

P.- 38.944

B 4905

Case C-46-1LH(SDG)

## Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de CLAIROL INCORPORATED

entidad ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en 1290 Avenue of the Americas, Nueva York,  
N.Y., Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 4-FLUORO-3-NITROANI-  
LINA" (Clase Internacional C07c)



Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar 4-fluoro-3-nitroanilina, y más particularmente a un procedimiento para preparar este compuesto a través de la nitración de p-fluoroanilina.

5 Se han hecho numerosos intentos en la literatura para preparar 4-fluoro-3-nitroanilina mediante la nitración de p-fluoroanilina. Sin embargo, éstos han permanecido como curiosidades de laboratorio, a saber debido al bajo rendimiento de los productos que se obtuvieron.

10 Como una consecuencia, ningún procedimiento comercial real para preparar este producto ha sido disponible en el arte anterior.

Se ha encontrado ahora que la p-fluoroanilina puede nitrarse más eficientemente a 4-fluoro-3-nitroanilina, si la nitración se realiza bajo condiciones anhidras. Esto hace al procedimiento un procedimiento comercialmente factible, por lo cual se puede obtener un producto de alta pureza con rendimientos elevados sin recurrir a ningún procedimiento de recuperación elaborado. Se

15 ha encontrado además que el rendimiento de la 4-fluoro-3-nitroanilina puede incrementarse ulteriormente mediante el empleo de ácido clorhídrico diluido, frío, a fin de separarla de los otros componentes del producto de reacción crudo.

25 Es consecuentemente un objeto de la presente invención proveer un procedimiento comercialmente factible para la preparación de 4-fluoro-3-nitroanilina a través de la nitración de p-fluoroanilina.

Es también un objeto de la presente invención proveer un procedimiento del carácter anterior, en el cual

30  
23.7.68



se obtenga el producto deseado con rendimientos elevados y en un estado elevado de pureza con un mínimo de esfuerzo gastado en la recuperación o purificación del producto.

5                   Otros objetos y objetos más detallados de esta invención aparecerán a partir de la siguiente descripción y reivindicaciones.

Holleman, y otros (Rec. Trav. Chem., 1904, 23 - 237) describen un procedimiento para la nitración de p-fluoroanilina, que involucra disolver la p-fluoroanilina en un gran exceso de "H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado", esto es, diez veces el peso de la p-fluoroanilina. A esto se le añade una mezcla de nitración de ácido nítrico, (densidad de 1,5) la cual se disuelve también en un gran exceso de -  
10 "H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado". El "H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado" empleado por Holleman y otros, es ácido sulfúrico concentrado comercial que contiene aproximadamente 6% de agua. Los autores recuperaron un producto que tiene un punto de fusión de 98 °C. Sin embargo, el rendimiento que obtuvieron no se da. Será  
15 aparente, sin embargo, a partir de lo que se discute más adelante, que el rendimiento obtenido por el procedimiento de Holleman y otros fué bajo.

Swarts (Rec. Trav. Chem., 1916, 35, 131) describe un procedimiento que involucra la nitración de p-fluoroanilina en un medio de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, que también contiene agua. Para recuperar el producto en un rendimiento y pureza razonables, Swarts tuvo que recurrir a un sistema de recuperación elaborado. Esto involucró primero extraer cuidadosamente y completa la mezcla de reacción alcalina con éter.  
20 El producto crudo obtenido de la solución etérea se disol-



vió después en agua hirviente y la "resina" se separó. La "resina" se extrajo después tres veces con agua hirviente. Unicamente después de este procedimiento de recuperación elaborado fué Swarts capaz de reportar un -  
5 rendimiento de aproximadamente 60%. Trabajando el licor madre Swarts fué capaz de elevar el rendimiento aproximadamente otro 2%.

Van Hove, en *El. Acad. Bélgica* 5, 1927, 12 811, también describe un procedimiento para nitrar p-  
10 fluoroanilina en presencia de un gran exceso de  $H_2SO_4$ . Similarmente, este procedimiento no utiliza un sistema de nitración anhidro que se refleje en el rendimiento bajo obtenido, a saber, 32%, y él se lamenta de la formación de grandes cantidades de "resina".

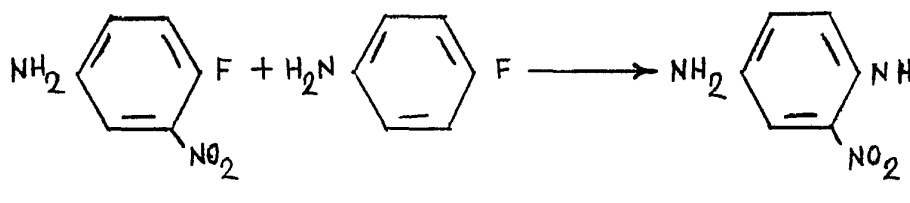
15 Neunhoefffer y otros, *Ann.*, 1957, 610, 143, - reporta un procedimiento que involucra la nitración de p-fluoroanilina empleando el procedimiento de Holleman y otros discutido anteriormente. De conformidad con los autores, ellos obtuvieron un rendimiento de unicamente  
20 10,7%. El procedimiento de esta referencia tampoco es uno que involucra un sistema de nitración anhidro.

La dificultad en la nitración de p-fluoroanilina sin algún dispositivo de protección especial es también comúnmente reconocida. De esta manera, en su folleto "New Product Organic Chemicals Olin, No. SC-3-1063, o-Fluoroanilina y p-Fluoroanilina", Olin Matheson, hace  
25 notar: "La Nitración de la p-fluoroanilina sin proteger el grupo amina da como resultado reacciones de oxidación excesivas con bajos rendimientos de derivados nitro".

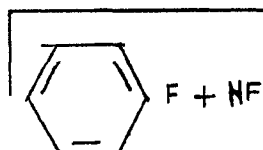


Los bajos rendimientos obtenidos en los procedimientos del arte anterior se deben a la gran cantidad de "resina" que se produjo como un subproducto en la reacción. Esto es indicado a la referencia de Swarts anterior, en donde se redisolvió la 4-fluoro-3-nitroanilina cruda en agua hirviendo para separarla de la cantidad muy substancialmente de "resina" que se formó. El problema es aún más agudamente hecho notar en la referencia de Van Hove (también discutida anteriormente), en donde el autor hace notar que el rendimiento de la nitración de la p-fluoroanilina es bastante malo, y que siempre se forman grandes cantidades de "resina".

El solicitante ha encontrado que la formación de esta "resina" es promovida por la presencia de agua en la mezcla de nitración. Mediante el empleo de un sistema anhidro se reduce dramáticamente la formación de "resina". Se ha determinado que la "resina" formada en los procedimientos de nitración del arte anterior, mencionados anteriormente, es esencialmente 4-fluoro-2-nitro-4-aminodifenilamina. Este compuesto en forma pura aparece como cristales de color café violeta (p.f. 120-122°C., F encontrado 6,54%; Teórico 6,51%). Esto resulta de la reacción entre el producto de reacción y el material de partida que puede describirse por la siguiente ecuación:



23.7.68





Esto tiene lugar sorprendente sin la ayuda de ningún li-  
gador de ácido y aún en el medio de ácido sulfúrico al-  
tamente concentrado.

5 La producción de "resina" se incrementa propor-  
cionalmente con el incremento de agua en la mezcla de -  
nitración. Esto da como resultado una disminución corres-  
pondiente en el producto final deseado.

10 El hecho de que la cantidad de 4-fluoro-3-  
nitroanilina producida en la nitración de p-fluoroanili-  
na con una mezcla de ácido sulfúrico y ácido nítrico es  
una función de la cantidad de agua en la mezcla de ni-  
tración, puede demostrarse con referencia a lo siguien-  
te. Se operaron dos reacciones de nitración de p-fluoroa-  
nilina con un agente de nitración que contiene una mez-  
15 cla de ácido sulfúrico y ácido nítrico, en donde el pro-  
cedimiento para cada reacción fué el mismo, excepto por  
el contenido de agua de la mezcla de nitración. Se em-  
pleó también en cada caso el mismo procedimiento para  
recuperar el producto deseado. El procedimiento total  
20 fué como sigue:

Cada procedimiento involucró disolver p-fluoroanilina  
en ácido sulfúrico y después, durante un periodo de una  
hora, añadir al mismo gota a gota la mezcla de ácido ní-  
trico y ácido sulfúrico. La mezcla se dejó reaccionar  
25 después durante una hora hasta que se completó la reac-  
ción. La temperatura de la reacción de nitración se -  
mantuvo a aproximadamente 0. - 2°C. El producto crudo  
en cada caso se purificó con la misma cantidad relativa  
de agua hirviente, esto es, 100 ml. de agua por ca-  
30 da 3,4 g. de producto crudo.

23.7.68



Antes de la filtración final, los lodos o suspensiones de cristales se dejaron reposar en un refrigerador durante la noche a fin de asegurar una separación de cristales tan completa como sea posible.

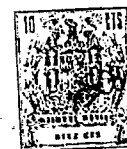
5 El cuadro más adelante da la composición de la mezcla de nitración y los rendimientos del producto final para cada caso.

Operación No.	Mezcla de Reacción de Nitración			% de H <sub>2</sub> O	Rendimiento: % del Teórico	
	p-fluoro anilina.	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	HNO <sub>3</sub>			
10	1	139 g.	2.200 g. (100%)	81,3 g. (100%)	-	61,5
15	2	139 g.	2.200 g. (95,5%)	81,3 g. (100%) en la forma de 91,6 g. de HNO <sub>3</sub> al 88,8%	4,5	46,0

20 A partir de esto se aclarará que la Operación 1, que es representativa de la presente invención, es muy superior a la Operación 2, que contiene agua en la mezcla de reacción.

25 En la determinación de la eficiencia relativa de la reacción para preparar 4-fluoro-3-nitroanilina que involucra nitrar p-fluoroanilina bajo varias condiciones de reacción, es necesario emplear el mismo procedimiento de recuperación de manera que pueda hacerse una regular comparación de los rendimientos del producto. De esta manera, por ejemplo, puede hacerse que una reacción me-

30



nos eficiente parezca tan eficiente como un procedimiento más eficiente mediante el empleo de un procedimiento de recuperación elaborado que sería económicamente prohibitivo. Por otra parte, puede hacerse que una reacción

5 más eficiente no parezca más eficiente que un procedimiento menos eficiente mediante el empleo de un procedimiento de recuperación simplificado, el cual no eliminará todo el producto deseado del producto crudo. Sin embargo, lo último puede justificarse completamente sobre

10 la base de economía, esto es, la reducción en costo debido a que el procedimiento de recuperación simplificado puede exceder en importancia la ventaja de intentar recuperar todo el producto deseado a partir del producto de reacción crudo. Sin embargo, la reacción más eficiente

15 produce más del producto deseado en la mezcla de reacción cruda. Esto permite la selección de un procedimiento de recuperación más simplificado lo cual da como resultado aún una recuperación final de producto bastante puro para hacer al procedimiento económicamente factible.

20                    Esto puede ilustrarse por referencia al procedimiento de Swarts descrito anteriormente cuando se compara con el Ejemplo 1 más adelante de la presente solicitud. El procedimiento de recuperación de Swarts involucra una extracción complicada con éter de la mezcla

25 de reacción cruda, la cual se calienta después para expulsar el éter. El producto crudo se disuelve después en agua y la resina se separa. La resina se extrae tres veces con agua hirviente. La combinación de estos pasos da un rendimiento de 60% del teórico. Este se incrementa en 2% trabajando el licor madre. En contraste con -

30



esto en el Ejemplo 1 más adelante, se obtiene un rendimiento de 62% del teórico recristalizando simplemente la mezcla de reacción cruda una vez en agua hirviente. Este puede aún incrementarse ulteriormente a 77% mediante el simple recurso del Ejemplo 4, esto es, utilizando ácido clorhídrico diluido para separar el producto puro de la "resina" acompañante.

Los rendimientos mejorados ulteriores que acompañan al empleo de ácido clorhídrico en el procedimiento de separación en comparación con el procedimiento de recristalización a partir de agua hirviente, se entiende mejor con referencia a las características de solubilidad de la 4-fluoro-3-nitroanilina. Cien ml. de agua disuelven 0,7-0,9 g. de este compuesto puro a temperatura ambiente, y 3,4 g. a 100%. Como un resultado, por recristalización del producto que se ha disuelto en agua hirviente, permanece en el licor madre después de la filtración y se pierde 20-25%. Además, a la luz de la baja solubilidad de la 4-fluoro-3-nitroanilina en agua hirviente, se necesita un volumen relativamente grande de agua para separar el producto puro de la resina. Consecuentemente, al intentar recuperar el producto puro a partir de estos grandes volúmenes de solución, ocurren también pérdidas significativas de producto. En contraste con esto, según se describirá con más detalle más adelante, la 4-fluoro-3-nitroanilina es mucho más soluble en ácido clorhídrico, de manera que se requieren volúmenes relativamente pequeños de líquido para separar el producto de la "resina". El producto deseado se separa después fácilmente de la solución haciendo alcalina



la misma.

Otro aspecto de la presente invención es el descubrimiento de que es posible nitrar p-fluoroanilina empleando cantidades relativamente pequeñas de ácido sulfúrico en la mezcla de nitración, en comparación con los procedimientos del arte anterior. Estos también obviamente, representa un ahorro substancial. En general, la relación molar de p-fluoroanilina a ácido sulfúrico en la nitración estará en la escala de aproximadamente 1 a 12 á aproximadamente 1 a 5; preferiblemente está relación es de 1 a 6,8.

De manera similar, la presente invención hace posible emplear únicamente un mínimo de exceso de ácido nítrico con respecto a la p-fluoroanilina en la mezcla de reacción de nitración, lo cual también ayuda a la economía del procedimiento. Este ordinariamente estará en la escala de relación molar de aproximadamente 1,0 a 1,10 a aproximadamente 1,0 a 1,03 de fluoroanilina con respecto al ácido nítrico y preferiblemente en la escala de 1,0 a 1,03.

El agente de nitración preferido empleado en al presente invención es ácido nítrico. Sin embargo, pueden emplearse otros agentes de nitración. Estos usualmente tomarán la forma de sales de ácido nítrico y particularmente las sales de metal alcalino. A modo de ilustración de los otros agentes de nitración que son útiles, pueden mencionarse nitrato de potasio o nitrato de sodio.

El procedimiento de la presente invención se realiza más ventajosamente a temperatura relativa-



mente baja. Son en general adecuadas para estos propo-  
tos escalas de temperatura de aproximadamente 0° a 15°C.

5 Sin embargo, se prefiere emplear una temperatura en la  
escala de aproximadamente 3°C a 10°C. Estas bajas tem-  
peraturas de reacción y el bajo contenido de ácido nítrico  
de la mezcla de nitración, sirven además para incrementar  
el rendimiento, disminuyendo a un mínimo el daño del pro-  
ducto mediante oxidación.

10 Otra faceta de la presente invención, según se  
hizo notar anteriormente, es el descubrimiento de que el  
rendimiento de producto deseado, esto es, 4-fluoro-3-ni-  
troanilina, puede mejorarse ulteriormente mediante un -  
procedimiento de recuperación simple y directo. Esto mon-  
ta a mezclar meramente el producto de reacción crudo en  
15 ácido clorhídrico diluido, frío, y filtrar la mezcla. La  
"resina", que es insoluble, permanece atrás, y al hacer  
el filtrado alcalino se separa el producto deseado.

20 Se encontró que la solubilidad de la 4-fluoro-  
3-nitroanilina pura en ácido clorhídrico a temperatura am-  
biente es como sigue:

Concentración de HCl (% en peso)	Gramos de 4-fluoro-3-nitroani- lina disuelta en 100 ml. del ácido
0	0,7 - 0,9
4,15	19,5
8,2	34
12,1	49
15,9	71
19,5	12

25 La disminución o caída súbita de la solubili-  
dad de la 4-fluoro-3-nitroanilina en ácido clorhídrico  
que tiene una concentración por arriba de aproximadamente

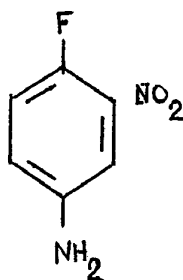


16%, fué inesperada y puso un límite superior en la concentración de ácido que es útil en el presente procedimiento. Las concentraciones de ácido comprendidas entre aproximadamente 3 y 15% podrían emplearse dependiendo del grado de pureza en el cual se desea recuperar el producto. Sin embargo, la solubilidad de la "resina" en ácido clorhídrico, se incrementa marcadamente con la concentración del ácido empleado. Por razones prácticas se ha encontrado que es mejor purificar el producto crudo en ácido clorhídrico al 4-7%, ya que en esta escala la "resina" es aún prácticamente insoluble. Por arriba de esta concentración la "resina" empieza, ligeramente a disolverse y a presentarse en el producto final recuperado impartiendo al mismo un color más oscuro (café anaranjado a café) y a disminuir el punto de fusión.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos ulteriormente de la presente invención. Sin embargo, debe entenderse que la invención no se limita a los mismos.

EJEMPLO 1

Preparación de 4-fluoro-3-nitroanilina





A una solución de 139 g. de p-fluoroanilina en 1.390 g. de  $H_2SO_4$ , 100%, se le añade a 3 - 5°C. una mezcla de - 81,3 g. de  $HNO_3$ , 100%, en 810 g. de  $H_2SO_4$ , 100%. Una hora después de la adición de mezcla se vierte sobre hielo, se neutraliza con amoníaco concentrado y se enfría. El sólido obtenido se filtra, se seca y se recristaliza en 5,1 litros de agua hirviente. El aceite en forma de jarabe "resina" se separa de la capa acuosa. Después de enfriar el último a 10°C., se filtran y se secan cristales de color amarillo-café. Rendimiento: 120 g. (62% del teórico, p.f. 94 a 96°C. (sin corregir).

#### EJEMPLO 2

##### Preparación de 4-fluoro-3-nitroanilina

A una solución de 139 g. de p-fluoroanilina en 834 g. de  $H_2SO_4$ , 100%, se le añade lentamente a 8- 10°C. una mezcla de 81,3 g. de  $HNO_3$ , 100%, en 489 g. de  $H_2SO_4$ , 100%. Una hora después de esta adición, la mezcla se vierte en 800 g. de hielo y la solución resultante se hace alcalina con 2.300 ml. de amoníaco acuoso concentrado. Por enfriamiento a aproximadamente 5°C, el producto crudo de color anaranjado se filtra, se succiona severamente y se agita con 600 ml. de agua y 120 ml. de HCL concentrado a temperatura ambiente. El sólido café oscuro insoluble (resina) se filtra, el filtrado se hace alcalino con 82 g. de carbonato de sodio sólido y el sólido se filtra y se seca al vacío a 60-70°C ó en el aire. Rendimiento: 143 g., de cristales de color anaranjado claro (igual 73% del teórico), p.f. 95 - 96°C.



### EJEMPLO 3

#### Preparación de 4-fluoro-3-nitroanilina:

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2, te  
5 niendo cuidado de disminuir a un mínimo las pérdidas me  
cánicas del producto. El producto crudo, después de se-  
carse que asciende a 174 g. (= 89% del teórico, p.f. 88-  
90 °C.) se molió con 270 ml. de ácido clorhídrico, 15%,  
en un mortero de porcelana. La resina insoluble (negra  
10 después del secado 6,0 g.) se filtró el filtrado se hi-  
zo alcalino con amoníaco acuoso concentrado, el precipi-  
tado cristalino se filtró y se secó en el aire.

Rendimiento: 152,5 g. de cristales de color rojo-café  
(= 78,2% del teórico, p.f. 94-95 °C.)

15 Ya que se empleó HCl diluido relativamente fuerte, se -  
fué en solución una pequeña cantidad de "resina" y de  
esta manera contribuyó a un color más oscuro y a dismi-  
nuir el punto de fusión del producto final.

20

### EJEMPLO 4

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, en  
cada aspecto, excepto que el producto crudo, secado se  
purificó en ácido clorhídrico aproximadamente al 3% (-  
1.400 ml. de agua y 1.110 ml. de ácido clorhídrico apro-  
25 ximadamente 35%). La "resina" se filtró (5,7 g. cuando -  
estuvo seca) y el filtrado se hizo alcalino con  $\text{NH}_4 \text{OH}$ .  
concentrado.

Rendimiento: 149 g. (= 77,0% del teórico), cristales de  
color anaranjado-café, p.f. 95-96 °C.

30  
23.7.68



EJEMPLO 5

A una solución de 69,5 g. de p-fluoroanilina en 1.110 g. de  $H_2SO_4$ , 100% se le añadieron 65,3 g. de nitrato de potasio pulverizado a 8-10°C durante un período de 40 minutos. Después de mantener esto una hora a esta temperatura, la mezcla se vertió en hielo y se procesó - después en una forma similar a aquella del Ejemplo 2. Rendimiento: 73,8 g. de cristales de color amarillo claro (-75,5%), p.f. 94-95°C.

La 4-fluoro-3-nitroanilina hecha de conformidad con la presente invención, es útil en la preparación de nitro-p-fenilendiamina, la última empleándose ampliamente como un colorante para el cabello. Esto se hace mediante la reacción de 4-fluoro-3-nitroanilina con amoníaco. De manera similar, puede hacerse reaccionar 4-fluoro-3-nitroanilina con una variedad de aminas para producir nitro-p-fenilendiaminas substituídas, las cuales son también útiles como colorantes para el cabello.

Aunque la invención se ha descrito con referencia a formas específicas de la misma, se entenderá que - pueden hacerse muchos cambios y modificaciones sin salirse del espíritu de esta invención.

Esta solicitud que corresponde a las presentadas en Estados Unidos de América, el día 2 de Noviembre de 1.967 y 1 de Mayo de 1.968, bajo los números 683.758 y 725.936, respectivamente, se acoge a los beneficios del - artículo 51 del vigente Estatuto sobre la Propiedad Industrial.



- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sea objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años son los siguientes:

5                   1.- Un procedimiento para preparar 4-fluoro-3-nitroanilina, caracterizado por hacer reaccionar p-fluoroanilina con un agente de nitración bajo condiciones anhidras.

10                   2.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el agente de nitración es una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico (ácido mixto).

15                   3.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que la relación molar de p-fluoroanilina a ácido sulfúrico se encuentra en la escala de aproximadamente 1 a 5 a aproximadamente 1 a 12.

20                   4.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que la relación molar de p-fluoroanilina a ácido sulfúrico es de 1,0 a 6,8.

25                   5.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación, 3 caracterizado el hecho de que la relación molar de p-fluoroanilina a ácido nítrico se encuentra en la escala de aproximadamente 1,0 a 1,03 a aproximadamente 1,0 a 1,10.

6.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que la relación molar de p-fluoroanilina a ácido nítrico es de 1,0 a 1,03.

30  
23.7.68



7.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 5 ó 6, caracterizado por el hecho de que la reacción se efectúa a una temperatura en la escala - de aproximadamente 0°C a 15°C.

5                   8.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado por el hecho de que la reacción se efectúa a una temperatura en la escala de aproximadamente 3°C. a 10°C.

10                   9.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado por que incluye el paso de mezclar el producto de reacción crudo de la reivindicación 1 con ácido clorhídrico diluído, frío, a fin de disolver y separar del mismo la 4-fluoro-3-nitroanilina, y después recuperar la 4-fluoro-3-nitroanilina de la citada solución de ácido haciéndola alcalina.

15

10.-Un procedimiento de conformidad con - la reivindicación 9, caracterizado por el hecho de que el ácido clorhídrico diluído tiene una concentración - en la escala de aproximadamente 4-7% en peso.

20

11.- Un procedimiento para preparar 4-fluoro-3-nitroanilina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

25

23.7.68

29



Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sólo de sus caras.

Madrid, 29 Jul 1968

P.A.

Alberto de Fitzinger  
*Alberto*