

402 224

62 SET. 1974



P.- 50.605

P. 1786 SPA RSPH/122

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: 07c

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ
N.V.

entidad holandesa

establecida en Carel van Bylandtlaan 30, La Haya, Holanda.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ALFA-ANI
LINCARBONITRILOS"

(Clase Internacional 07c)

402224



Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ésteres alfa-anilino-carboxílicos a partir de los nitrilos correspondientes. Se refiere también a un procedimiento para la preparación de dichos nitrilos, que son —en parte— compuestos nuevos. Una realización particular de la invención se refiere a un procedimiento integrado para la preparación de productos que tienen propiedades útiles como herbicidas.

Se conocen generalmente en la técnica métodos para la conversión directa de nitrilos, tales como —entre otros— alfa-(N-alcohilamino)-carbonitrilos, en los ésteres carboxílicos correspondientes por alcoholisis. No obstante, se presentan dificultades, cuando el material de partida es un alfa-anilino-carbonitrilo. Así, en este caso se obtienen usualmente rendimientos insatisfactorios debido a que tienen lugar reacciones secundarias, tales como la escisión del grupo anilino, mientras que en otros casos son necesarios tiempos de reacción muy largos para efectuar la conversión deseada. Además de ello, en muchos casos tienen que aplicarse procedimientos laboriosos para aislar los compuestos obtenidos.

De acuerdo con la memoria descriptiva de patente del Reino Unido Núm. 1.112.069, no es posible preparar un éster alfa-anilino-carboxílico a partir del nitrilo correspondiente por la acción directa de un alcohol absoluto en presencia de cloruro de hidrógeno ni tampoco en presencia de ácido sulfúrico concentrado. Esto ha sido demostrado por diversos intentos in-

402224

24



fructuosos en dicha dirección, los cuales se describen en el Ejem-
plo 1 de dicha memoria descriptiva. Los resultados negativos de es-
tos experimentos muestran, efectivamente, que no pudo obtenerse el
éster carboxílico deseado, por ejemplo, a partir de alfa-anilino-
5 -isobutironitrilo, cuando se llevaron a cabo las reacciones, por
ejemplo, con metanol, a la temperatura ambiente ni tampoco a la
temperatura del punto de ebullición de la mezcla. De acuerdo con
dicha memoria descriptiva, la conversión de los alfa-anilino-
-carbonitrilos en los ésteres correspondientes se pudo conseguir
10 únicamente haciendo reaccionar en primer lugar el nitrilo con
 H_2SO_4 concentrado o fumante —efectuándose así la formación
de sal acompañada por la adición del ácido sulfúrico al grupo
nitrilo— y calentando posteriormente la mezcla de reacción re-
sultante con el alcohol, siendo esencial en este procedimiento
15 la adición sucesiva del H_2SO_4 y el alcohol.

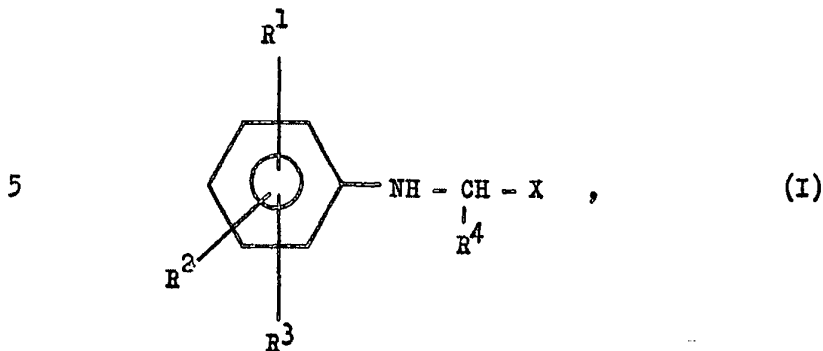
Se ha encontrado ahora que se evitan las
desventajas arriba mencionadas, y pueden obtenerse altos ren-
dimientos, si el nitrilo en cuestión se deja reaccionar con
un alcohol en presencia de cloruro de hidrógeno o bromuro de
20 hidrógeno, con tal que las condiciones de temperatura y tiem-
po de reacción, y la cantidad y concentración del haluro de
hidrógeno, se seleccionen de una manera apropiada como se in-
dica a continuación. Estas reacciones se llevan a cabo, prefe-
riblemente, en presencia simultánea del alcohol y el haluro de
25 hidrógeno.

19.5.72
FC

402224



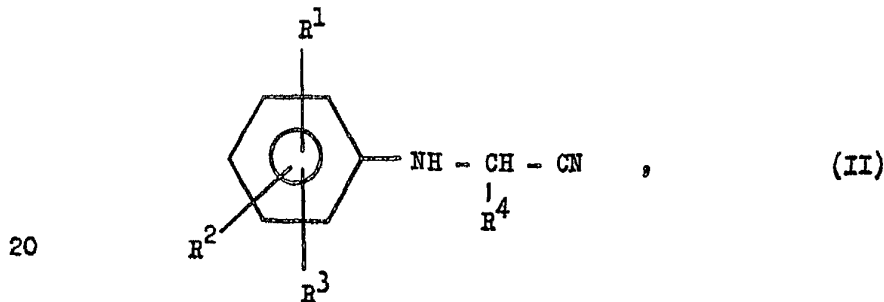
La presente invención, por consiguiente, se refiere a un procedimiento para la preparación de ésteres alfa-anilino-carboxílicos de la fórmula general



en la cual los símbolos R^1 , R^2 y R^3 representan individualmente cada uno un átomo de halógeno o un grupo alcoholo, haloalcoholo o alcoxi, si bien R^1 y/o R^2 pueden ser también átomos de hidrógeno, y R^2 puede ser también un grupo $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^4)-\text{X}$ o un grupo $-(\text{A})_n-\text{C}_6\text{H}_2(\text{R}^1\text{R}^3)-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^4)-\text{X}$, en el cual $\text{A} = \text{CH}_2, \text{O}, \text{S}$ ó NH , y $n =$ cero ó 1; R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo, y X representa un grupo éster carboxílico, en cuyo procedimiento se hace reaccionar un nitrilo de la fórmula general

10

15





402224

en la cual R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los mismos significados arriba
 indicados, con un alcohol primario o secundario en presencia de
 cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno, primeramente (a)
 a una temperatura comprendida entre -20°C y $+70^{\circ}\text{C}$ durante un
 5 tiempo que no exceda del necesario para la conversión de al
 menos el 70% del nitrilo, y subsiguientemente (b) a una tem-
 peratura comprendida entre 55°C y 150°C , con la condición de
 que al menos durante el intervalo de tiempo (a) la cantidad
 de HCl ó HBr presente debe ser mayor que 3,5 equivalentes,
 10 basados en el nitrilo, mientras que la concentración de dicho
 halohidrato en el medio de reacción debe ser como mínimo de
 4 moles por litro.

Los símbolos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 en las fór-
 mulas I y II anteriores tienen, preferiblemente, los signifi-
 15 cados siguientes: $R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{H}$, halógeno, alcohilo, haloalco-
 hilo o alcoxi; $R^3 = \text{halógeno}$, y $R^4 = \text{H}$ ó alcohilo. El átomo
 (o átomos) de halógeno puede(n) ser, por ejemplo, cloro, flúor
 y/o bromo, prefiriéndose de entre ellos cloro y flúor. Cuando
 R^2 representa un grupo alcohilo, haloalcohilo o alcoxi, y/o
 20 R^4 es un grupo alcohilo, estos grupos deben, preferiblemente,
 contener no más de seis átomos de carbono, mientras que el áto-
 mo (o átomos) de halógeno del grupo haloalcohilo es (o son) en
 particular, cloro y/o flúor. Dichos grupos incluyen los tipos
 acíclicos (tanto ramificados como no ramificados) y cíclicos.
 25 Ejemplos de tales grupos son: metilo, etilo, propilo, n-butilo,

402224



trifluorometilo y metoxi, siendo el grupo metilo el grupo alcoholo más preferido. Los nitrilos (II) cuya utilización es especialmente preferida como material de partida son aquéllos en los que $R^1 = H$; $R^2 = H \text{ ó } Cl$; $R^3 = Cl \text{ ó } F$, y $R^4 = CH_3$.

5 Hablando en términos generales, los sustituyentes R^2 y R^3 pueden ocupar cualquiera de las posiciones libres en el núcleo del benceno. Ejemplos de nitrilos útiles (II) son los diversos derivados mono- y diclorados isómeros, tales como los derivados 2-, 3- y 4-cloro y los derivados 3,4- y 2,5-di
10 cloro, los derivados fluorados y fluoroclorados, en particular los derivados 4-flúor, 4-cloro, 4-cloro-3-flúor y 3-cloro-4-flúor, y los derivados metilcloro, (trifluorometil)-cloro y metoxicloro, tales como los derivados 2-metil-4-cloro, 4-metil-3-cloro, 3-trifluorometil-4-cloro y 2-metoxi-4-cloro (asignándose el
15 número 1 al átomo de carbono del grupo fenilo al cual está unido el átomo N). Son compuestos especialmente preferidos los derivados 4-cloro, 4-flúor, 4-cloro-3-flúor y 3-cloro-4-flúor, y en particular el derivado 3,4-dicloro. Ha resultado, por otra parte, ventajoso partir de los respectivos alfa-anilino-aceto-
20 nitrilos ($R^4 = H$) o -propionitrilos ($R^4 = CH_3$), recomendándose particularmente los últimos. Así, se obtienen resultados excelentes, por ejemplo, con alfa-(3,4-dicloroanilino)-propionitri-
lo.

De acuerdo con el procedimiento de la
25 invención, se hace reaccionar el nitrilo (II) con un alcohol

402224



primario o secundario en presencia de cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno, dándose preferencia al cloruro de hidrógeno. El haluro de hidrógeno se puede aplicar ventajosamente en forma de solución en el alcohol utilizado; por ejemplo, se puede añadir convenientemente una solución que contiene la cantidad requerida de HCl ó HBr en el alcohol a una solución del nitrilo en el mismo alcohol. En muchos casos es posible también introducir el haluro de hidrógeno gaseoso en la mezcla de reacción, especialmente cuando se trabaja a una temperatura relativamente baja, por ejemplo entre 0° y 20°C. Generalmente se recomienda trabajar en ausencia de agua, aun cuando se puede tolerar en muchos casos una pequeña cantidad de agua, por ejemplo de 1 a 5% en peso referido a la mezcla de reacción. Cuando están presentes cantidades crecientes de agua, la hidrólisis del nitrilo competirá con la formación del éster deseado. Ejemplos de alcoholes muy adecuados son: metanol, etanol, alcohol isopropílico, 2-cloroetanol y etilenglicol. Se da preferencia a los alcoholes primarios, en particular al etanol.

Como regla, debe aplicarse al menos la cantidad estequiométrica del alcohol necesario en la reacción con el nitrilo. Se obtienen resultados muy favorables cuando se emplea un exceso del alcohol, sirviendo la cantidad en exceso como disolvente y/o diluyente para la mezcla de reacción. Así, ha resultado ventajoso utilizar una cantidad suficiente

402224

24 MAR



para mantener los componentes de reacción en solución. Por supuesto, se pueden emplear opcionalmente cantidades menores, especialmente cuando el exceso del alcohol se reemplaza totalmente o en parte por uno o más de otros disolventes o dilu-
5 yentes, tales como un éter, p. ej ., 1,2-dimetoxi-etano, dioxano o tetrahidrofurano.

De acuerdo con la presente invención, se deja que la reacción transcurra primeramente a una temperatura comprendida en el intervalo desde -20°C a $+70^{\circ}\text{C}$ en presencia de la cantidad apropiada de HCl ó HBr, entendiéndose que la
10 mezcla de reacción debe permanecer en estas condiciones no más tiempo del necesario para que se produzca la conversión de al menos el 70% preferiblemente al menos el 90% y en particular del 95 al 99% del nitrilo. El progreso de la conversión se
15 puede seguir fácilmente analizando muestras tomadas de la mezcla de reacción a intervalos regulares de tiempo, por ejemplo, por medio de análisis por cromatografía gas-líquido (CGL). Las temperaturas recomendadas están comprendidas, en general, entre 30° y 65°C , preferiblemente entre 40° y 60°C , y en particular
20 entre 45° y 55°C .

La cantidad de HCl ó HBr que ha de estar presente, al menos durante el primer intervalo de tiempo arriba mencionado, debe ser mayor que 3,5 equivalentes, referida al nitrilo, y generalmente estará comprendida entre
25 4,5 y 30 equivalentes, preferiblemente entre 5 y 15 equiva-

402224

24

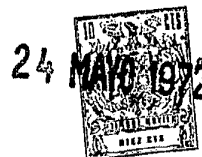


lentes y en particular entre 8 y 10 equivalentes, referida al nitrilo, aun cuando en muchos casos son también posibles cantidades mayores. Otro requisito esencial, de acuerdo con la invención, es que la concentración del halohidrato en cuestion debe ser al menos de 4 moles por litro del medio de reaccion. Las concentraciones adecuadas de HCl ó HBr están comprendidas, generalmente, dentro del intervalo de 5 a 12 moles por litro, si bien se prefieren concentraciones de 6 a 10 moles, y en particular de 7 a 9 moles por litro. Por supuesto, son también posibles en ciertos casos concentraciones mayores todavia.

A temperaturas relativamente bajas, por ejemplo, de 0° a 20°C, solamente necesita estar presente, como regla general, una cantidad relativamente pequeña del haluro de hidrógeno. Sin embargo, la reaccion transcurre usualmente a una velocidad bastante baja en estas circunstancias. Aun cuando se puede conseguir una mejora aumentando la cantidad del haluro de hidrógeno, las cantidades en exceso que deben emplearse con objeto de conseguir velocidades de reaccion satisfactorias en estas condiciones pueden ser con frecuencia inconvenientes para propósitos prácticos. Se ha encontrado, además, que concentraciones crecientes de HCl ó HBr conducen análogamente a mayores velocidades de reaccion en condiciones análogas por lo demás. Cuando, por el contrario, se emplean temperaturas más altas a concentra-

19.5.72
FC

402224



ciones relativamente bajas de HCl ó HBr, se obtienen sólo bajos rendimientos —si acaso— del producto deseado, debido al efecto predominante de reacciones secundarias, tales como la escisión del resto anilino. Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que

5 las reacciones secundarias se pueden suprimir simplemente por el empleo de mayores concentraciones del haluro de hidrógeno cuando se trabaja a temperaturas más altas. Así, para cualquier temperatura comprendida dentro del intervalo arriba mencionado, se pueden seleccionar intervalos óptimos tanto para la cantidad como

10 para la concentración de HCl ó HBr de tal modo que la reacción transcurra con una velocidad satisfactoria. Aunque las cantidades apropiadas del halohidrato pueden exceder de las indicadas en los intervalos arriba mencionados, por razones económicas y prácticas es usualmente deseable no utilizar más haluro de

15 hidrógeno que el necesario. Seguidamente a la conversión deseada del nitrilo en el primer intervalo de temperatura, esto es, desde -20° a $+70^{\circ}\text{C}$, la mezcla de reacción obtenida se hace reaccionar ulteriormente, de acuerdo con la invención, a una temperatura comprendida entre 55° y 150°C , preferiblemente entre 70°

20 y 100°C . En general, se recomienda aplicar una temperatura mayor que la utilizada en el primer intervalo de temperatura, en cuyo caso la mezcla de reacción se calienta a dicha temperatura superior, preferiblemente a la temperatura de ebullición. El tiempo de calentamiento en el segundo intervalo de

25 temperatura no es crítico, como regla, pero no es preciso que

402224



sea mayor de lo necesario para la formación del producto deseado. Opcionalmente, el procedimiento se puede llevar a cabo también calentando gradualmente la mezcla de reacción, por ejemplo, desde la temperatura ambiente al punto de ebullición. Asimismo, se apreciará que los intervalos de temperatura primero y segundo puedan superponerse en ciertos casos. Así, es también posible, por ejemplo, trabajar a una temperatura comprendida únicamente en el intervalo de superposición. Sin embargo, se da preferencia al calentamiento de la mezcla de reacción sucesivamente en dos intervalos de temperatura relativamente estrechos. De este modo, se han obtenido resultados excelentes, por ejemplo, cuando la reacción de alfa-(3,4-dicloroanilino)-propionitrilo con etanol se llevó a cabo primeramente a una temperatura comprendida entre 40° y 55°C, y posteriormente a la temperatura de ebullición.

El aislamiento del éster alfa-anilino-carboxílico se puede llevar a cabo, por ejemplo, por evaporación del alcohol, seguida por adición de agua, y extracción con un disolvente orgánico, tal como tolueno.

La acilación de los ésteres alfa-anilino-carboxílicos preparados de acuerdo con el procedimiento de la solicitud de patente, de los derivados de N-acilo correspondientes, los cuales son compuestos herbicidas valiosos, como se ha descrito en la memoria descriptiva de patente del Reino Unido núm. 1.164.160. Son particularmente adecuados para com-

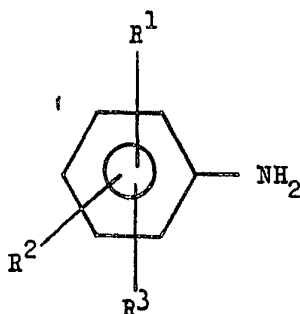
402224



batir selectivamente la avena silvestre en los cereales.
Se obtiene resultados excelentes cuando el compuesto activo es, por ejemplo, el éster etílico del ácido alfa-(N-benzoil-3,4-dicloroanilino)propiónico.

5 La presente invención se refiere también a un procedimiento mejorado para la preparación de alfa-anilino-nitrilos de la fórmula general II arriba indicada, procedimiento que se caracteriza por el hecho de que un compuesto de anilina de la fórmula general:

10



(III)

15 se hace reaccionar en un medio alcohólico con (a) cianuro de hidrógeno y un aldehído, $R^4\text{-CHO}$, o bien con (b) una cianohidrina, $R^4\text{-CH(OH)-CN}$, en presencia adicional, en el caso (b) de una base fuerte, teniendo los símbolos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 los mismos significados que se han indicado anteriormente en este Memoria.

402224

24 MAY 1972



Compuestos de anilina (III) especialmente preferidos son aquéllos en los que $R^1 = H$, $R^2 = H$ ó Cl , y $R^3 = Cl$ ó F . Ejemplos de anilinas útiles son los diversos derivados mono- y diclorados isómeros, los derivados fluorados y fluoroclorados, y los metilcloro-, (trifluorometil)-cloro- y metoxidloro-derivados. Se da preferencia especial a 4-clorosanilina, 4-fluoroanilina, 4-cloro-3-fluoroanilina, 3-cloro-4-fluoroanilina, y en particular a la 3,4-dicloroanilina.

Ventajosamente, el compuesto de anilina (III) se hace reaccionar con HCN y un aldehído de la fórmula general R^4-CHO , donde R^4 representa preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol que tenga no más de seis átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo ó n-butilo. Aldehídos muy apropiados son formaldehído ($R^4 = H$), y, particularmente, acetaldehído ($R^4 = CH_3$). Se obtienen resultados favorables, como regla, si tanto el HCN como el aldehído se utilizan en un exceso molar, preferiblemente de 3 a 10% en moles, en particular de 4 a 7% en moles, basado en el compuesto de anilina.

De acuerdo con el método preferido, el procedimiento se lleva a cabo añadiendo el aldehído a una mezcla de HCN y el compuesto de anilina en el medio alcohólico, aun cuando se pueden utilizar también otros métodos, tales como la adición simultánea del aldehído y HCN al compuesto de anilina.

El alcohol a utilizar como medio de reacción es, preferiblemente, un alcohol alifático, mono- ó polivalente

402224



(no ramificado o ramificado) que puede contener opcionalmente sustituyentes. Se prefieren en general alcoholes con no más de seis átomos de carbono, tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, 2-cloroetanol y etilenglicol. Se han obtenido resultados
5 excelentes, en particular, con etanol. Se pueden emplear también, por supuesto, mezclas de dos o más alcoholes y/o otros disolventes o diluyentes.

La reacción se verifica usualmente a una temperatura comprendida entre -20° y $+60^{\circ}\text{C}$, preferiblemente entre 10 y 25°C , y en particular entre 15° y 20°C , y a la presión
10 atmosférica. Si se requiere, se puede aplicar presiones superiores a la atmosférica, no obstante.

De acuerdo con un procedimiento alternativo, el compuesto de anilina (III) se hace reaccionar con
15 una cianohidrina de la fórmula general $\text{R}^4\text{-CH(OH)-CN}$, un derivado del aldehído $\text{R}^4\text{-CHO}$ arriba mencionado. Convenientemente, la cianohidrina se utiliza en un exceso molar, preferiblemente de 10 a 50% en moles, en particular de 20 a 40% en moles, basado en el compuesto de anilina.

20 En este caso, asimismo, la reacción ha de llevarse a cabo en un medio alcohólico, siendo los alcoholes apropiados del mismo tipo que se ha indicado arriba, el más preferido de los cuales es el etanol. Adicionalmente, sin embargo, tiene que estar presente una base fuerte en esta
25 reacción, por ejemplo, una base que tenga un valor pK_a de 9

402224



como mínimo. Son ejemplos los alcoholatos, tales como etóxido de sodio; hidróxidos de metales alcalinos, tales como NaOH y KOH, preferiblemente si se aplican sobre un soporte sólido, por ejemplo, sílice o alúmina, en particular gamma-alúmina;

5 un cambiador aniónico básico, por ejemplo, del tipo de las aminas terciarias o de los compuestos de amonio cuaternario, en particular un cambiador aniónico que tenga grupos trialcóhil-

10 -amonio o dialcóhilhidroxialcóhil-amonio, por ejemplo, una "Amberlite", tal como IRA-400 e IRA-904, una "Amberlyst", tal como A-26 y A-29, "Deacidite" FF, "Dowex" 1, "Duolite" A-42, "Nalcite" SBR, "Permutit" ESB, "Wofatit" L-165 y "Le-

15 watit" MN. Se prefieren bases orgánicas, en particular bases nitrogenadas terciarias, obteniéndose resultados favorables especialmente con una amina terciaria alifática en la cual dos o más de los grupos alcóhilo pueden ser iguales o diferentes, si bien cada uno de los grupos alcóhilo debe

20 contener, preferiblemente, no más de seis átomos de carbono. Son ejemplos, trietilamina, tri-isopropilamina, tri-n-butilamina y trietanolamina. Se han obtenido resultados excelentes en particular con la trietilamina. La cantidad de la base nitrogenada terciaria está comprendida generalmente en el intervalo de 0,3 a 10% en moles, preferiblemente de 2 a 6% en moles, referida a la cianohidrina empleada.

25 Las temperaturas adecuadas para la reacción de una cianohidrina con el compuesto de anilina están

19.5.72
FC

402224

24



comprendidas usualmente entre 50° y 100°C y, preferiblemente, entre 60° y 80°C. Cuando se utiliza un alcohol que hierve a temperatura inferior, tal como etanol, como medio de reacción, se prefiere particularmente la temperatura de ebullición de la
5 mezcla de reacción.

De acuerdo con la invención, es esencial utilizar un medio de reacción alcohólico en ambos procedimientos de reacción (a) y (b), obteniéndose rendimientos excelentes del nitrilo deseado por este procedimiento. En contraste, cuando
10 se utilizaron otros tipos de disolventes, tales como éter dietílico, dimetil-formamida, tolueno o xileno, se formaron subproductos indeseables en cantidades apreciables, y los rendimientos del nitrilo (II) estuvieron, como regla, lejos de ser satisfactorios. Además, cuando se omitió la base fuerte en el
15 procedimiento (b) se formaron solamente cantidades despreciables --si acaso-- del nitrilo.

Los nitrilos (II) preparados de acuerdo con el procedimiento de la invención son materiales de partida particularmente adecuados para la producción --entre otras
20 cosas-- de ésteres alfa-anilino-carboxílicos de la fórmula general I arriba indicada. En muchos casos, se puede utilizar directamente una solución alcohólica del nitrilo en la síntesis de dichos ésteres carboxílicos. Se han preparado por primera vez cierto número de los nitrilos en cuestión. Así, son com-
25 puestos nuevos, por ejemplo, alfa-(4-fluoroanilino)-propioni-

402224



trilo y alfa-(4-cloro-3-fluoroanilino)-propionitrilo.

Algunos de los nitrilos de la fórmula general II presentan propiedades herbicidas.

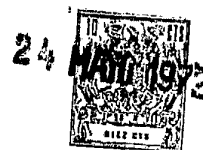
Una realización atractiva de la invención
5 proporciona un procedimiento integrado para la preparación de productos herbicidas valiosos haciendo reaccionar un compuesto de anilina (III) con HCN y un aldehído, R^4-CHO , -6, alternativamente, con una cianohidrina, $R^4-CH(OH)-CN$, -7, seguido por alcoholisis del nitrilo resultante (II), y finalmente acilación del
10 éster carboxílico obtenido. Este procedimiento puede—sea totalmente o en parte—llevarse a cabo como operación(es) discontinua(s), o bien de manera(s) continua(s) o semicontinua(s). Así, se puede preparar fácilmente, el alfa-(N-benzoil-3,4-dicloroanilino)-propionato de etilo, con alto rendimiento, por
15 ejemplo, a partir de 3,4-dicloroanilina, HCN y acetaldehído por la vía del alfa-(3,4-dicloroanilino)-propionitrilo resultante y del éster etílico del ácido carboxílico correspondiente.

EJEMPLO I

20 Preparación de alfa-(3,4-dicloroanilino)propionitrilo a partir de 3,4-dicloroanilina, acetaldehído y HCN

En un recipiente de fondo redondo de 5
litros provisto de cuatro bocas, equipado con agitador, embudo de alimentación, condensador de reflujo y termómetro, se in-
25 trodujeron 91,5 g (3,389 moles) de HCN con enfriamiento a una

402224



temperatura comprendida entre 0° y 10°C, después de lo cual se añadieron 521,5 g (3,22 moles) de 3,4-dicloroanilina y 2,3 litros de etanol (96%). Se dejó luego que la temperatura se elevara a 15°C, y se añadieron gradualmente 149,1 g (3,389 moles) de acetaldehído a esta temperatura a la mezcla agitada en el transcurso de 1 hora. Después de agitar durante media hora más a la temperatura ambiente, se calentó la mezcla a 60°C durante media hora para disolver el precipitado cristalino formado, y se dejó luego enfriar a la temperatura ambiente. El producto de reacción se separó como una masa cristalina, que se filtró y secó en una estufa de vacío a aproximadamente 70°C y 12-20 mm de Hg para dar 542 g (2,52 moles) de alfa-(3,4-dicloroanilino)-propionitrilo, que fundía a 118-119°C y que tenía una pureza de 99%. Esto corresponde a un rendimiento de 78,3% en moles basado en la alimentación de 3,4-dicloroanilina.

A partir del filtrado se obtuvo una cantidad adicional de producto por separación de los componentes volátiles en un evaporador de película a 40-50°C (temperatura de baño) y 12-15 mm de Hg, seguido por cristalización en etanol, lo cual hizo ascender el rendimiento total a 98% en moles. El producto combinado así obtenido se utilizó en las reacciones descritas en los Ejemplos V y VI.

A fines de comparación, cuando se llevó a cabo el procedimiento en medios no alcohólicos siendo

402224



análogas las restantes condiciones, se obtuvieron rendimientos apreciablemente más bajos, a saber, en éter dietílico: 75-80% en moles; en dimetil-formamida: 50-60% en moles, y en tolueno: 40-50% en moles.

5 En lugar de aislar el producto disuelto a partir del filtrado, se ha encontrado ventajoso recircular el filtrado al recipiente de reacción para una reacción subsiguiente con material de partida de nueva aportación en las mismas condiciones que se han descrito arriba. Se obtiene así directamente un rendimiento casi cuantitativo, y el nuevo filtrado obtenido se puede recircular luego nuevamente.

EJEMPLO II

Preparación de alfa-(4-cloroanilino)-propionitrilo

15 Se agitaron 4-cloroanilina (25,5 g, 0,2 moles) y cianuro de hidrógeno (39 ml) en etanol de 96% (300 ml) a 15°C, y se añadió acetaldehído (56 ml) a la solución a lo largo de un período de 1 hora. Se agitó la mezcla a 15°C durante una hora más y luego a 60°C durante dos horas. Se dejó en reposo la mezcla durante 16 horas a la temperatura ambiente y se
20 vertió luego en agua (500 ml). El producto cristalizó de la solución y se separó por filtración; punto de fusión, 113-115°C. (Rendimiento, 33 g, 91% basado en la 4-cloroanilina).

EJEMPLO III

25 De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo II, se prepararon los siguientes compuestos (nuevos):

402224



(a) Alfa-(4-fluoroanilino)-propionitrilo

Este compuesto, con punto de fusión de 71-73°C, se obtuvo con un rendimiento del 91%, basado en la 4-fluoroanilina utilizada.

5 Análisis: Encontrado : C 66,3; H 5,6; N 17,0%
 $C_9H_9FN_2$ requiere : C 65,9; H 5,5; N 17,1%

(b) Alfa-(4-cloro-4-fluoroanilino)-propionitrilo

Este compuesto, con punto de fusión de 10-12°C, se obtuvo con un rendimiento del 91%, basado en la 4-cloro-4-fluoroanilina utilizada.

10 Análisis: Encontrado : C 54,7; H 4,1; N 14,2%
 $C_9H_8ClFN_2$ requiere : C 54,4; H 4,0; N 14,1%

EJEMPLO IV

Preparación de alfa-(3,4-dicloroanilino)-propionitrilo a partir
15 de 3,4-dicloroanilina y alfa-hidroxipropionitrilo

Se introdujeron 81 g (0,5 moles) de 3,4-dicloroanilina, 46,1 g (0,65 moles) de alfa-hidroxipropionitrilo, 100 ml de etanol (96%) y 2,6 g (0,025 moles) de trietilamina, en un recipiente de reacción de 500 ml equipado con un
20 agitador y un condensador de reflujo, y la mezcla agitada se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. La conversión de la 3,4-dicloroanilina fue completa en estas condiciones. Seguidamente, se añadieron a la mezcla 150 ml de etanol, y se dejó enfriar la mezcla a la temperatura ambiente. El pre-
25 cipitado cristalino así formado se separó por filtración, se

402224

24 MAR 1972



lavó con 25 ml de etanol frío, y se liberó de etanol en una estufa de vacío a 50°C y 20 ml de Hg para dar alfa-(3,4-dicloroanilino)-propionitrilo, que fundía a 118-119°C.

La concentración de las aguas madres a aproximadamente 25 ml, seguida por enfriamiento a 10°C produjo otra cantidad de cristales, los cuales se lavaron y secaron como se ha descrito arriba. El rendimiento total obtenido ascendió a 86 g, lo cual corresponde a 80% en moles basado en la 3,4-dicloroanilina.

10 EJEMPLO V

Preparación de alfa-(3,4-dicloroanilino)propionato de etilo

(a) Se introdujeron 21,5 g (0,1 mol) de alfa-(3,4-dicloroanilino)-propionitrilo (procedente del experimento descrito en el ejemplo I) y 50 ml de etanol absoluto, en un recipiente de fondo redondo de 250 ml provisto de tres bocas y equipado con agitador, embudo de alimentación y condensador de reflujo. Se añadió luego una solución de 29 g (0,8 moles) de HCl en 50 ml de etanol absoluto, en una sola porción, a 20°C, a la suspensión agitada, después de lo cual se calentó la solución resultante a 50°C (temperatura de baño de aceite) y se mantuvo a dicha temperatura durante 3 horas. La conversión del material de partida ascendió en estas condiciones a 98%. Seguidamente, se calentó la suspensión a la temperatura de reflujo durante otras 3,5 horas. Se evaporó luego el exceso de etanol a vacío, y se añadieron al residuo 100 ml de agua y 100 ml de tolueno. Des-

402224



pués de la separación de las fases, se lavó la capa orgánica superior con dos porciones de 100 ml de una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evaporó el disolvente a vacío.

5 Se obtuvo así un residuo que pesaba 22,5 g, que estaba constituido por alfa-(3,4-dicloroanilino)-propionato de etilo. La cristalización en N-hexano dió 19,1 g del producto en forma de cristales blancos que fundían a 38-39°C (96% de pureza), lo cual corresponde a un rendimiento de 73% en moles referido a la alimentación.

(b) Experimentos realizados en las mismas condiciones que se han descrito arriba en (a), pero aplicando temperaturas inferiores en el primer período de calentamiento, mostraron que a dichas temperaturas eran necesarios tiempos de reacción más largos con objeto de alcanzar resultados análogos. La Tabla I da las conversiones de alfa-(3,4-dicloroanilino)-propionitrilo obtenidas después de diversos intervalos de tiempo a 30°, 40° y 50°C.

402224

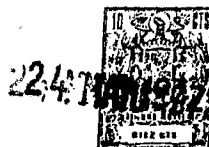


TABLA I

Temperatura, °C	Conversión (%), después de					
	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	5 horas	6 horas
30	-	-	-	60	75	85
40	-	65	87	96	98	-
50	79	95	98	-	-	-

10

(c) El efecto de concentraciones crecientes de halohidrato se muestra en experimentos en los que se utilizaron 0,1 mol de alfa-(3,4-dicloroanilino)-propionitrilo y 100 ml de etanol absoluto, calentándose la mezcla de reacción en media hora a 55°C, manteniéndose a esta temperatura durante una hora, y calentándose subsiguientemente en 1 hora a la temperatura de reflujo, hirviéndose por último durante 2 horas. Cuando las cantidades de HCl aplicadas fueron de 0,8 moles, 1,0 moles y 1,2 moles, se obtuvieron respectivamente rendimientos de 87,5%, 79,6% y 69,1%, de alfa-(3,4-dicloroanilino)-propionato de etilo, siendo debida principalmente la disminución de rendimiento a la hidrólisis subsiguiente del éster formado. Cuando, por el contrario, se aplicaron menos de 0,8 moles de HCl siendo análogas las restantes condiciones, se apreció tendencia

15

20

25

19.5.72
FC

402224



a la separación de 3,4-dicloroanilina.

EJEMPLO VI

Los experimentos siguientes —incluidos únicamente a fines de comparación— muestran que se obtienen resultados insatisfactorios si una o más de las condiciones de reacción, tales como la concentración o la cantidad de HCl y/o la temperatura, no están de acuerdo con los requisitos.

(a) Se calentó 0,01 mol de alfa-(3,4-dicloroanilino)-propionitrilo con 0,04 moles de HCl y 30 ml de etanol absoluto a 50-55°C. Incluso después de 20,5 horas de calentamiento, no había tenido lugar prácticamente conversión alguna del material de partida, debido tanto a la baja cantidad como a la baja concentración del HCl presente.

(b) Cuando se llevó a cabo el experimento (a) con 0,08 moles de HCl y 40 ml de etanol absoluto, a 50-55°C como en el caso anterior, una parte del material de partida se había convertido al cabo de 20,5 horas. Sin embargo, únicamente pudo obtenerse un rendimiento no mayor del 40% del éster correspondiente después de la ebullición subsiguiente de la mezcla de reacción. Si bien se había utilizado en este caso una cantidad apropiada de HCl, la concentración de HCl era aún demasiado baja.

(c) En los experimentos que siguen, se calentaron 0,01 mol de alfa-(3,4-dicloroanilino)-propionitrilo y 10 ml de etanol absoluto a la temperatura de reflujo en presencia de cantidades variables de HCl como se indica en la Tabla II, hasta que se

402224



hubo convertido por completo el material de partida. Los resultados muestran que tiene lugar descomposición en un grado muy sustancial si la concentración de HCl es demasiado baja. En contraste, cuando el calentamiento a reflujo fue precedido por un período de calentamiento a una temperatura más baja, se formó en estas reacciones -si acaso- una cantidad muy pequeña de 3,4-dicloroanilina (DCA).

TABLA II

HCl, moles	Tiempo de reflujo, horas	DCA formada, % en moles referido al nitrilo
0,025	4	32
aproximadamente 0,035*	2,5	23
0,10	0,5	10

* Se introdujo HCl gaseoso en la mezcla calentada a ebullición.

EJEMPLO VII

Preparación de alfa-(N-benzoil-3,4-dicloroanilino)-propionato de etilo

Una mezcla de 263,4 g (1,005 moles) del

402224



éster etílico del ácido alfa-(3,4-dicloroanilino)-propiónico
—preparado de acuerdo con el Ejemplo V y que tenía una pureza de 98,5%— y 100 ml de tolueno se calentó a reflujo a 130°C, después de lo cual se añadieron 162 g (1,15 moles) de cloruro de benzoflo a dicha temperatura en el transcurso de 45 minutos. Después de calentar a reflujo durante 4 horas más, se enfrió la mezcla a 90°C y se agitó a esta temperatura con 250 ml de una solución acuosa al 10% de NaHCO₃ durante 15 minutos. Después de enfriar, se separaron las fases, se lavó la capa de tolueno con 50 ml de agua, y se evaporó el tolueno en el vacío (1 mm de Hg) para dejar 361,2 g de alfa-(N-benzoil-3,4-dicloroanilino)-propionato de etilo en forma de un aceite de 92% de pureza. El rendimiento fue de 91,7% en moles referido a la alimentación de éster.

Se disolvieron 245 g del producto crudo por calentamiento con 25 ml de tolueno, y la solución moderadamente caliente se vertió sobre 500 ml de éster de petróleo (p.eb., 60-80°C). El producto se separó luego como un sólido de color gris claro que se separó por filtración y se secó a vacío a 40-50°C para dar 208,9 g de producto purificado de 96% de pureza, lo cual corresponde a una recuperación del 89%.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 30 de abril de 1971, bajo el número 12410/71, se acoge a los beneficios del artículo 51

402224



del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial.

5

- REIVINDICACIONES -

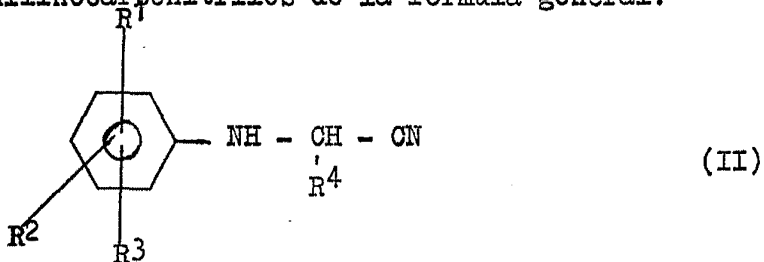
10

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

15

1ª.- Un procedimiento para la preparación de alfa-anilino carbonitrilos de la fórmula general:

20



25

en la que los símbolos R¹, R² y R³ representan cada uno de ellos individualmente un átomo de halógeno o un grupo alcohilo, halcoalcóhilo o alcoxi, mientras que R¹ y/o

31-8-74

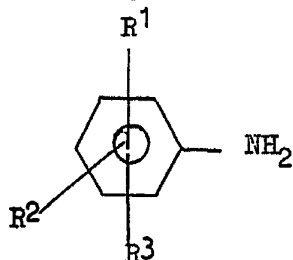
mce

402224 52 37



R^2 pueden también ser átomos de hidrógeno, y R^2 también puede ser un grupo $-NH-CH(R^4)-X$ o un grupo $-(A)n-C_6H_2(R^1R^3)-NH-CH-(R^4)-X$, en el cual $A=CH_2$, O, S ó NH, y $n=cero$ ó 1 , R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo, y X representa un grupo estercarboxílico, procedimiento en el que un compuesto de anilina de la fórmula general:

10



(III)

se hace reaccionar en un medio alcohólico con o bien a) cianuro de hidrógeno y un aldehido, R^4-CHO , o bien b) una cianhidrina, $R^4-CH(OH)-CN$, en la presencia adicional, en el caso (b), de una base fuerte, teniendo los símbolos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 los mismos significados que se han definido anteriormente.

15

20

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el compuesto de anilina es 4-cloroanilina, 4-fluoroanilina, 4-cloro-3-fluoroanilina, 3-cloro-4-fluoroanilina, o, en particular, 3,4-dicloroanilina.

25

3ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª o 2ª, en el que el adehido usado en caso (a)

31-8-74

MGE

402224



es acetaldehído, y la cianhidrina usada en el caso
(b) es alfa-hidroxi-propionitrilo.

5 4ª.- Un procedimiento según una cualquiera
de las reivindicaciones 1ª-3ª, en el que el alcohol -
utilizado es etanol.

10 5ª.- Un procedimiento según una cualquiera
de las reivindicaciones 1ª a 4ª, en el que tanto el
HCN como el aldehído se utilizan en un exceso molar
de 3 a 10%, en particular 4 a 7%, referido al compues-
to de anilina.

6ª.- Un procedimiento según una cualquiera
de las reivindicaciones 1ª a 5ª, en el que el aldehído
se añade a una mezcla de HCN y el compuesto de ani-
lina en el medio alcohólico.

15 7ª.- Un procedimiento según una cualquiera
de las reivindicaciones 1ª-6ª, en el que la reacción
en el caso (a) se efectúa a una temperatura compendi-
da en el intervalo de 10°C a 25°C.

20 8ª.- Un procedimiento según una cualquiera
de las reivindicaciones 1ª-7ª, en el que la cianhidri-
na se emplea en un exceso molar de 10 a 50% en parti-
cular 20 a 40%, referido al compuesto de anilina.

25 9ª.- Un procedimiento según una cualquiera
de las reivindicaciones 1ª-4ª y 8ª, en el que la base
fuerte usada en el caso (b) es una base nitrogenada

ME

402224



terciaria.

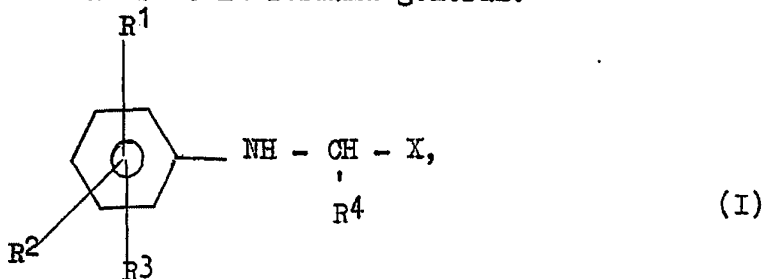
10ª.- Un procedimiento según la reivindicación 9ª, en el que la base nitrogenada terciaria es trietilamina.

5 11ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 9ª ó 10ª, en el que la base nitrogenada terciaria se emplea en una cantidad de 0,3 a 10%, referida a la cianhidrina.

10 12ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª-4ª y 9ª-11ª, en el que la reacción en el caso (b) se efectúa a una temperatura comprendida en el intervalo de 50°C a 100°C, particularmente en el intervalo de 60°C a 80°C.

15 13ª.- Un procedimiento según la reivindicación 12ª, en el que la reacción en etanol se efectúa a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

20 14ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª-13ª, en el que los alfa-anilino carbonitrilos se convierten en ésteres alfa-anilino carboxílicos de la fórmula general:



ME

402224



5 on la que los símbolos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X tienen los
mismos significados que se han definido anteriormen-
te, dejando que los alfa-anilino carbonitrilos reaccio-
nen con un alcohol primario o secundario en presencia
de cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno, prime-
ro (a) a una temperatura comprendida entre -20°C y
 $+70^{\circ}\text{C}$ durante un tiempo que no exceda del necesario pa-
ra la conversión de al menos el 70% del nitrilo, y (b)
a una temperatura que comprendida entre 55°C y 150°C ,
10 con la condición de que al menos durante el intervalo
de tiempo (a), la cantidad de HCl ó HBr presente deba
ser mayor de 3,5 equivalentes, referida al nitrilo,
mientras que la concentración de dicho haluro de hidró-
geno en el medio de reacción sea al menos 4 moles por
15 litro.

15^a.- Un procedimiento según la reivindicación 14^a, en el que el nitrilo tiene la fórmula II, en la cual $R^1=\text{H}$, $R^2=\text{H}$, Cl , F , grupos alcohol, haloalcohol o alcoxi; $R^3=\text{Cl}$ ó F ; y $R^4=\text{H}$ o alcohol, teniendo dichos grupos alcohol, haloalcohol y alcoxi no más de 6 átomos de carbono.

16^a.- Un procedimiento según la reivindicación 15^a, en el que $R^1=\text{H}$; $R^2=\text{H}$ ó Cl ; $R^3=\text{Cl}$ ó F ; y $R^4=\text{CH}_3$.

17^a.- Un procedimiento según la reivindicación 16^a, en el que el nitrilo es alfa-(3,4-dicloroanilino)-propiononitrilo.

31-8-74

MGE

402224



18^a.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 14^a-17^a, en el que en calidad de haluro de hidrógeno se emplea cloruro de hidrógeno.

5 19^a.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 14^a-18^a, en el que el alcohol utilizado es etanol.

20^a.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 14^a-19^a, en el que la reacción se efectúa en ausencia, o al menos sustancialmente en ausencia, de agua.

10

21^a.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 14^a-20^a, en el que se aplica un exceso de la cantidad estequiométricamente requerida del alcohol para servir como disolvente o diluyente.

15

22^a.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 14^a-21^a, en el que el tiempo de reacción en el primer intervalo de temperatura no es mayor del necesario para la conversión de al menos el 90%, en particular del 95 al 99%, del nitrilo.

20

23^a.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 14^a-22^a, en el que la cantidad de HCl ó HBr varía entre 5 y 15 equivalentes, referida al nitrilo.

25 24^a.- Un procedimiento según una cualquiera

one

402224



de las reivindicaciones 14^a-23^a, en el que la concentración de HCl ó HBr en el medio de reacción varía entre 6 y 10 moles por litro.

5 25^a.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 14^a-24^a, en el que en el primer intervalo de temperatura se aplica una temperatura de 30°C a 65°C.

10 26^a.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 14^a-25^a, en el que en el segundo intervalo de temperatura se aplica una temperatura de 70°C a 100°C.

15 27^a.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 14^a-26^a, en el que la reacción se lleva a cabo sucesivamente primero a una temperatura inferior luego a una temperatura superior, particularmente a la temperatura de ebullición.

20 28^a.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 14^a-27^a, en el que el éster alfa-anilino-carboxílico se convierte en un éster alfa-(N-acilanilino)-carboxílico haciéndolo reaccionar con un agente de acilación.

25 29^a.- Un procedimiento según la reivindicación 28^a, en el que en calidad de agente de acilación se emplea cloruro de benzoílo.

30^a.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ALFA-ANILINOCARBONITRILOS.

31-8-74

MG

402224

2 SET 1974



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 cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, -2 SET. 1974

P.A.

Alberto de Eizaburu

[Handwritten signature]

31-8-74
jui

[Handwritten initials]