

Diss. ETH No. 16053

**Kinetic Study of Hydrogenation Reactions
of Aromatic Nitro Compounds Using
a New Pressure Resistant Reaction
Calorimeter Combined with a FTIR-ATR Device**

A dissertation submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH

for the degree of
Doctor of Technical Sciences

Presented by
FABIO VISENTIN
M.S. Degree in Chemistry
Universita degli studi di Milano
Born August 07, 1975
Citizen of Italy

Accepted on the recommendation of
Prof. Dr. K. Hungerbühler, examiner
Prof. Dr. F. Stoessel, co-examiner
Dr. O. M. Kut, co-examiner

Zurich 2005

ABSTRACT

Reaction calorimetry is used to **identify thermodynamic and kinetic parameters**, which are crucial for design and optimization of chemical processes and safety evaluations. For this purpose, a small scale **Combined Reaction Calorimeter (CRC.v4) fitted with an integrated infrared-attenuated total reflection (IR-ATR) probe** has been developed based on the combined principles of power compensation and heat balance calorimetry. Such a device is of particular importance for new fine-chemistry and pharmaceutical products, where typically only small amounts of test substance are available in early stage of development and time-to-market is crucial.

The new reactor has a sample volume of 25 to 45 ml, uses a metal block as an intermediate thermostat and is applicable to **pressure up to 30 bar**. The **maximum temperature of the reactor is approximately 200 °C**, and the minimum temperature depends only on the cryostat used. Consequently, for the described configuration of CRC.v4 the practical range of working temperatures is between -20 and 200 °C. Batch and semi-batch reactions can be performed.

Isothermal conditions are maintained using the power compensation principle. Peltier elements are implemented with an on-line feedback control to compensate the change of the overall heat transfer through the metal block during the measurement (Patent EP1184649) making time consuming calibration unnecessary. The Hastelloy reactor vessel is easily exchangeable and available with and without the IR-ATR probe.

The performance and the accuracy of the CRC.v4 were demonstrated on the basis of three reaction examples: **the neutralization of NaOH, the hydrolysis of acetic anhydride** and the **acetylation of a substituted benzopyranol**. The results are highly accurate, reproducible and they are in good agreement with the literature data. The findings demonstrate the increased precision of the new calorimeter and highlight the fact that the **equipment can easily deal with fast and highly exothermic reactions under strictly isothermal conditions**.

Moreover three phase reactions under high pressure such as **hydrogenation of nitrobenzene** (one-step reaction) and **hydrogenation of ethyl-4-nitrobenzoate** (two reaction steps with ethyl-4-hydroxylaminobenzoate as intermediate) have been performed. The independent measurements of heat evolution, spectra data and hydrogen uptake, allow finally in a very elegant way to retrieve reaction data and make kinetic modelling from complex reaction systems like in our case the

heterogeneous hydrogenation of aryl-nitro compounds.

SOMMARIO

La calorimetria di reazione è usata principalmente per **identificare parametri cinetici e termodinamici** i quali sono cruciali per la progettazione e lo sviluppo in sicurezza di un processo chimico. Per questo motivo è stato sviluppato un **nuovo calorimetro di reazione (CRC.v4) connesso con uno spettrofotometro ad infrarosso con tecnologia ATR (attenuated total reflection)** basato sulla combinazione dei principi di power compensation and heat balances. Tale strumento è particolarmente importante per la chimica fine come i prodotti farmaceutici, dove sono tipicamente usati piccole quantità di sostanze chimiche e alte rese.

Il nuovo reattore ha un volume di 25-45 ml, usa una giacca di metallo come termostato intermedio ed è **resistente** alla pressione fino a **30 bar**. La temperatura massima al quale può lavorare è **200 °C** e la minima dipende esclusivamente dalla capacità di raffreddamento del criostato. Secondo la configurazione descritta il range di temperatura del CRC.v4 è compresa tra -20 e 200°C.

La **temperatura** del reattura è mantenuta **costante in condizioni isotermitiche** mediante l'utilizzo del principio del power compensation. Sei Peltier elements sono usati inoltre per controllare la temperatura della giacca e compensare il cambio del coefficiente di trasferimento di calore durante la reazione chimica (Brevetto EP1184649) eliminando il bisogno di calibrare lo strumento. Il reattore di Hastelloy è facilmente intercambiabile e disponibile con e senza IR-ATR.

Le prestazioni e la precisione del CRC.v4 sono state dimostrate sulla base di tre esempi di reazione: La **neutralizzazione di NaOH**, l'**idrolisi dell'anidride acetica** e l'**acetilazione di un benzopirano sostituito**. I risultati sono molto accurati, riproducibili e sono in buona accordo con i risultati in letteratura.

Inoltre reazioni eterogenee sotto pressione come l'**idrogenazione del nitrobenzene** (reazione ad uno step) e l'**idrogenazione dell'etil-4-benzoato** (reazione a due steps con ethil-4-hydroxylaminobenzoato come intermedio) sono state effettuate per dimostrare l'elevata precisione del nuovo calorimetro ed evidenziare il fatto che **lo strumento può facilmente lavorare con reazioni altamente esotermiche in condizioni isotermitiche**.

I dati ottenuti delle misure indipendenti dell'evoluzione di calore, della composizione chimica e dell'idrogeno consumato quindi, sono stati utilizzati per elaborare un modello cinetico adeguato che permetta di simulare reazioni di idrogenazione di composti aril-nitro.

ZUSAMMENFASSUNG

Für die Optimierung von neuen chemischen Prozessen und deren sichere Durchführung werden **thermodynamische und kinetische Parameter** benötigt, welche oft mit Hilfe von Reaktionskalorimetern ermittelt werden. In dieser Arbeit wurde ein **kleinvolumiges Reaktionskalorimeter mit einer integrierten IR-ATR-Sonde (CRC.v4)** entwickelt, welche auf der Kombination des Power-Compensation-Prinzips mit einer Wärmeflussbilanz basiert. Ein solches Gerät ist insbesondere in der Pharma- und Feinchemikalienindustrie vom großen Nutzen, da in der Anfangsphase einer neuen Prozessentwicklung geringe Substanzmengen zur Verfügung stehen und die Produkteinführung möglichst rasch erfolgen soll.

Der neue Reaktor hat ein **Arbeitsvolumen von 25 bis 45 ml** und benutzt einen Metallblock als Zwischenthermostat. Die **maximale Arbeitstemperatur beträgt 200 C** und der maximale **Arbeitsdruck 30 bar**. Im vorliegenden Gerät können Reaktionen chargenweise oder halbkontinuierlich durchgeführt werden. Der Reaktor wird durch die Anwendung des Power-Compensation-Prinzips isotherm geregelt. Eine zusätzliche Wärmeflussbilanz mittels Peltierelementen (Patent EP 1184649) ermöglicht die Kompensation von Veränderungen des Wärmedurchgangs an der Reaktorwand während des Experimentes und erlaubt die on-line Messung der Basislinie. Dadurch werden zeitaufwendige Kalibrationen während der Einzelmessungen unnötig. Der aus Hastelloy hergestellte Reaktor ist leicht austauschbar und kann mit oder ohne IR-ATR-Sonde eingesetzt werden.

Das Leistungsvermögen und die Genauigkeit des neuen Gerätes wurde am Beispiel von drei gut untersuchten Testreaktionen (**Neutralisation von Natronlauge, Hydrolyse von Essigsäureanhydrid und Acetylierung eines substituierten Benzopyranols**) demonstriert. Die erzielten Messresultate sind genau, reproduzierbar und in guter Übereinstimmung mit Literaturdaten. Die Ergebnisse belegen die erhöhte Genauigkeit und Einsatzbreite **des neuen Gerätes zur Untersuchung von schnellen und stark exothermen Reaktionen**.

Im neuen Kalorimeter wurden zudem einfache (**Nitrobenzol**) und komplexe (**Ethy-4-Nitrobenzoat**) Hydrierungen als Beispiele für Dreiphasenreaktionen unter erhöhtem Druck durchgeführt. Die gleichzeitigen unabhängigen Messungen von Wärmeproduktion, Wasserstoffverbrauch und chemischer Zusammensetzung (IR-ATR) ermöglichten eine eingehende kinetische Analyse und Modellierung solcher heterogenen Reaktionen.