos 50% de rendimiento de NaNT.

40 Al mezclar, la combinación de sustancias reaccionantes genera grandes volúmenes de gas como resultado de la sustitución de la especie de diazonio. Como se ilustra en la figura 3, este gas puede liberarse opcionalmente usando un separador de gas/líquido 30 dentro o fuera de la zona calentada 18 o, como se ilustra en la figura 2, puede confinarse en el tubo de flujo hasta que salga del reactor de flujo. Los productos salen, entonces, de la zona calentada 18 y se recogen en un recipiente adecuado.

45 El procedimiento de fabricación representado en las Figuras 2 y 3 se puede realizar, en su totalidad o en parte, en un sistema de flujo microfluídico. Se entiende que el sistema de flujo puede estar compuesto por un tubo de una composición adecuada para contener las sustancias reaccionantes a las temperaturas prescritas. Además, el tubo debe ser de cualquier diámetro que permita caudales y tiempos de retención que proporcionen la conversión rápida de 5-AT en un 5-nitrotetrazolato. De manera similar, se entiende que los dispositivos de bombeo 16 suministrarán las sustancias reaccionantes a un caudal que permite la mezcla continua así como un tiempo de retención del sistema que permite la reacción completa en la zona calentada 18.

50 Se ha descubierto que la aplicación de los procedimientos descritos en la presente memoria logra los objetivos de proporcionar un procedimiento para la preparación rápida de 5-nitrotetrazolatos, específicamente NaNT, que es seguro y más eficiente que los procedimientos convencionales y puede ser adecuado para su uso en operaciones de fabricación a gran escala.

Los expertos en la técnica entenderán que los detalles de los procedimientos proporcionados pueden modificarse, sin apartarse de la invención reivindicada.

### Ejemplos

55 Los siguientes ejemplos demuestran la utilidad de los procedimientos presentes.

## Ejemplo 1

5 Se disolvió 5-AT (88 g, 1,03 moles) en 1 L de ácido nítrico acuoso 1,2 M (73 mL de 16,4 mmoles/mL) - corriente reaccionante 12. Se disolvió nitrito sódico (159 g, 2,3 moles) en 1 L de agua desionizada - corriente reaccionante 14. Las corrientes reaccionantes 12, 14 se bombearon a una velocidad de 3 mL/minuto a través de las columnas de precalentamiento 20, 22 y a la T de mezcla 24. El diámetro del tubo fue 1,93 mm (0,076 pulgadas) (DI). La longitud del tubo desde las bombas 16 a la T de mezcla 24 fue 2,5 pies (0,76 m) y fue 15,24 m (50 pies) después de la T de mezcla 24. Esta configuración proporcionó un tiempo de retención de ~0,37 minutos en la zona calentada 18 y un volumen de mezcla posterior de ~ 44,5 mL. La zona calentada 18 (en este caso, un baño de agua) se mantuvo a 70-72°C durante la operación. El sistema de flujo continuo 10 se dejó alcanzar el equilibrio durante ~22,5 minutos antes de que se obtuviera el producto.

Después de que el producto salió de la zona calentada 18, se dejó enfriar a temperatura ambiente en un matraz erlenmeyer. El análisis (HPLC o FTIR) de la mezcla de reacción indicó 5-nitrotetrazolato sódico con rendimiento >50%.

## Ejemplo 2

15 Se disolvió 5-aminotetrazol monohidrato (121 g, 1,17 moles) en 1 L de ácido sulfúrico acuoso 1,3 M (65 mL de 17,6 mmoles/ml) - corriente reaccionante 12. Se disolvió nitrito sódico (284 g, 4,12 moles) en 1 L de agua desionizada - corriente reaccionante 14. Las corrientes reaccionantes 12, 14 se bombearon a una velocidad de 1 mL/minuto a través de las columnas de precalentamiento 20, 22 y a la T de mezcla 24. El diámetro del tubo fue 1,93 mm (0,076 pulgadas) (DI). La longitud del tubo desde las bombas 16 a la T de mezcla 24 fue 76,2 cm (2,5 pies) y fue 15,24 m (50 pies) después de la T de mezcla 24. Esta configuración proporcionó un tiempo de retención de ~1,11 minutos en la zona calentada 18 y un volumen de mezcla posterior de ~44,5mL. La zona calentada 18 (en este caso, un baño de agua) se mantuvo a 70-72°C durante la operación. El reactor de flujo se dejó que alcanzara el equilibrio durante ~30 minutos antes de la recogida del producto.

25 Después de que el producto salió de la zona calentada 18, se dejó enfriar a temperatura ambiente en un matraz erlenmeyer. El análisis (HPLC o FTIR) de la mezcla de reacción indicó 5-nitrotetrazolato sódico con rendimiento >50%.

Nota: Cuando se utiliza ácido sulfúrico, se requiere sal de nitrito adicional durante la reacción debido a la generación de ácido nitrosilsulfúrico, parte del cual puede perderse como NOx.

30 Son posibles diferentes disposiciones de los componentes representados en los dibujos o descritos anteriormente, así como componentes y etapas no mostrados o descritos. De manera similar, algunas características y subcombinaciones son útiles y pueden utilizarse sin referencia a otras características y subcombinaciones. Las realizaciones de la invención se han descrito con fines ilustrativos y no restrictivos, y las realizaciones alternativas de la invención serán evidentes para los lectores de esta patente. Por consiguiente, la presente invención no se limita a las realizaciones descritas anteriormente o representadas en los dibujos, y se pueden realizar diversas realizaciones y modificaciones sin apartarse del alcance de las reivindicaciones a continuación.

35

## REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar sales de 5-nitrotetrazolato que comprende hacer reaccionar disoluciones acuosas de 5-aminotetrazol y un ácido como una primera corriente reaccionante (12), y un nitrito como una segunda corriente reaccionante (14) en un sistema de flujo continuo (10) a una temperatura elevada en un intervalo de aproximadamente 50°C a 100°C, caracterizado por que el sistema de flujo continuo comprende una zona calentada (18) que se mantiene a la temperatura elevada, comprendiendo la zona calentada (18) una zona de precalentamiento (20, 22) para cada corriente reaccionante (12, 14), una zona de mezcla (24) que combina la primera corriente reaccionante (12) y la segunda corriente reaccionante (14) en una mezcla reactiva, y una zona de reacción (28) que está configurada para retener la mezcla reaccionante en la zona calentada (18) hasta que se completa la reacción.
2. El método de la reivindicación 1, en donde el ácido comprende ácido nítrico, ácido sulfúrico, o ácido perclórico.
3. El método de la reivindicación 1, en donde el nitrito es nitrito sódico y la zona de reacción retiene la mezcla reaccionante en la zona calentada (18) hasta que se consigue un producto con al menos 50% de rendimiento de NaNT.
4. El método de la reivindicación 1, en donde la temperatura elevada está en un intervalo de aproximadamente 70°C a 90°C.
5. Un sistema de flujo continuo (10) para preparar sales de 5-nitrotetrazolato que comprende:
- una primera corriente reaccionante (12) que comprende 5-aminotetrazol y un ácido, y una segunda corriente reaccionante (14) que comprende un nitrito;
- una zona de mezcla (24) que combina la primera corriente reaccionante (12) y la segunda corriente reaccionante (14) en una mezcla reaccionante; y
- una zona de reacción (28) que está configurada para retener la mezcla reaccionante a una temperatura elevada hasta que la reacción se completa; caracterizado por que cada corriente reaccionante (12, 14) pasa a través de una zona de precalentamiento (20, 22) antes de entrar en la zona de mezcla (24);
- la zona de precalentamiento (20, 22), la zona de mezcla (24) y la zona de reacción (28) se mantienen a la temperatura elevada en un intervalo de aproximadamente 50°C a 100°C.
6. El sistema de flujo continuo de la reivindicación 5, en donde el ácido comprende ácido nítrico, ácido sulfúrico, o ácido perclórico.
7. El sistema de flujo continuo de la reivindicación 5, en donde la temperatura elevada está en un intervalo de aproximadamente 70°C a 90°C.
8. El sistema de flujo continuo de la reivindicación 5, en donde el nitrito es nitrito sódico y la zona de reacción retiene la mezcla reaccionante hasta que se consigue un producto con al menos 50% de rendimiento de NaNT.

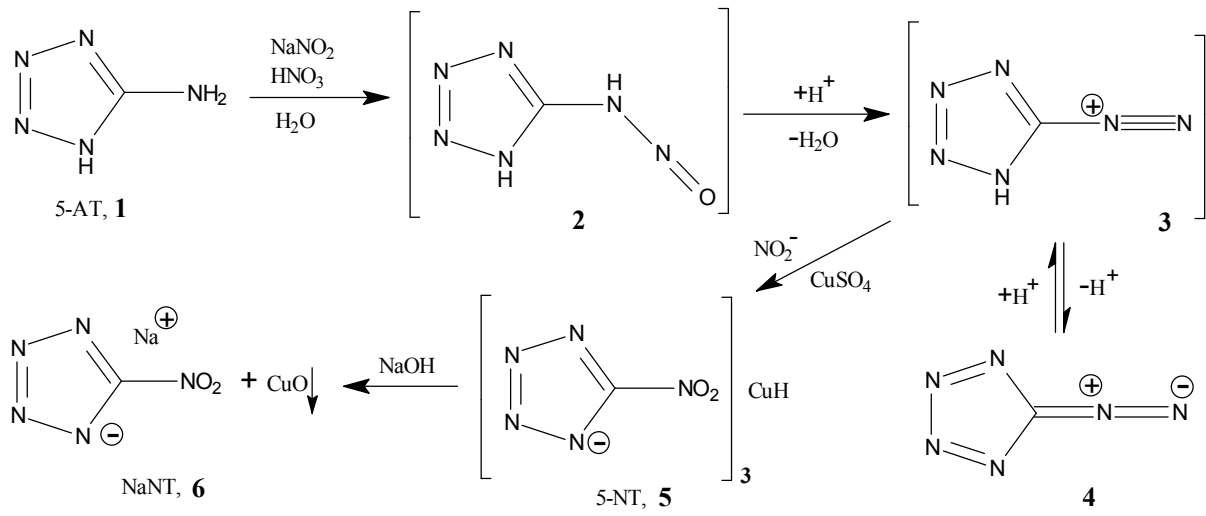


FIG. 1

