

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 152117 B



(21) Patentansøgning nr.: 3882/78

(51) Int.Cl.⁴ C 07 C 87/62

(22) Indleveringsdag: 01 sep 1978

C 07 C 85/26

(41) Alm. tilgængelig: 03 mar 1979

(44) Fremlagt: 01 feb 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 02 sep 1977 US 830261 17 feb 1978 US 878843

(71) Ansøger: ELI *LILLY AND COMPANY; 307 East McCarty Street; Indianapolis; Indiana 46204, US

(72) Opfinder: Richard Frank *Eizember; US, Kathleen Rose *Vogler; US

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Fremgangsmåde til formindskelse af nitrosaminindholdet i dinitroaniliner

(56) Fremdragne publikationer

Analyticae Letters 6(4), 1973, s. 369-372

DK 152117 B

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til formindskelse af nitrosaminindholdet i visse dinitroaniliner.

I artiklen i Russ. Chem. Rev. 40, 34-50 (1971) (eng.) er der redegjort generelt for kemien af aliphatiske N-nitrosaminer. I artiklen i Anal. Lett. 6 (4), 369-372 (1973), således som denne findes i uddrag i Chem. Abst. 79, 13291b, angives det, at seks nitrosaminer (der ikke ligger inden for den her omhandlede fremgangsmådes rammer) denitroseres ved anvendelse af thionylchlorid.

I uddraget i Chem. Abst. 76:126964e, af DE-OS nr. 2.035.796 er der beskrevet substituering af nitrosogrupper på heterocycliske forbindelser med remanensen af aktiverede, halogenerede, organiske forbindelser. I uddraget i Chem. Abst. 24: 378, af DE-PS nr. 482.795 er beskrevet denitrosering med TiCl_3 .

Dinitroanilinformindelsesklassen indbefatter talrige kommercielle herbicider. I den senere tid er der udviklet et hidtil ukendt analytisk apparatur, kendt som et termisk energianalyseapparat (TEA) [J. Chromatogr. 107 (1975), 351 og de deri citerede referencer, samt "N-Nitroso Compounds in the Environment", IARC Scientific Publication #9 (International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1974), side 40]. TEA analyserer specifikt for nitroso-(-NO)-gruppen, og det er i stand til at påvise nitrosogruppen i så lave koncentrationer som 0,02 ppm - meget lavere end tidligere kendt analyseteknik. En analyse af forskellige dinitroaniliner med TEA afslører, at nogle af dinitroanilinerne indeholder meget små mængder nitrosaminer. Det er blevet påvist, at visse af nitrosaminerne er carcinogene ved dyr. Det er derfor ønskeligt at reducere koncentrationen af nitrosaminer i dinitroanilinerne.

Denne ønskelige formindskelse af nitrosaminindholdet frembyder særlige problemer ved fremstillingen af dinitroanilinherbicider, dels fordi nitrosaminindholdet i råprodukterne er lavt, og dels fordi processen skal kunne gennemføres i industriel målestok. Disse problemer kan ikke løses ved hjælp af den kendte teknik, da denne enten kræver en højere nitrosaminkoncentration for at være effektiv og/eller indebærer behandlingsbetingelser, f.eks. med anvendelse af relativt kostbare hjælpestoffer eller særlige procestrin, som gør de kendte metoder industrielt uegnede, først og fremmest i økonomisk henseende.

Problemet er imidlertid overraskende løst ved hjælp af fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, som har til formål at tilvejebringe en metode til formindskelse af den mængde nitrosaminer, der er til stede i dinitroaniliner, og til formindskelse af menneskers og husdyrbestandes udsættelse for denne potentielle fare.

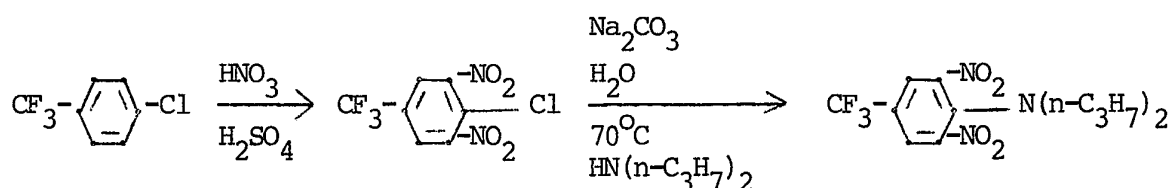
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen, ved hvilken nitrosaminindhold i de neden for specificerede dinitroaniliner kan formindskes, er ejendommelig ved, at det nitrosaminholdige dinitroanilin i flydende vandfri fase ved en temperatur på fra stuetemperatur til 140°C bringes i kontakt med et reagens, som er valgt blandt PCl_3 , PCl_5 , PBr_3 , POCl_3 , SCl_2 , SOCl_2 , SO_2Cl_2 , SOBr_2 og TiCl_4 , og som anvendes i en mængde på op til 2,0 g pr. 100 g dinitroanilin, indtil koncentrationen af nitrosaminen er blevet formindsket, hvorpå dinitroanilinet udvindes.

Dinitroaniliner, hvorpå den her omhandlede fremgangsmåde kan udøves (samt deres generiske navne, hvor sådanne forefindes), er

- 1) 4-trifluormethyl-2,6-dinitro-N,N-di-n-propylanilin (trifluralin),
- 2) 4-isopropyl-2,6-dinitro-N,N-di-n-propylanilin (isopropalin),
- 3) 4-trifluormethyl-2,6-dinitro-N-n-butyl-N-ethylanilin (benefin),
- 4) 4-trifluormethyl-2,6-dinitro-N-ethyl-N-methallylanilin (ethalfluralin),
- 5) 4-trifluormethyl-2,6-dinitro-N-propyl-N-(2-chlorethyl)-anilin (fluchloralin),
- 6) 4-trifluormethyl-2,6-dinitro-N-propyl-N-(cyclopropylmethyl)-anilin (profluralin),
- 7) 4-trifluormethyl-2,6-dinitro-3-amino-N,N-diethylanilin (dinitramin),
- 8) 4-trifluormethyl-2,6-dinitro-3-chlor-N,N-diethylanilin (mellemprodukt til dinitramin) og
- 9) 4-methyl-2,6-dinitro-N,N-bis-(2-chlorethyl)-anilin.

Foretrukne dinitroaniliner, hvormed den foreliggende opfindelse gennemføres, er trifluralin, isopropalin, benefin og ethalfluralin.

Generelt fremstilles dinitroanilinerne ved en reaktionsvej, for hvilken nedenstående er typisk for trifluralin:



Det antages, at ringe mængder af nitrogenoxider, der er tilbage fra nitreringstrinet, reagerer med en del af aminen under aminerings-trinet, hvilket frembringer ringe mængder nitrosamin, der kan forekomme i dinitroanilinslutproduktet. Derfor forventes en hvilken som helst nitrosamin-forurening at være nitrosoderivatet af den anvendte alkylamin. Det gisnes imidlertid, at der også kan dannes yderst små mængder også af andre nitrosaminer. Fjernelsen af nitrosaminer er ønskelig uanset disses identitet, og den her omhandlede fremgangsmåde opfylder dette formål.

Den mekanisme, hvorved den her omhandlede fremgangsmåde arbejder, kendes ikke med sikkerhed. Det er imidlertid kendt, at nitrosaminen omdannes, "denitroseres", til en forbindelse, der ikke indeholder nitrosaminingruppen. Den her omhandlede fremgangsmåde tilvejebringer en væsentlig reduktion i nitrosaminkoncentrationen, uanset begyndelsesmængden af nitrosamin. I de fleste tilfælde reduceres nitrosaminkoncentrationen til under 10 ppm.

Den her omhandlede fremgangsmåde gennemføres i væskefase. Ved de dinitroaniliner, der smelter ved lavere temperaturer, såsom under 140°C , opnås denne fortrinsvis ved opvarmning af det nitrosaminholdige dinitroanilin til dets smeltetemperatur eller noget derover. Trifluralin smelter ved $54-55^{\circ}\text{C}$, benefin ved $65-66^{\circ}\text{C}$ og ethalfluralin ved $57-59^{\circ}\text{C}$. Isopropalin smelter ved 30°C , men på grund af mindre urenheder er det almindeligvis flydende ved stuetemperatur. Endvidere kan væskefasen opnås ved opløsning af det nitrosaminholdige dinitroanilin i et opløsningsmiddel. Egnede opløsningsmidler indbefatter aromatiske opløsningsmidler, såsom benzen og toluen, og halogenerede, aliphatiske carbonhydrider, såsom chloroform, methylenchlorid og carbontetrachlorid.

Den mængde reagens, der skal anvendes, er ikke kritisk, så længe mængden er tilstrækkelig til at reducere begyndelsesmængden af nitrosamin til en mindre mængde. Almindeligvis er 0,1-2,0 g reagens pr. 100 g dinitroanilin tilfredsstillende.

Reaktionen gennemføres ved temperaturer fra stuetemperatur til 140°C . Når fremgangsmåden gennemføres uden opløsningsmiddel, gennemføres reaktionen ved temperaturer på over det specifikke dinitroanilins smeltetemperatur. Der er opnået gode resultater ved temperaturer på fra 70 til 90°C , når fremgangsmåden gennemføres uden opløsningsmiddel med trifluralin, isopropalin, benefin og ethalfluralin. Reaktionen kan gennemføres ved atmosfæretryk eller ved forhøjede tryk.

Den hastighed, hvormed den her omhandlede fremgangsmåde skrider frem, varierer med koncentrationen af nitrosaminen, temperaturen, reagenset, dets tilsætningshastighed og andre faktorer. Tilstedeværelsen af vand er skadelig. Nitrosamin-fjernelsens fremadskriden kan overvåges ved gaschromatografi eller ved TEA-analyse. Denitroseringen er almindeligvis endt på under 1 time. Tidsstudier

af den her omhandlede fremgangsmåde har vist et tidligt fald i mængderne af nitrosamin, efterfulgt i nogle tilfælde af en let stigning i mængderne af nitrosamin efter langvarig reaktionstid. Det menes, at en langvarig udsættelse af (1) dinitroanilinet og (2) denitroseringsprodukterne for reaktionsbetingelserne kan resultere i yderligere nitrosamindannelse. Derfor er det ønskeligt at minimalisere reaktionstiderne.

Oparbejdningen tager ønskeligt form af neutralisering og fraskillelse af det rensede dinitroanilin.

Nedenstående eksempler illustrerer den foreliggende opfindelse og vil sætte en fagmand i stand til at udøve opfindelsen.

Medmindre andet er angivet, sker bestemmelsen af nitrosaminkoncentrationen i nedenstående eksempler ved en gaschromatografisk metode, der er følsom ned til 0,5 ppm. En "ikke-påviselig" aflæsning (nedenfor angivet som "I-P") anses for at repræsentere mindre end 0,5 ppm nitrosamin. Der anvendes en Hewlett-Packard Model 5711A gaschromatograf, men metoden kan gennemføres med et hvilket som helst gaschromatografiapparat, der er udstyret med en flammeioniseringsdetektor. Søjlen er en glasspiral, 1,2 m høj x 3,2 mm i diameter, der er fyldt med 3% "Carbowax 20M" på 0,125-0,149 mm "AW DMCS Chromosorb G", der arbejder ved 100°C. Efter eluering af nitrosaminspidsen opvarmes søjlen til 230°C, og den holdes ved denne temperatur i 15 minutter. Strømningshastigheden for helium er 60 ml pr. minut. Der anvendes en standard med ca. samme koncentration af nitrosamin, som forventes af prøven. Såvel standard som prøve fremstilles i methylenchlorid.

I de eksempler, der anvender TEA-analyse, er dette angivet. Analyser ved denne metode gennemføres ved praktisk taget samme fremgangsmåder, som er beskrevet i J. Chromatogr., 109 (1975), 271. I den foreliggende opfindelses sammenhæng anses denne metode for at være følsom over for nitrosaminkoncentrationer, der er så lave som 0,05 ppm. Når TEA-analysen af de nedenfor angivne prøver ikke viser noget nitrosamin, angives den som "I-P".

Eksempel 1

Nitrosaminfjernelse fra trifluralin

PCl_3

En portion på 30 g af et trifluralinparti med et gennemsnitsindhold på 68 ppm nitrosamin og 0,5 g PCl_3 blandes og opvarmes til 70°C . Reaktionsblandingen holdes ved 70°C under omrøring i 1 time. Der udtages prøver efter 30 minutter og 1 time, og de analyseres for nitrosaminkoncentration. Dernæst neutraliseres reaktionsblandingen med 2 ml 10% natriumcarbonatopløsning, lagene adskilles, og det vandige lag ekstraheres med en lige så stor mængde methylenchlorid. Methylenchloridekstrakten analyseres ligeledes for nitrosaminindhold. Resultaterne er som følger:

<u>Tid indtil udtagning af prøven</u>	<u>Nitrosaminkoncentration</u>
30 minutter	1,2 ppm
1 time	I-P
-(methylenchlorid- ekstrakt)	I-P

Eksempel 2

Nitrosaminfjernelse fra trifluralin

PCl_3

Den i eksempel 1 beskrevne reaktion gentages med den undtagelse, at (1) der kun anvendes 0,2 g PCl_3 , (2) temperaturen er 90°C , og (3) reaktionen afsluttes på 30 minutter. En prøve analyseres for nitrosaminindhold, og der påvises 0,9 ppm.

Eksempel 3

Nitrosaminfjernelse fra trifluralin

PCl_3

Den i eksempel 2 beskrevne reaktion gentages med den undtagelse, at der kun anvendes 0,02 g PCl_3 . En prøve analyseres for nitrosaminindhold. Den viser I-P.

Eksempel 4

Nitrosaminfjernelse fra trifluralin

PCl_3

Den i eksempel 3 beskrevne reaktion gentages med den undtagelse, at temperaturen er 120°C . Analyse af en prøve viser I-P.

Eksempel 5

Nitrosaminfjernelse fra ethalfluralin

PCl_3

En prøve på 30 g ethalfluralin med et nitrosaminindhold på 8,6 ppm opvarmes til 90°C , der tilsættes 0,2 g PCl_3 , og reaktionsblandingen omrøres ved 90°C i 1 time. 5 ml 10% natriumcarbonatopløsning tilsættes, og lagene adskilles. Der tages en prøve af ethalfluralinlaget, og denne analyseres for nitrosaminindhold med TEA. Analysen viser 5 ppm nitrosamin.

Eksempel 6

Nitrosaminfjernelse fra isopropalin

PCl_3

50 ml xlenopløsning af isopropalin (der repræsenterer 35 g isopropalin med et nitrosaminindhold på 33,5 ppm) befries for flygtige bestanddele på en rotationsfordamper ved 90°C i 20 minutter. Der tilsættes 0,5 ml PCl_3 , og reaktionsblandingen omrøres ved 80°C i 30 minutter. Der tilsættes 20 ml 5% natriumcarbonatopløsning, og blandingen omrøres i 10 minutter, befries dernæst for flygtige bestanddele på en rotationsfordamper ved 100°C i 15 minutter og analyseres for nitrosaminindhold. Analysen viser 1,9 ppm nitrosamin.

Eksempel 7-9

Nitrosaminfjernelse fra trifluralin

SOCl_2

Der gennemføres en serie på tre reaktioner, idet den anvendte mængde SOCl_2 , reaktionstemperaturen og reaktionstiden varieres. Ved hver reaktion blandes SOCl_2 og en portion på 30 g af et trifluralinparti med et gennemsnitsindhold af nitrosamin på 68 ppm,

og blandingen opvarmes til reaktionstemperaturen. Reaktionsblandingen holdes ved denne temperatur i det angivne tidsrum og neutraliseres dernæst med 2 ml 10% natriumcarbonatopløsning. Lagene adskilles, og ved den første reaktion i serien ekstraheres det organiske lag med en lige så stor mængde methylenchlorid. Prøver analyseres for nitrosaminindhold med nedenstående resultater:

Eks. nr.	SOCl_2 -mængde	Reaktions-temperatur	Tid indtil udtagning af prøven	Nitrosamin-koncentration
7	0,5 g	70°C	30 min. 1 time methylenchlorid-ekstrakt	22 ppm 11 ppm 0,7 µg/ml
8	0,2 g	90°C	30 min.	3,9 ppm
9	0,1 g	120°C	30 min.	3,2 ppm

Eksempel 10

Nitrosaminfjernelse fra ethalfluralin

SOCl_2

En prøve på 30 g af ethalfluralin med et indhold på 8,6 ppm nitrosamin opvarmes til 90°C, 0,2 g SOCl_2 tilsættes, og reaktionsblandingen omrøres ved 90°C i 1 time. Der tilsættes 5 ml 10% natriumcarbonatopløsning, og lagene adskilles. Analyse af det organiske lag med TEA viser 0,44 ppm nitrosamin.

Eksempel 11-13

Nitrosaminfjernelse fra trifluralin

PBr_3

Ved den første reaktion opvarmes en portion på 30 g af et trifluralinparti med et gennemsnitsindhold på 68 ppm nitrosamin til 70°C, og 0,5 g PBr_3 tilsættes. Reaktionsblandingen holdes ved 70°C i 30 minutter og neutraliseres dernæst med fortyndet natriumcarbonatopløsning, og lagene adskilles. Det organiske lag analyseres for nitrosamin og viser 1,1 ppm.

Reaktionen gentages under praktisk taget samme betingelser med den undtagelse, at reaktionstemperaturen er 90°C , og at der kun anvendes 0,1 g PBr_3 . Nitrosaminkoncentrationen er reduceret til 2,3 ppm.

Reaktionen gennemføres igen under praktisk taget samme betingelser med den undtagelse, at reaktionstemperaturen er 120°C , og mængden af PBr_3 er 0,1 g. Analyse for nitrosamin viser I-P.

Eksempel 14

Nitrosaminfjernelse fra trifluralin

TiCl_4

En portion på 30 g af et trifluralinparti med et gennemsnitsindhold på 68 ppm opvarmes til 90°C , og der tilsættes 0,1 ml TiCl_4 . Reaktionsblandingen holdes ved 90°C , og der udtages prøver periodisk, som uden oparbejdning analyseres for nitrosaminindhold. Resultaterne er som følger:

<u>Tid indtil udtagning af prøven</u>	<u>Nitrosaminkoncentration</u>
15 min.	59 ppm
30 min.	16 ppm
1 time	21 ppm
2 timer	3,8 ppm

Eksempel 15

Nitrosaminfjernelse fra trifluralin

svovldichlorid

Til 100 g smeltet trifluralin sættes 0,2 g svovldichlorid, og reaktionsblandingen omrøres ved 90°C i 1 time. Der udtages prøver, og disse analyseres for nitrosamin uden oparbejdning. Resultaterne er som følger:

<u>Tid indtil udtagning af prøven</u>	<u>Nitrosaminkoncentration</u>
0	50 ppm
30 min.	7,4 ppm
1 time	7,3 ppm

Eksempel 16-18

Nitrosaminfjernelse fra trifluralin

POCl_3

Der gennemføres tre reaktioner med POCl_3 . Ved hver opvarmes en portion på 30 g af et trifluralinparti med et gennemsnitsindhold på 68 ppm nitrosamin til en reaktionstemperatur, en mængde POCl_3 tilsættes, og reaktionsblandingen holdes ved reaktionstemperaturen i 30 minutter. Reaktionsblandingen neutraliseres med natriumcarbonat, og en prøve af det organiske lag analyseres for nitrosamin. Reaktionsbetingelserne og resultaterne er som følger:

POCl_3 - mængde	Reaktions- temperatur	Nitrosamin- koncentration
0,5 g	70°C	5 ppm
0,1 g	90°C	10 ppm
0,1 g	120°C	14 ppm

Eksempel 19

Nitrosaminfjernelse fra trifluralin

PCl_3

virkning af base

En portion på 30 g af et trifluralinparti med et gennemsnitligt nitrosaminindhold på 68 ppm blandes med 0,2 g PCl_3 og 0,05 g natriumcarbonat. Reaktionsblandingen opvarmes til 90°C og holdes ved 90°C i 30 minutter, hvorefter den neutraliseres med 2 ml 10% natriumcarbonatopløsning, og lagene adskilles. En prøve af trifluralinlaget analyseres dernæst for nitrosaminindhold. Den viser I-P.

Eksempel 20

Nitrosaminfjernelse fra trifluralin

PCl_3

tidsstudier

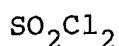
En portion på 30 g af et trifluralinparti med et gennemsnitligt nitrosaminindhold på 68 ppm opvarmes til 90°C, og der til-

sættes 0,03 ml PCl_3 . Reaktionsblandingen holdes ved 90°C i 2 timer, medens der periodisk udtages prøver, der analyseres. Resultaterne er som følger:

<u>Tid indtil udtagning af prøven</u>	<u>Nitrosaminkoncentration</u>
15 min.	6,6 ppm
30 min.	< 1 ppm
1 time	4,9 ppm
2 timer	8,5 ppm

Eksempel 21

Nitrosaminfjernelse fra trifluralin



En portion på 20 ml trifluralin med et nitrosaminindhold på 36 ppm opvarmes til 120°C , og der tilsættes 0,5 ml SO_2Cl_2 . Reaktionsblandingen holdes på 120°C i 1 time. Der udtages prøver efter 30 minutter og 1 time. Hver prøve vaskes med 10 ml vand, tørres på en rotationsfordamper ved 60°C i 15 minutter og analyseres for nitrosaminindhold. Resultaterne er som følger:

<u>Tid indtil udtagning af prøven</u>	<u>Nitrosaminkoncentration</u>
30 min.	4
1 time	2

Eksempel 22

Nitrosaminfjernelse fra trifluralin



Den i eksempel 21 beskrevne reaktion gentages med den undertagelse, at der anvendes 0,5 g PCl_5 i stedet for SO_2Cl_2 . Resultaterne er som følger:

<u>Tid indtil udtagning af prøven</u>	<u>Nitrosaminkoncentration</u>
30 min.	8
1 time	4

P a t e n t k r a v.

1. Fremgangsmåde til formindskelse af nitrosaminindholdet i dinitroaniliner valgt blandt 4-trifluormethyl-2,6-dinitro-N,N-di-n-propylanilin, 4-isopropyl-2,6-dinitro-N,N-di-n-propylanilin, 4-trifluormethyl-2,6-dinitro-N-n-butyl-N-ethylanilin, 4-trifluormethyl-2,6-dinitro-N-ethyl-N-methylallyl-anilin, 4-trifluormethyl-2,6-dinitro-N-propyl-N-(2-chlorethyl)-anilin, 4-trifluormethyl-2,6-dinitro-N-propyl-N-(cyclopropylmethyl)-anilin, 4-trifluormethyl-2,6-dinitro-3-amino-N,N-diethylanilin, 4-trifluormethyl-2,6-dinitro-3-chlor-N,N-diethylanilin og 4-methyl-2,6-dinitro-N,N-bis-(2-chlorethyl)-anilin, k e n d e t e g n e t ved, at det nitrosaminholdige dinitroanilin i flydende vandfri fase ved en temperatur på fra stuetemperatur til 140°C bringes i kontakt med et reagens, som er valgt blandt PCl_3 , PCl_5 , PBr_3 , POCl_3 , SCl_2 , SOCl_2 , SO_2Cl_2 , SOBr_2 og TiCl_4 , og som anvendes i en mængde på op til 2,0 g pr. 100 g dinitroanilin, indtil koncentrationen af nitrosaminen er blevet formindsket, hvorpå dinitroanilinet udvindes.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at temperaturen er på mellem 70 og 90°C .

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at den gennemføres uden anvendelse af opløsningsmiddel.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at fremgangsmåden gennemføres under anvendelse af et aromatisk carbonhydrid eller et halogeneret, alifatisk carbonhydrid som opløsningsmiddel.

5. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at smeltet 4-trifluormethyl-2,6-dinitro-N,N-di-n-propylanilin bringes i kontakt med PCl_3 ved $70-90^{\circ}\text{C}$, indtil koncentrationen af nitrosaminen er blevet formindsket, hvorpå dinitroanilinet udvindes.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 3, k e n d e t e g n e t ved, at smeltet 4-trifluormethyl-2,6-dinitro-N,N-di-n-propylanilin bringes i kontakt med SO_2Cl_2 ved 120°C , indtil koncentrationen af nitrosaminen er blevet formindsket, hvorpå dinitroanilinet udvindes.