

35

P.- 38.945

B 4923  
Case C-46-2- LI(SDG)

## Memoria descriptiva

29



29 JUN 1968

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 NITRO-P-FENILENDIAMINAS" (Clase Internacional C07c C09b A61k).



Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nitro-p-fenilendiaminas y a ciertos compuestos novedosos que se relacionan con las mismas. Más particularmente, esta invención se relaciona con ciertas 4-fluoro-3-nitroanilinas (esto es, N-sustituídas e insustituídas); a su empleo en la preparación de nitro-p-fenilendiaminas y a ciertos compuestos novedosos.

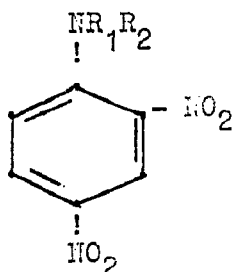
Se ha encontrado que las nitro-p-fenilendiaminas son útiles como colorantes, particularmente en el tñido del cabello humano. Esto se ilustra, entre otras, por referencia a las Patentes de los Estados Unidos 2.750.327; 3.088.978; 3.168.442; 3.088.877; 3.119.867; 3.088.878 y 3.274.249, las cuales describen una variedad de nitro-p-fenilendiaminas y su empleo en el tñido de cabello humano.

En el arte anterior se conoce un número de procedimientos para preparar compuestos de esta serie. Sin embargo, todos dejan algo que desear. Por lo tanto, por ejemplo, se ha propuesto preparar las nitro-p-fenilendiaminas mediante la nitración de ciertas p-fenilendiaminas. Este procedimiento requiere el bloqueo previo de los átomos de H en el N-amino por medio de acetilación, formilación, oxalilación, tosilación o la preparación del uretano antes del paso de nitración. Se requiere además un paso de hidrólisis subsecuente a la reacción de nitración. Este procedimiento, obviamente, es muy complicado y tarda do, y da un rendimiento global bajo, y consecuentemente, no es muy útil desde un punto de vista comercial.

Otro método propuesto utiliza la reducción parcial del compuesto dinitro, esto es,



29



5

En este método, generalmente se forman dos isómeros y, aún cuando predomina un isómero, la separación es difícil y tediosa. Además, (dependiendo del agente de reducción y de las condiciones de reacción) el producto de la reducción completa a menudo también se forma en cierto grado, lo que complica ulteriormente la separación del compuesto deseado.

Los agentes de reducción empleados en este procedimiento han sido muy variados e incluyen sulfuros o polisulfuros de metales alcalinos, hidrosulfito, cloruro estannoso, metales en ácido, hidrógeno en presencia de catalizadores (Pt, Pd, Ni). Recientemente, han sido empleados hidrazina en presencia de un catalizador (Ni, Pd, Pt) y la hidrogenación de transferencia (ciclohexeno en presencia de Pd). Sin embargo, no hay regla general en cuanto a qué grupo nitro se reduce. Con muchas reducciones alcalinas prevalece el compuesto o-amino en la mezcla de reacción; con muchas reducciones catalíticas predomina en medio ácido, el isómero p-amino.

Se ha encontrado ahora inesperadamente que las nitrop-fenilendiaminas de interés pueden prepararse bajo condiciones relativamente moderadas, el rendimiento muy elevado y en un estado elevado de pureza, haciendo reaccionar una 4-fluoro-3-nitroanilina (R-sustituída o insustituída)



da) con la amina desecada o amoníaco.

Es consecuentemente un objeto de la presente invención proveer un procedimiento para preparar nitro-p-fenilendiaminas bajo condiciones moderadas, en un rendimiento elevado y con un grado elevado de pureza, empleando una 4-fluoro-3-nitro-anilina (R-sustituída o no sustituida).

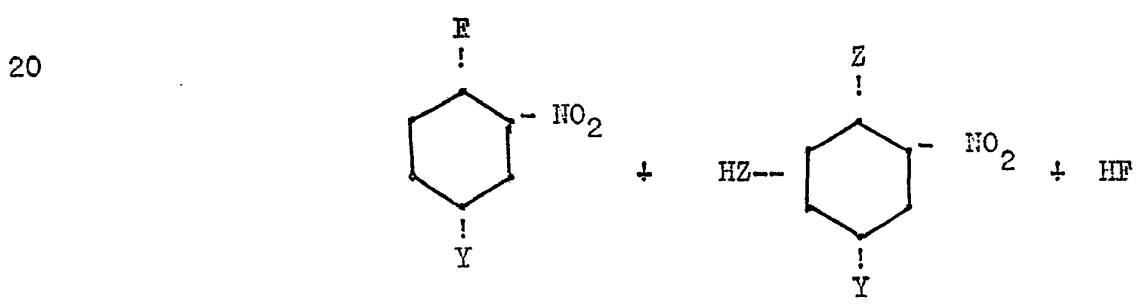
Es un objeto adicional de esta invención proveer 4-fluoro-3-nitroanilinas novedosas que son útiles como materiales de partida en el procedimiento del objeto anterior, y proveer un procedimiento novedoso para preparar las citadas 4-fluoro-3-nitroanilinas.

Es todavía un objeto adicional de esta invención proveer ciertas nitro-p-fenilendiaminas novedosas.

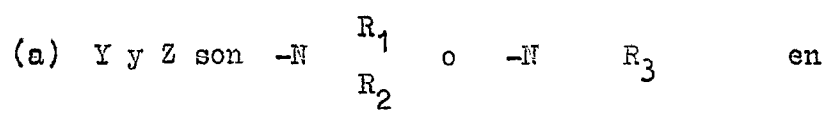
Otros objetos y objetos más detallados serán aparentes a partir de las siguientes descripción y cláusulas.

El procedimiento principal de la presente invención puede describirse por medio de la siguiente ecuación:

(I)



25 en donde HZ es una amina o amoníaco y en donde:



30 donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pudieran ser idénticos o diferentes y representan H, radicales alifáticos monovalentes, arilo, aralquilo, cicloalquilo y R<sub>3</sub> es un radical alifático divalente.



29

Todos los compuestos hechos mediante el procedimiento descrito en la ecuación I anterior son útiles como colorantes, particularmente para el teñido de cabello humano. Además, muchos son adecuados como intermediarios de colorantes, productos farmacéuticos, compuestos orgánicos de preparación o colorantes para propósitos especiales.

Cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  en la ecuación I anterior son un radical alifático monovalente, pueden tomar una variedad de formas. De esta manera, pueden ser un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada; un grupo alquilo monohidroxi o polihidroxi (v. gr, dihidroxi, trihidroxi); o un grupo como -CO-alquilo, -CO-hidroxi alquilo, -COO-alquilo, -CON(alquilo)<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CSNH<sub>2</sub>, -CN, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo o un grupo alquilo sustituido de la forma -alquilen-M-en donde M puede ser -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CO-alquilo, -CO-hidroxi alquilo, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-

alquilo, -SO<sub>2</sub>N, -SO<sub>2</sub>N-(hidroxi alquilo)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-hidroxi alquilo

alquilo, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, -N(alquilo)<sub>2</sub>, -N(alquilo)<sub>3</sub>+ Cl<sup>-</sup>, -(NH-alquilen)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub> o -(NH-alquilen)<sub>n</sub> OH, en donde n es un número de 1 a 3, -NHCO-alquilo, -NHCO-hidroxi alquilo, -NHCO-arilo, -NHCONH<sub>2</sub>, -NHCSNH<sub>2</sub>, -NHCOO-alquilo, -NHCOO-

alquilo, -NHCOO-arilo, -O-alquilo, -O-alquilen-OH, -CH. En la forma preferida de esta invención, la porción alquílica o la porción alquilénica anterior por se o en el radical hidroxi alquilo, contiene de 1 a 6 y preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono.

Típicos entre los radicales alifáticos monovalen-



tes que representan  $R_1$  o  $R_2$  en la ecuación I anterior pueden mencionarse: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, secbutilo, terbutilo, n-amilo, isoamilo, n-hexilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 6 tris-(hidroximetil)metilo; 1,3-dihidroxi-2-metil-2-propilo; 2,3-dihidroxipropilo; 1,3-dihidroxi-2-propilo; 2-dietil-aminoetilo; aminopropilaminopropilo, metoxietilo, etoxietilo, acetamidoetilo, propionamidoetilo, aminoetilo, aminopropilo, glicolaminopropilo, metilsulfonamidoetilo, 10 propilsulfonamidopropilo, ureidopropilo, ureidoetilo, tioureidoetilo, carboetoxiaminoetilo, sulfamoiletilo, (2-hidroxietil-sulfamoil)etilo, dimetilsulfamoiletilo, cianometilo, acetilo, formilo, tosilo, cianoetilo, di-alquil-carbamoilo, carbosimetilo, etc.

15 Cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  en la ecuación I anterior son arilo, ordinariamente serán un radical arilomonocíclico o un radical arilobicíclico que tiene hasta 10 átomos de carbono en el sistema anular. Estos usualmente tomarán la forma de radicales fenilo o naftilo sustituidos e insustituidos. Los radicales arilo-sustituidos pueden contener cualquiera de una variedad de sustituyentes o sus combinaciones. A modo de ilustración, pueden mencionarse los siguientes: alquilo, alquenilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, 20 nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilamino, carboxi, carbamilo, carboalcoxi, ciano, mercapto, alquiltio, etc.

25 Cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  en la ecuación I anterior es un radical aralquilo, será de estructura similar a aquella descrita anteriormente para los radicales arilo, con excepción de que la unión al nitrógeno amino será a través de 30



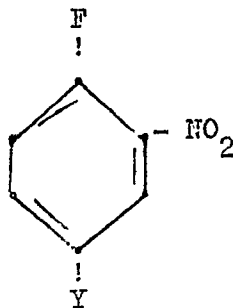
1000

la porción alquílica del radical aralquilo.

$R_3$  en la ecuación I anterior es un radical diva-  
lente, el cual junto con el átomo de N forma una estructu-  
ra anular heterocíclica.  $R_3$  puede ser un radical hidrocar-  
buro o puede ser un radical hidrocarburo ligado con éter  
o ligado con nitrógeno. Ordinariamente, el sistema anular  
que comprende  $R_3$  y N no contendrá más de 6 átomos (y usual-  
mente contendrá 5 ó 6 átomos); y puede ser sustituido o  
insustituido. A modo de ilustración puede mencionarse que  
el grupo -N  $R_3$  puede ser radicales N-pirrolidinilo, N-  
morfolinilo, N-piperazinilo, o N-piperidinilo sustituidos  
o insustituidos, en donde los sustituyentes pueden ser  
alquilo, halógeno, alcoxi, etc.

Cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  anteriormente son cicloalquilo,  
ordinariamente no excederán de 6 átomos de carbono, y usual-  
mente contendrán 5 o 6 átomos de carbono.

El procedimiento principal de la presente inven-  
ción involucra el desplazamiento nucelofílico del átomo de  
flúor por medio de una amina primaria o secundaria o amoníaco  
en el compuesto de la fórmula:



en la cual Y tiene el mismo valor atribuido a la misma ante-  
riormente en relación con la ecuación I, bajo condiciones  
moderadas y con buenos rendimientos. Esto fué en realidad



muy inesperado, ya que el desplazamiento de los otros átomos de halógeno, tales como cloro, bromo o yodo, con aminas se sabe que es muy difícil. Se sabe que la presencia del grupo Y en la posición 1 del anillo bencénico (ver fórmula II) desactiva un cloro, bromo o yodo que pudiera estar presente en la posición 4, de manera que el desplazamiento de estos halógenos por una mina es muy difícil. Por lo tanto, deben emplearse una temperatura bastante elevada y presiones bastante elevadas, y aún después los rendimientos son muy pobres y son acompañados por la formación de resinas y dificultades en los procedimientos de separación. Este efecto de desactivación es conocido en el arte y algunas veces se denomina como el efecto +T. Fue inesperadora que el empleo de los compuestos correspondientes de flúor pudieran facilitar tan grandemente la introducción de un segundo grupo amino en la posición 4.

El procedimiento principal de esta invención involucra condensar la amina o amoniaco y el reactivo de flúor bajo condiciones moderadas. Esto se efectuará a una temperatura de no más de aproximadamente 110°C., y usualmente a la temperatura de reflujo. Además, la reacción ordinariamente no será efectuada a una presión que se encuentre por arriba de 8,4 kg-/cm<sup>2</sup>., y para mayor parte, únicamente a presión atmosférica. El procedimiento procederá en cualquier solvente adecuado, usualmente siendo adecuados agua o alcohol acuoso. El empleo de solventes apróticos dipolares (DMF, DMSO, acetonitrilo) no es necesario, aunque pueden incluirse en algunos casos para acelerar el régimen de reacción.

El método presente de preparación tiene varias



ventajas sobre los procedimientos del arte anterior:

- 5
- (a) se forma únicamente un isómero por desplazamiento de flúor;
  - (b) los rendimientos son muy elevados y en la mayoría de los casos aproximadamente cuantitativos;
  - (c) únicamente son necesarias condiciones moderadas para la reacción;
  - (d) pueden emplearse solventes baratos como el
- 10
- (e) los catalizadores costosos (Pt, Pd), que se emplean en algunos procedimientos del arte anterior, se eliminan. Esto es importante ya que una producción en gran escala, constituyen el detalle principal en el costo del producto;
  - (f) se mejora la pureza del producto; y
  - (g) se simplifica el trabajo de la mezcla de reacción.
- 15

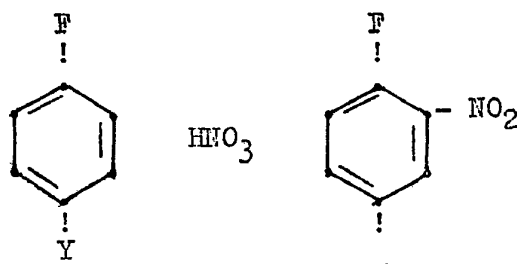
20

Es otro objeto de la presente invención proveer un procedimiento para preparar el producto de flúor intermediario y los compuestos correspondientes que son útiles en el procedimiento principal descrito en la ecuación I anterior. Estos intermediarios tienen la fórmula general II,

25

mostrada anteriormente, y pueden prepararse mediante la nitración de la p-fluorocanilina apropiada (esto es, N-sustituida o insustituida) y pueden describirse generalmente por lo siguiente:

30



5

10

en donde Y tiene el mismo significado atribuido a la misma en relación con la ecuación I anterior, En un método preferido para preparar las 4-fluoro-3-nitroanilinas involucradas en la presente invención, el agente de nitración comprende una mezcla de ácido nítrico y sulfúrico anhidro y la reacción se efectúa a bajas temperaturas (v.gr., 0 - 10°C).

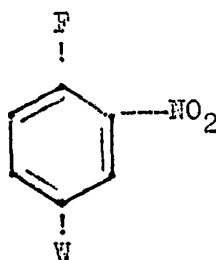
15

20

25

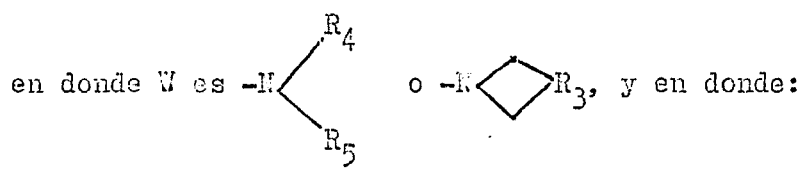
Como un procedimiento alternativo para sintetizar los compuestos substituidos de la fórmula II anterior, se prepara primero 4-fluoro-3-nitroanilina mediante la nitración de p-fluoroanilina. La 4-fluoro-3-nitroanilina así hecha se hace reaccionar después con un agente de alquilación apropiado, v.gr. compuestos de alquilo o hidroxialquilo, óxidos de alquileo, sulfatos de alquilo, y yoduros de alquilo, tosilatos de alquilo, alquilenclorhidrina u otros reactivos apropiados que reemplazarán el H ligado al nitrógeno amínico en la posición 1. En esta forma pueden reemplazarse uno o ambos de los átomos de H del H amínico por el sustituyente R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> descrito anteriormente.

Las nitrofluoroanilinas de la fórmula:



30

20.7.68

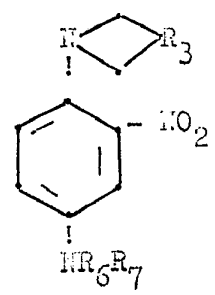


- 5 (a)  $R_4$  y  $R_5$  son idénticos o diferentes y tienen los mismos valores atribuidos anteriormente a  $R_1$  y  $R_2$  en la ecuación I, con la excepción de que sólo uno de ellos puede ser hidrógeno, y
- 10 (b)  $R_3$  es un radical alifático divalente que tiene también los mismos valores atribuidos a  $R_3$  en la ecuación I;

forman un grupo novedoso de compuestos que son intermediarios para la preparación de los colorantes para el cabello deseados de nitro-p-fenilendiamina descritos anteriormente.

15 Es otro aspecto de la presente invención proveer un grupo novedoso de nitro-p-fenilendiaminas, que son asimismo útiles en el tinte del cabello humano. Este grupo se describe por medio de la fórmula:

20



25

- en donde:
- (a)  $R_3$  es un radical alifático divalente que tiene el mismo valor que la  $R_3$  definida anteriormente en relación con la ecuación I; y
- 30 (b)  $R_6$  y  $R_7$  se seleccionan del grupo que consis-



5 te de hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo; por lo menos uno de R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> siendo diferente de hidrógeno. Cuando R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son alquilo o hidroxialquilo, tendrán los valores correspondientes atribuidos a R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> anteriormente en relación con la ecuación I.

10 El procedimiento principal de la presente invención puede emplearse para preparar un número de nitro-p-fenilendiaminas, que se conocen en el arte anterior para teñir cabello. La forma de emplear estos materiales en el teñido del cabello se describe adecuadamente en las patentes de los Estados Unidos citadas anteriormente, y éstas se incorporan en esta especificación a modo de referencia. Los compuestos definidos en la fórmula V anteriormente pueden asimismo incorporarse en composiciones similares de colorantes para el cabello como aquellas descritas en las citadas patentes de los Estados Unidos. Una composición típica en la cual los colorantes de la fórmula V anterior pueden emplearse, se prepara como sigue:

20 Se diluye una mezcla definida más adelante con 5,0 ml. de agua, y el total se calienta a 60°C, durante 1 hora:

25	Colorante	0,25 g
	Etanol	0,35 g
	Etanolamina	4,0 g
	N-metil-N-oleil-aurato de sodio (Igepon T-33)	0,5 g
	Carboximetilcelulosa de sodio	3,0 g

30 Esta mezcla se diluye ulteriormente después con agua a un volumen de 100 ml, y se añade ácido cítrico para



dar un pH de 9,9.

Para teñir el cabello, las composiciones colorantes así obtenidas se vierten sobre cabello gris natural, cabello ondulado con permanente o cabello blanqueado, y se dejan permanecer en contacto con el mismo durante 20 minutos a 30°C. El cabello se enjuaga después en agua clara y se seca en aire.

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 Nitro-p-fenilendiamina

Se hace reaccionar una mezcla de:

15	4-fluoro-3-nitroanilina	35,10 g
	amoníaco acuoso concentrado	202,5 g

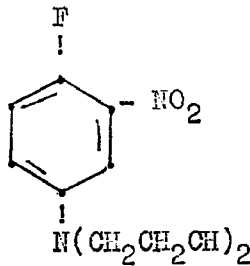
en un autoclave de acero inoxidable en un baño de aceite mantenido a 110°C durante 22 horas. La presión en el autoclave se elevó a aproximadamente 7,7 - 8,4 kg/cm<sup>2</sup>. Por enfriamiento de la mezcla de reacción a 5°C, se obtuvo un lodo espeso de cristales el cual se molió suavemente en un mortero. El lodo se filtró después y se recogió un producto cristalino fino, cuyos cristales fueron en forma de agujas. Esto se lavó escasamente con agua fría hasta que los lavados dieron una reacción neutra. El producto se secó después al vacío a 60°C. Se obtuvieron 30 g de cristales en forma de agujas, de color bronce; punto de fusión 140 - 141°C. Esto es un rendimiento de 87,2% del teórico. Los cromatogramas en papel y en capa delgada mostraron que no estuvo presente en el producto ningún material de parti-

da.



EJEMPLO 2

5



Preparación de 4-Fluoro-3-nitro-N,N-bis(hidroxiethyl)-anilina

10

Se suspenden 78 g de 4-fluoro-3-nitroanilina en 250 ml de agua, y se burbujea una corriente de óxido de etileno a través de la misma a 70 - 80°C, hasta que la amina de partida y el derivado monohidroxiético intermedio han desaparecido. Por enfriamiento a 10°C, se separan cristales de color amarillo claro, los cuales se filtran, se lavan ligeramente con agua y se secan.

15

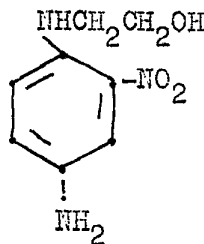
Rendimiento: 112,5 g (= 92,1% del teórico), punto de fusión 109 - 110°C (sin corregir).

20

EJEMPLO 3

Preparación de N<sup>1</sup>-(2-hidroxiethyl)-2-nitro-p-fenilendiamina

25



Se mantiene a reflujo hasta que toda la amina de partida desaparece (aproximadamente 4 - 5 horas) una mezcla de:

30

20.7.68



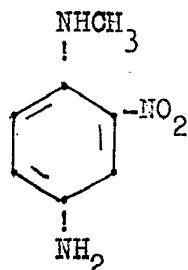
4-fluoro-3-nitroanilina	15,6 g
monoetanolamina	13,5 g
agua	100 ml
carbonato de sodio	5,3 g

5 Por enfriamiento a temperatura ambiente se forma un lodo espeso, el cual se filtra. Se obtiene una torta cristalina la cual se lava con agua y después se seca.

Rendimiento: 15,0 g (=81% del teórico) de cristales de color bronce, punto de fusión 121 - 123°C (sin corregir), cromatográficamente puros (en papel).

#### EJEMPLO 4

#### Preparación de N<sup>1</sup>-metil-2-nitro-p-fenilendiamina



20

(a) A presión normal: Se mantuvieron a 70 - 80°C con adiciones intermitentes de porciones de solución fresca de metilamina hasta que se completó la reacción 7,8 g de 4-fluoro-3-nitroanilina y 40 g de solución acuosa al 40% de metilamina. Se reemplazó el agua evaporada de vez en cuando. Por enfriamiento, se separaron cristales del producto, los cuales se filtraron y secaron.

25

Rendimiento: 7,4 g (=39% del teórico) cristales de color bronce oscuro, punto de fusión = 112,5°C a 113,0°C, cromatográficamente puros.

30



(b) En autoclave: Se mantuvo en un autoclave de acero durante 24 horas a 80 - 90°C y a una presión de 0,8 a 1,96 kg/cm<sup>2</sup>, una mezcla de:

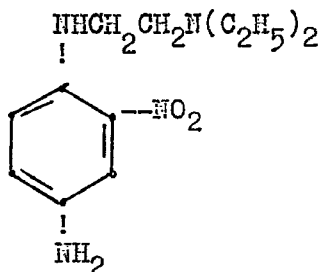
	4-fluoro-3-nitroanilina	32,4 g
5	metilamina, 40%	120,0 g

Después de permitir que se enfriara a temperatura ambiente, se filtró el lodo de cristales; la torta se lavó con agua fría para eliminar una pequeña cantidad de amina y metilamina de partida, y finalmente se secó.

10 Rendimiento: 30,1 g de cristales de color bronce oscuro (=87% del teórico), punto de fusión 109 - 110°C, cromatográficamente puros.

#### EJEMPLO 5

15 Preparación de 2-nitro-4-amino-(2'-diethylaminoetil)anilina



Se mantuvo a reflujo durante varias horas hasta que se hizo reaccionar la mayor parte de la amina aromática una mezcla de:

25	4-fluoro-3-nitroanilina	3,12 g
	N,N-diethyletilendiamina	10,1 g
	etanol, 95%	40 ml
	Agua	10 ml
30	Acetato de sodio	5 g

21.7.68



25

El alcohol se destiló, y se añadió cloruro de sodio para precipitar los cristales de producto, los cuales se recogieron por filtración. Esto recristalizó después en acetato de etilo, y se secó.

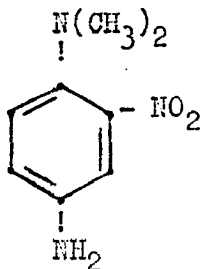
5 Rendimiento: 1,2 g de cristales metálicos oscuros (= 24% del teórico), punto de fusión 127 a 128°C de una pureza aproximada de 95% mediante cromatograma.

10

#### EJEMPLO 6

#### Preparación de 2-nitro-4-amino-N,N-dimetilanilina

15



Se mantuvieron a 55°C durante aproximadamente 3 horas:

20

4-fluoro-3-nitroanilina	3,90 g
solución acuosa al 25% de dimetilamina	67,5 g

25

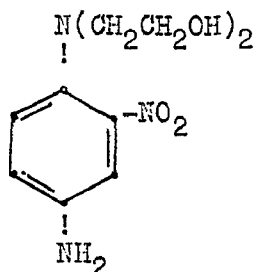
La dimetilamina se preparó después en un baño de vapor, el residuo se extrajo con acetato de etilo, y este extracto se evaporó en el baño de vapor. Se obtuvo un producto oleoso oscuro.

Rendimiento: 3,4 g (= 75% del teórico), jarabe oscuro, prácticamente puro en el cromatograma.

30



EJEMPLO 7



5

Preparación de 2-nitro-4-amino-N,N-bis(hidroxi-etil)-anilina

10

Se mantuvieron a  $-80^\circ\text{C}$  durante 10 horas:

4-fluoro-3-nitroanilina	3,90 g
di-etanolamina	40 g

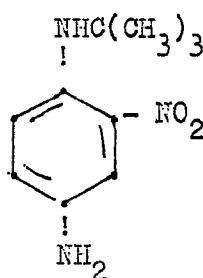
15

Por enfriamiento en un baño helado se separó una capa oleosa, la cual se extrajo con acetato de etilo. El extracto se evaporó en un baño de vapor hasta donde fué posible. Resultó un aceite espeso café (10,4 g), el cual se identificó como una mezcla del producto con di-etanolamina.

EJEMPLO 8

20

Preparación de 2-nitro-4-amino-N-(terbutil)-anilina



25

Se mantuvo a reflujo durante 25 horas una mezcla de:

30

4-fluoro-3-nitroanilina	7,8 g
agua	150 ml



terbutilamina 19,35 g  
 carbonato de sodio 2,65 g

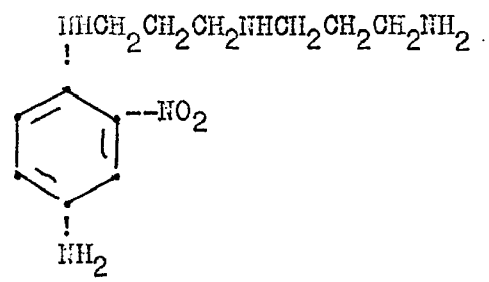
5 Por enfriamiento a 5°C se separó un sólido, el cual se lavó con agua para eliminar cualquier butilamina, y los microcristales que se recuperaron se secaron en un desecador sobre H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Rendimiento: 5,6 g (=53% del teórico) de cristales de color bronce, pequeños, punto de fusión de aproximadamente 85 - 87°C aproximadamente 95% puros mediante cromatografía:

EJEMPLO 9

Preparación de N<sup>1</sup>-[3'-(3"-aminopropilamino)propil]-2-nitro-p-fenilendiamina

15



20

Se mantuvo a reflujo durante 5 horas, una mezcla de 15,5 g de 4-fluoro-3-nitroanilina, 13,7 g de 3,3'-iminobispropilamina, 475 ml de agua y 5,3 g de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se dejó después enfriar a 45°C. Se disolvió en acetona un producto crudo gomoso obtenido. Precipitó un clorhidrato cristalino con HCl concentrado, el cual se secó finalmente en un desecador.

25

Rendimiento: 18,7 g de cristales de color café (= 70,2% del teórico, calculado como diclorhidrato), punto de fusión 225 - 226°C.

30



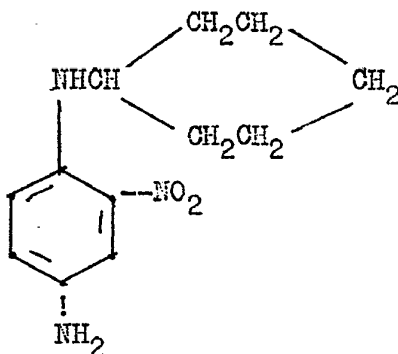
(descomposición por arriba de esta temperatura), pureza aproximada de 97% mediante cromatografía en papel.

5

### EJEMPLO 10

#### Preparación de N<sup>1</sup>-ciclohexil-2-nitro-p-fenilendiamina

10



Se mantuvo a reflujo durante 2,5 horas una mezcla de:

15

4-fluoro-3-nitroanilina	6,24 g
ciclohexilamina	7,92 g
agua	4 ml
isopropanol	17 ml
carbonato de sodio	4,24 g

20

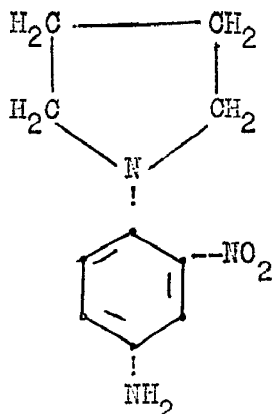
La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró el  $\text{CaCO}_3$  sin reaccionar. El producto se extrajo con cloroformo. Se obtuvieron 2,0 g de un polvo de color oliva oscuro (= 28% del teórico), punto de fusión 64 - 66°C, cromatográficamente puro.

25

### EJEMPLO 11

#### Preparación de 1-(4-amino-2-nitrofenil)pirrolidina

30



5

Se mantuvo a reflujo durante 1,5 horas una mezcla de:

10

4-fluoro-3-nitroanilina	6,24 g
pirrolidina	11,36 g
etanol-agua (1:1)	100 ml

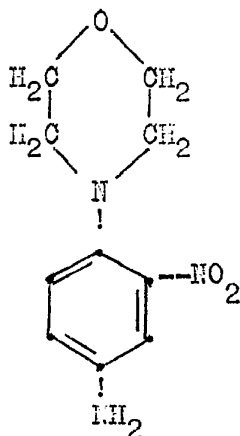
45

A continuación se evaporó etanol, y se aisló un producto crudo mediante enfriamiento de la mezcla (8,0 g % 97% del teórico, punto de fusión 91,5 - 95°C). Por recrystalización en etanol se obtuvieron 5,0 g de cristales metálicos oscuros, punto de fusión 91,5 - 95°C.

20

#### EJEMPLO 12

#### Preparación de N-(4-amino-2-nitrofenil)morfolina



25

30

Se mantuvo a reflujo durante 8 horas, una mezcla



de:

4-fluoro-3-nitroanilina	7,8 g
morfolina	21,8 g
agua	250 ml

5 La mezcla se dejó enfriar, por lo cual se separaron agujas grandes de color anaranjado, las cuales se filtraron y se- caron.

Rendimiento: 10,7 g de cristales de color anaranjado claro (= 96% del teórico), punto de fusión 133 - 135°C cromatográficamente puros.

10

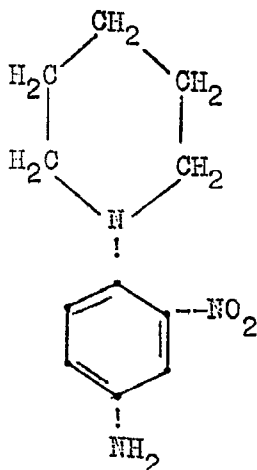
Saunders, J. Chem. Soc, 1955, 3286 (preparados mediante reducción parcial del compuesto dinitro) se reporta un punto de fusión de 133- 135°C.

15

EJEMPLO 13

Preparación de 1-(4-amino-2-nitrofenil)piperidina

20



25

Se mantuvo a reflujo durante 8 horas una mezcla

de:

30

4-fluoro-3-nitroanilina	7,8 g
piperidina	21,0 g



agua

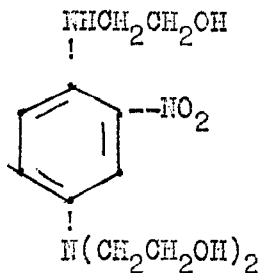
250 ml

La mezcla se dejó enfriar, y se filtraron cristales finos y se secaron.

Rendimiento: 10,5 g de cristales de color violeta oscuro (= 91% del teórico), punto de fusión 114-116°C, Saunders, J, Chem. Soc., 1955, 3279 (preparados mediante reducción parcial del compuesto dinitro) encontrado punto de fusión 116°C (recristalizados en ligroina).

EJEMPLO 14

Preparación de N<sup>1</sup>, N<sup>4</sup>, N<sup>4</sup>-Tris(2-hidroxi-etil)-2-nitro-p-fenilendiamina



Se mantuvo a reflujo durante 1,5 horas, una mezcla de:

4-fluoro-3-nitro-N,N-bis(2-hidroxi-etil)anilina	24,4 g
monoetanolamina	13,5 g
agua	100 ml
carbonato de sodio	5,3 g

A 75°C el color de la mezcla cambió a un color violeta profundo. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, los cristales separados se filtraron, se molieron, se lavaron con 70 ml de agua y se secaron.

Rendimiento: 22,5 g de cristales metálicos oscuros (= 79%



del teórico), punto de fusión 100 - 101°C,  
99% de pureza mediante análisis cromatográfico.

EJEMPLO 15

5 Preparación de N<sup>1</sup>-metil-N<sup>4</sup>, N<sup>4</sup>-bis(2-hidroxietil)-2-nitro-  
p-fenilendiamina



Se calentó uniformemente durante 80 minutos a  
73°C una mezcla de:

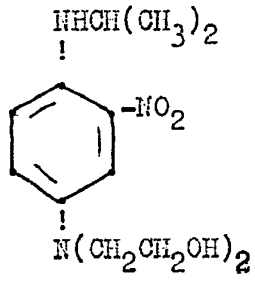
- 15
- |   |        |
|---|--------|
| 4-fluoro-3-nitro-N,N-bis(2-hidroxietil)-anilina | 24,4 g |
| solución acuosa de metilamina al 40%            | 180 g  |

En este momento se completó la reacción. Después de permitir que se enfriara espontáneamente durante la noche y después a 5°C, se obtuvo un lodo espeso de cristales, los cuales se molieron en un mortero y se filtraron. La torta de cristales finos obtenida se lavó con agua a neutralidad y sesecó.

20 Rendimiento: 21,7 g de polvo cristalino de color azul oscuro (= 85% de teórico), punto de fusión 98°C  
25 cromatográficamente puro.

EJEMPLO 16

30 Preparación de N<sup>1</sup>-isopropil-N<sup>4</sup>, N<sup>4</sup>-bis(2-hidroxietil)-2-  
nitro-p-fenilendiamina



5

Se mantuvo a reflujo durante 17 horas una mezcla de:

	4-fluoro-3-nitro-N,N-bis (2-hidroxietil)anilina	24,4 g
10	isopropilamina	13,2 g
	agua	350 ml
	carbonato de sodio	5,3 g

15

Por enfriamiento, se separó una capa oleosa, la cual se extrajo con 250 ml de cloroformo. Esta solución se evaporó hasta que permaneció únicamente un aceite espeso, el cual se disolvió en 100 ml de isopropanol y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Se obtuvieron cristales arenosos de clorhidrato, los cuales se filtraron y secaron en un desecador sobre KOH y parafina.

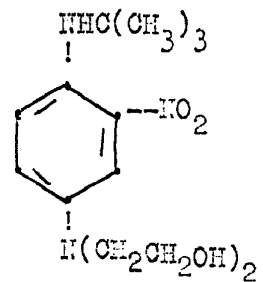
20

Rendimiento: 8,9 g de cristales de color amarillo claro (= 23% del teórico como monoclóhidrato), punto de fusión 187 - 188°C cromatográficamente puros.

EJEMPLO 17

25

Preparación de N<sup>1</sup>-Terbutil-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-bis(2-hidroxietil)-2-nitro-p-fenilendiamina



30



Se mantuvo a reflujo continuamente durante 30 horas, una mezcla de:

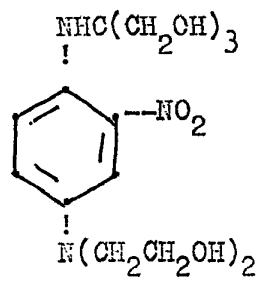
	4-fluoro-3-nitro-N,N-bis (2-hidroxietil)anilina	19,52 g
5	terbutilamina	61,40 g
	agua	300 ml
	carbonato de sodio	4,24 g

La reacción prosiguió hasta un completamiento de 80 - 85%. Por enfriamiento, se separó un aceite pesado oscuro, el cual se lavó con agua, después se extrajo con cloroformo y esta solución se evaporó en el baño de vapor hasta donde fué posible. Resultó un jarabe de color azul oscuro, pegajoso, el cual después de reposar en un plato de porcelana abierto durante aproximadamente una semana a temperatura ambiente, solidificó a un cuerpo cristalino.

Rendimiento: 21,0 g (= 88% del teórico), de una pureza de aproximadamente 85% (mancha violeta en el cromatograma).

EJEMPLO 18

Preparación de N<sup>1</sup>-tris-hidroximetilmetil-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-bis(2-hidroxietil)-2-nitro-p-fenilendiamina



Se mantuvo a reflujo durante 6 horas una mezcla

de:

29



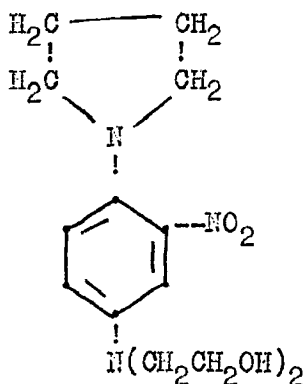
4-fluoro-3-nitro-N,N-bis (2-hidroxietil) anilina	15,9 g
tris-hidroximetilmetilamina	29,8 g
isobutanol	33 ml
agua	6 ml
carbonato de potasio	6,0 g

Después de enfriamiento, se filtró un sólido gomoso y se recristalizó en isopropanol.

Rendimiento: 13,0 g de polvo de color azul oscuro (= 52% del teórico), que contiene aproximadamente 90% de producto puro (mancha violeta en el cromatograma).

#### EJEMPLO 19

Preparación de 1-(4-bis(2-hidroxietil)amino-2-nitrofenil)pirrolidina



Se mantuvo a reflujo durante 2,5 horas una mezcla de:

4-fluoro-3-nitro-N,N-bis(2-hidroxietil) anilina	9,76 g
pirrolidina	8,52 g
etanol-agua (1:1)	100 ml

A continuación se destiló etanol, se añadió algo de cloru-

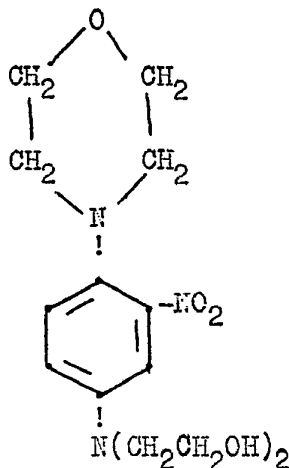


ro de sodio y después de enfriamiento en un refrigerador, se separaron cristales, los cuales se secaron en un desecador.

Rendimiento: 12,0 g de agujas de color púrpura (rendimiento casi cuantitativo), punto de fusión 74 - 76°C, cromatográficamente puras.

#### EJEMPLO 20

Preparación de N-[4-bis(2-hidroxietil)amino-2-nitrofenil] morfolina



Se mantuvo a reflujo durante 8 horas, una mezcla de:

4-fluoro-3-nitro-N,N-bis (2-hidroxietil)anilina	9,76 g
morfolina	17,4 g
agua	150 ml

el total se extrajo con cloroformo y resultó por evaporación en un baño de vapor, un aceite oscuro. Este se sacudió con 50 ml de agua caliente y se decantó el agua. Esta operación se repitió varias veces hasta que se eliminó toda la morfolina. Se obtuvo un aceite café, el cual después de seca-



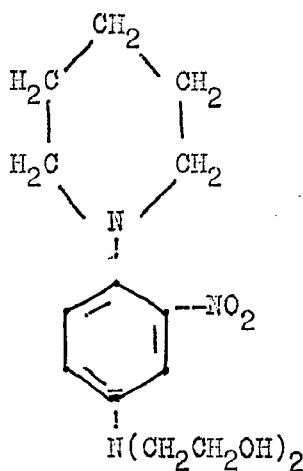
do finalmente solidificó después de reposar varios días.  
 Rendimiento: 4,9 g de un producto microcristalino, de color rojo-café (= 40% del teórico), punto de fusión 66 - 68°C, cromatográficamente puro.

5

EJEMPLO 21

Preparación de 1-(4-bis(2-hidroxietyl)amino-2-nitrofenil) piperidina

10



15

Se mantuvo a reflujo durante 8 horas una mezcla de:

20

4-fluoro-3-nitro-N,N-bis (2-hidroxietyl)anilina	9,76 g
piperidina	16,8 g
agua	150 ml

25

y la capa acuosa se decantó del aceite. La última se agitó con 50 ml de agua caliente, y a continuación se decantó el agua. Esto se repitió varias veces hasta que se eliminó toda la piperadina. Después de secado y reposo, el aceite cristalizó.

30

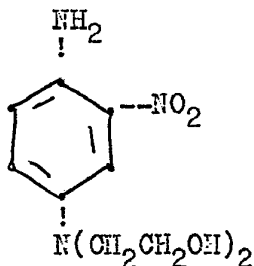
Rendimiento: 10,0 g de cristales de color anaranjado-café (= 81% del teórico), punto de fusión 82 - 83°C



cromatográficamente puros.

#### EJEMPLO 22

Preparación de  $N^4, N^4$ -bis(2-hidroxiethyl)-2-nitro-p-fenilendiamina



Se calentó en un autoclave de acero inoxidable en un baño de aceite de 90°C durante 20 horas, una mezcla de:

4-fluoro-3-nitro-N,N-bis(2-hidroxiethyl)anilina	97,6 g
amoníaco acuoso concentrado	300 g

La presión máxima lograda fué de 4,9 - 5,0 kg/cm<sup>2</sup>. Después de enfriamiento a 5°C, los contenidos consistieron de un lodo espeso de cristales de color café. Después de añadir 40 g de NaCl, sólido, los cristales se filtraron, se lavaron con agua fría y se secaron al vacío a 60°C.

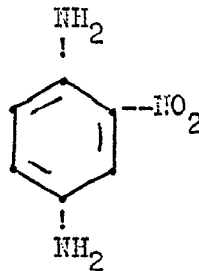
Rendimiento: 85,8 g de cristales metálicos de color café oscuro, punto de fusión 103 - 104°C, que corresponde a 39% del teórico. El cromatograma (en papel y en capa delgada) muestra únicamente huellas del material de partida.

#### EJEMPLO 23

Preparación de nitro-p-fenilendiamina



29



5

Se calentó en un autoclave de acero inoxidable en un baño de aceite de 100°C durante 22 horas, una mezcla de:

	4-fluoro-3-nitroanilina	23,40 g
10	amoníaco acuoso concentrado	135 g

La presión se elevó a 5,97 kg/cm<sup>2</sup>. Después de enfriar a 5°, el lodo espeso de cristales obtenidos se molió en un mortero. Se filtraron agujas finas, se lavaron con agua fría y se secaron al vacío a 60°C.

15

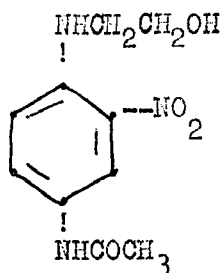
Rendimiento: 19,1 g de agujas metálicas, de color café oscuro, punto de fusión 129 - 130°C, que corresponde a 83% del teórico. El cromatograma (en papel y en capa delgada) muestra que están presentes huellas más grandes de material de partida que para el ejemplo precedente.

20

#### EJEMPLO 24

#### Preparación de 4-N-hidroxiethylamino-3-nitroacetanilida

25



30



Se suspendieron 25 g de 4-fluoro-3-nitroanilina en 250 ml de agua y con buena agitación se añadieron gota a gota 70 ml de anhídrido acético. La mezcla alcanzó una temperatura de 45°C y después se calentó a 90°C para completar la acetilación. Por enfriamiento a aproximadamente 5°C, se formó un lodo espeso de cristales, los cuales se separaron por filtración, se lavaron con agua hasta neutralidad, y se secaron al vacío a 60 - 70°C.

Rendimiento: 30,4 g (=95,7% del teórico) de producto acetilado de punto de fusión de 140 - 142°C.

Se calentó a reflujo (103°C) y se mantuvo ahí durante 15 minutos, una mezcla de 19,8 g de este producto, 13,5 g de monoetanolamina, 100 ml de agua y 5,2 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro. El color de la mezcla cambió rápidamente del color amarillo pálido original al rojo-anaranjado intenso final. Después de enfriar a aproximadamente 5°C, el sólido que se separó se filtró, se lavó con 550 ml de agua a neutralidad y se secó al vacío a 60°C.

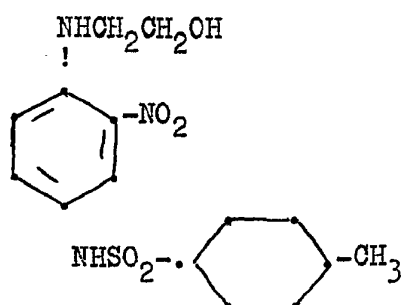
Rendimiento: 22,5 g de agujas finas de color anaranjado intenso (esto es 95% del teórico), punto de fusión 179 - 180°C; el punto de fusión del producto recristalizado (agua fué de 183 - 185°C. Mediante ebullición con NaOH al 10% la sustancia se convirtió a la 4-N-hidroxi-etilamino-3-nitroanilina.

#### EJEMPLO 25

Preparación de 4-n-hidroxi-etilamino-3-nitro-p-toluensulfanilida



29



5

Se mantuvo durante 30 minutos a 76°C una mezcla de:

	4-fluoro-3-nitroanilina	15,6 g
10	piridina	30 ml
	isopropanol	70 ml
	cloruro de p-tosilo	25 g

15

A continuación la solución se vertió sobre una mezcla de 125 ml de agua y 125 ml de hielo, por lo cual se separó primero un producto oleoso, el cual tan pronto solidificó y se recogió en el filtro, se molió finamente en un mortero, se lavó con agua a neutralidad y se secó al vacío a 60-70°C.

20

Rendimiento: 30,9 g de producto tosilado cristalino, de color amarillo pálido, ésto es 100% del teórico, punto de fusión 147 - 148°C.

25

Se calentó a reflujo (103°C) y se mantuvo ahí durante 25 minutos, una mezcla de 15,42 g de este producto, 7,0 g de monoetanolamina, 50 ml de agua y 2,7 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (anhidro). El color cambió de amarillo pálido a café-anaranjado. Después de enfriar a aproximadamente 5°C, el sólido que se separó se filtró, se lavó con 270 ml de agua a neutralidad y se secó a peso constante.

30

Rendimiento: 8,3 g (= 57% del teórico) de polvo anaranjado, punto de fusión 159 - 160°C. El punto de fusión no ha



cambiado después de recristalización en agua isopropanol.

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

5

Esta solicitud que corresponde a las presentadas en los Estados Unidos de América el 2 de noviembre de 1957 bajo el número 683.758 y el 8 de abril de 1968 bajo el número 719.682, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

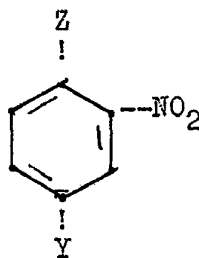
#### N O T A

15

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

20

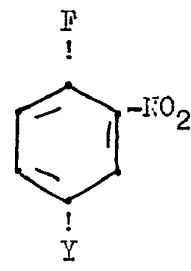
1.- Un procedimiento para preparar nitro-p-fenilendiaminas de la fórmula:



25

caracterizado por condensar una fluoronitroanilina de la fórmula:

30



5

con amoníaco o una amina de la fórmula HZ, en donde: (a) Y y Z son  $-\text{NR}_1\text{R}_2$  o  $-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{R}_3$ , en donde (b)  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son iguales o diferentes y son hidrógeno, radicales alifáticos monovalentes, arilo, aralquilo o cicloalquilo, y (c)  $\text{R}_3$  es un radical alifático divalente.

10

2.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la reacción se efectúa a una temperatura no mayor de aproximadamente  $110^\circ\text{C}$  y a una presión no mayor de aproximadamente  $8,4 \text{ kg/cm}^2$ .

15

3.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que se condensa amoníaco con la citada fluoronitroanilina.

4.- Un procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que tanto Y como Z son  $-\text{NR}_1\text{R}_2$ .

20

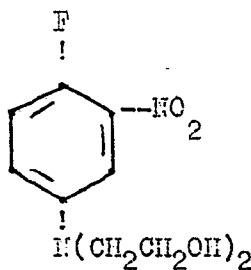
5.- Un procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que Y es  $-\text{NR}_1\text{R}_2$  y Z es  $-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{R}_3$ .

25

6.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que la citada fluoronitroanilina es de la fórmula

30

29 JUL



5

7.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado por el hecho de que la citada fluoro-nitroanilina se condensa con amoníaco.

10

8.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 6 ó 7, caracterizado por el hecho de que la citada fluoronitroanilina se condensa con una amina primaria de la citada fórmula HZ.

15

9.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado por el hecho de que la citada amina primaria es una alquilamina.

10.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado por el hecho de que la citada alquilamina es metilamina.

20

11.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado por el hecho de que la citada amina primaria es una alcanolamina.

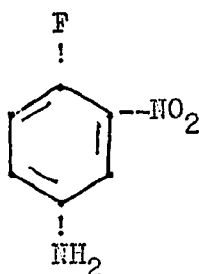
12.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado por el hecho de que la citada alcanolamina es monoetanolamina.

25

13.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que la citada fluoronitroanilina es de la fórmula

30

22.7.68



5

14.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado por el hecho de la citada fluoronitroanilina se condensa con amoníaco.

10

15.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que la condensación se efectúa a una temperatura comprendida entre aproximadamente 35°C y 110°C y a una presión comprendida entre aproximadamente 5,97 y 8,4 kg/cm<sup>2</sup>.

15

16.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado por el hecho de que la temperatura es de aproximadamente 110°C y la presión está comprendida entre aproximadamente 7,7 y 8,4 kg/cm<sup>2</sup>.

30

17.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado por el hecho de que la citada fluoronitroanilina se condensa con una amina primaria de la citada fórmula HZ.

25

18.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado por el hecho de que la citada amina primaria es una alquilamina.

19.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado por el hecho de que la citada alquilamina es metilamina.

30

20.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado por el hecho de que la citada amina primaria es una alcanolamina.



21.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado por el hecho de que la citada alcanolamina es monoetanolamina.

5

22.- Un procedimiento para preparar nitro-p-fenilendiaminas.

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

Esta Memoria consta de treinta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid,

29 JUL. 1968

P.A.

Albano de Ezabara  
Por Poder

22.7.68 LJM