

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 83 00447

(54) Procédé de préparation de chloroacetanilides substitués.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 C 103/38 // A 01 N 37/28.

(22) Date de dépôt..... 13 janvier 1983.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : HU, 15 janvier 1982, n° 103/82.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 29 du 22-7-1983.

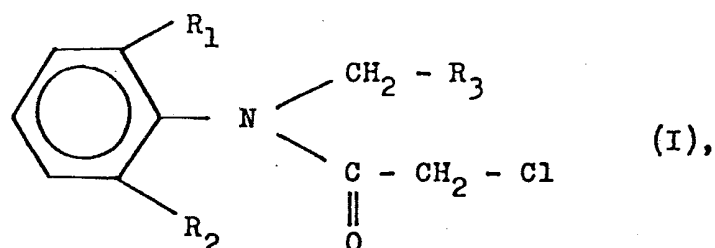
(71) Déposant : ESZAKMAGYARORSZAGI VEGYMUVEK. — HU.

(72) Invention de : Ferenc Mogyorodi, Eniko Koppány, Istvan Toth, Tibor Bodí, Karoly Balogh,
Rezso Bogнар, György Litkei, Sandor Makleit, Miklos Rakosi et Zoltan Dinya.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin, Schrimpf, Warcoin et Ahner,
26, av. Kléber, 75116 Paris.

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de chloroacétanilides substitués de formule



où

5 R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C_1 à C_8 ou alcoxy en C_1 à C_8 ; et R_3 représente un groupe alcoxy en C_1 à C_8 à chaîne droite ou ramifiée.

10 On utilise depuis quelques années plusieurs types de chloroacétanilides substitués de formule (I) comme composants actifs de compositions herbicides sélectives, de par leur activité biologique respective. On a mis au point plusieurs procédés pour la préparation de ces composés biologiquement actifs.

15 Ainsi, selon les brevets américains n° 3 442 945, 3 547 620 et 3 630 716 on fait réagir une N-méthylène-2,6-dialcoylaniline avec du chlorure de chloroacétyle dans un solvant organique comme le n-heptane et on fait réagir la N-chloroacétyl-N-chlorométhyl-2,6-dialcoylaniline ainsi obtenue, sans l'isoler ou après isolement et purification, 20 avec un alcool correspondant en présence d'un agent liant acide comme la triéthylamine. Après la fin de la réaction, on sépare les produits des impuretés en purifiant par lavage aqueux, distillation et cristallisation. Le principal inconvénient de ce procédé tient à son faible rendement qui est dû, 25 d'une part, à la complexité de la voie de synthèse et des

conditions réactionnelles, et d'autre part à la complexité relative du processus de purification nécessaire pour obtenir un produit de pureté appropriée. De plus, la nécessité d'un lavage aqueux s'accompagne de la formation de quantités substantielles d'eaux usées qui posent des problèmes pour l'environnement.

Un procédé analogue est décrit dans le brevet hongrois n° 176 581 avec cette différence que les réactions sont conduites dans une atmosphère inerte et en présence d'ammoniac comme agent liant acide.

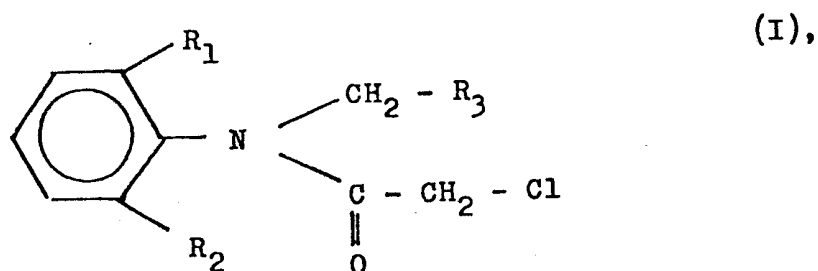
Lorsqu'on conduit le procédé décrit dans ledit brevet hongrois, on ajoute une N-méthylène-2,6-dialcoylaniline à du chlorure de chloroacétyle en agitant et en refroidissant, puis on chauffe le mélange réactionnel à 90°C, et après l'avoir agité pendant $\frac{1}{2}$ h à cette température, on le refroidit à 25°C. On balaie le mélange avec de l'azote et on y ajoute une quantité correspondante d'un alcool sec. On traite ensuite le mélange réactionnel avec de l'ammoniac gazeux entre 35 et 40°C et après la fin de ce traitement on le chauffe à 85°C pendant $\frac{1}{2}$ h. On refroidit le mélange réactionnel, on le lave à l'eau et on sépare les phases. On fait évaporer la phase organique sous vide et on obtient le produit final avec un rendement de 84 à 85%.

Ce procédé est apparemment semblable au précédent quant à la complexité des séquences réactionnelles, ceci étant dû au fait que les deux procédés partent de la base de Schiff, c'est-à-dire une N-méthylène-2,6-dialcoylamine.

Les spécialistes savent que l'on peut préparer les N-méthylène-2,6-dialcoylanilines en faisant réagir une 2,6-dialcoylaniline avec du formaldéhyde. On prépare généralement ce dernier composé en dépolymérisant du paraformaldéhyde dans le méthanol absolu en présence de triéthylamine. On purifie les N-méthylène-2,6-dialcoylanilides ainsi formés et, respectivement, on les déshydrate par distillation sous vide,

après quoi ou bien on les fait réagir plus avant, ou on les garde sous une atmosphère d'azote.

L'invention vise à élaborer un nouveau procédé de préparation de chloroacétanilides substitués de formule



5 où

R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C_1 à C_8 ou alcoxy en C_1 à C_8 ; et

10 R_3 représente un groupe alcoxy en C_1 à C_8 à chaîne droite ou ramifiée,

ledit procédé étant plus simple, plus économique et permettant d'obtenir un produit plus pur que les procédés connus.

L'essence de l'invention consiste à transformer une aniline de formule



15

où R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus, en un N-chloroacétanilide correspondant en utilisant du chlorure de chloroacétyle, à acyler ledit N-

chloroacétanilide avec du chloroformiate de chlorométhyle et à faire réagir la N-chloroacétyl-N-chlorométhylaniline ainsi obtenu avec un alcool de formule

5



où R_3 est tel que défini ci-dessus, éventuellement en présence d'un agent liant acide. Un N-chloroacétanilide de formule (I) ainsi obtenu peut être isolé et purifié par des procédés bien connus des spécialistes.

10

Selon un autre caractère de l'invention, on commence par acyler une aniline de formule (II) avec du chloroformiate de chlorométhyle puis avec du chlorure de chloroacétyle, et enfin on fait réagir un intermédiaire ainsi obtenu avec un alcool de formule (III).

15

Selon un caractère encore différent de l'invention, on transforme une 2,6-dialcoylaniline en un N-chloroacétyl-2,6-dialcoylanilide en utilisant de l'acide monochloroacétique et du trichlorure de phosphore ou un autre agent chlorant comme du chlorure de thionyle ou du phosgène, après quoi on fait réagir ledit intermédiaire plus avant comme il est dit ci-dessus.

20

Selon encore un autre caractère de l'invention, on commence par préparer dans un réacteur approprié du chlorure de chloroacétyle à partir de l'acide monochloroacétique et du chlorure phosphoreux ou du phosgène ou tout autre agent chlorant, puis on ajoute une 2,6-dialcoylaniline dans le réacteur et on commence par faire réagir un N-chloroacétyl-2,6-dialcoylanilide intermédiaire ainsi obtenu avec du chloroformiate de chlorométhyle puis avec un alcool correspondant de formule (III) comme il est dit ci-dessus.

25

30

Les principaux avantages du procédé de l'invention sont les suivants:

a) Comme produit de départ on n'utilise pas du tout de N-méthylène-2,6-dialcoylaniline, et il n'est donc pas

nécessaire d'utiliser de paraformaldéhyde ou de formaldéhyde et de méthanol et de conduire plusieurs étapes difficiles pour purifier et utiliser les N-méthylène-2,6-dialcoylanilines.

- 5 b) Le procédé de l'invention peut être conduit même si l'on ne peut disposer de chlorure de chloroacétyle et de paraformaldéhyde.

L'invention est précisée en détail à l'aide des exemples non limitatifs suivants.

Exemple 1

On mesure 118 g de chlorure de chloroacétyle dans un réacteur, puis on chauffe à 60°C et on y ajoute 149,0 g de 2,6-diéthylaniline. On chauffe le mélange réactionnel à 80°C et on le maintient à cette température pendant 1 h.

On ajoute 4,70 g de diméthylformamide au mélange réactionnel à 80°C puis on y verse goutte à goutte en 1 h ½ 159,0 g de chloroformiate de chlorométhyle. On chauffe le mélange réactionnel à 90°C et on le maintient à cette température pendant 3 h.

On ajoute alors le mélange réactionnel à 320,0 g de méthanol, tout en maintenant sa température en-dessous de 60°C. Après avoir agité à 60°C pendant ½ h, on refroidit le mélange réactionnel, on retire 160 g de méthanol par distillation sous vide et on retire par filtration la faible quantité de solides précipitée. Le produit N-méthoxyméthyl-2,6-diéthyl-chloroacétanilide dissous est soit utilisé sous la forme d'une solution, soit cristallisé par enlèvement du solvant.

Matière récupérée: 256 g
Teneur en agent actif: 88%
REndement: 84,5%
Point de fusion: 41-41,5°C.

Exemple 2

On chauffe à 80°C 158 g de chloroformiate de chlorométhyle et 86 g de xylène et on ajoute goutte à goutte 149 g de 2,6-diméthylaniline. On chauffe alors le mélange réactionnel à une température de 100 à 105°C et on le maintient à cette température suffisamment longtemps pour qu'il se clarifie, c'est-à-dire pendant environ 2 h à 2 h ½.

On ajoute ensuite goutte à goutte 4,7 g de diméthylformamide et 118 g de chlorure de chloroacétyle et après conservation à 100°C pendant 4 h on verse le mélange réactionnel dans 320 g

de méthanol tout en maintenant sa température en-dessous de 60°C. Après avoir agité à 60°C pendant $\frac{1}{2}$ h, on refroidit le mélange réactionnel à 20°C et on retire 240 g de méthanol par distillation sous vide. On retire par filtration la
5 petite quantité de matière solide précipitée. Le produit N-méthoxy-méthyl-2,6-diméthyl-chloro-acétanilide dissous est soit utilisé sous la forme d'une solution, soit cristallisé par enlèvement du solvant.

Matière recueillie: 262 g

10 Teneur en agent actif: 84%

Rendement: 82%

Indice de réfraction $n_D^{25} = 1,4938$.

Exemple 3

On mesure 97 g d'acide monochloroacétique dans un
15 réacteur et on y verse goutte à goutte 149 g de 2,6-diéthyl-aniline et 1,8 g de diméthylformamide. On chauffe le mélange réactionnel à 80 à 85°C et on introduit du phosgène à raison de 50 g/heure pendant 2 h.

On ajoute au mélange réactionnel 158 g de chloro-
20 formiate de chlorométhyle en $\frac{1}{2}$ h à 80°C puis on le maintient à 90°C pendant 3 h.

On ajoute alors le mélange réactionnel à 320 g de
méthanol, tout en maintenant sa température en-dessous de 60°C. Après avoir agité à 60°C pendant $\frac{1}{2}$ h, on refroidit le mélange
25 réactionnel et on retire 160 g de méthanol par distillation sous vide. On retire par filtration la petite quantité de matière solide précipitée. Le produit N-méthoxyméthyl-2,6-diéthyl-chloroacétanilide dissous est soit utilisé sous la forme d'une solution, soit cristallisé par enlèvement du sol-
30 vant.

Matière recueillie: 275 g

Teneur en agent actif: 83,8%

Rendement: 85%

Point de fusion: 41-41,5°C.

Exemple 4

On mesure 97 g d'acide monochloroacétique et 2,7 g de diméthylformamide dans un réacteur et après avoir chauffé le mélange réactionnel à 100°C, on le transforme en chlorure de chloroacétyle en introduisant du phosgène pendant 2 h à raison de 50 g/heure.

Après refroidissement à 80°C on ajoute 149 g de 2,6-diéthylaniline et on maintient le mélange réactionnel à cette température pendant 1 h. On y ajoute à nouveau du diméthylformamide, dans ce cas en une quantité de 4,5 g. On ajoute ensuite 158 g de chloroformiate de chlorométhyle en 1 h $\frac{1}{2}$, on chauffe le mélange à 90°C, on le maintient à cette température pendant 3 h. On le verse ensuite dans 320 g de méthanol, tout en maintenant sa température en-dessous de 60°C. Après l'avoir gardé à 60°C pendant $\frac{1}{2}$ h, on retire 160 g de méthanol par distillation sous vide. Après refroidissement on retire par filtration la substance solide précipitée. Le produit N-méthoxyméthyl-2,6-diéthylchloroacétanilide dissous est soit utilisé sous la forme d'une solution, soit cristallisé par enlèvement du solvant.

Matière recueillie: 263 g
Teneur en agent actif: 84,1%
Rendement: 82%
Point de fusion: 41-41,5°C.

Exemple 5

On mesure 118 g de chlorure de chloroacétyle dans un réacteur, puis on chauffe à 60°C et on y ajoute 135,2 g de 2-éthyl-6-méthylaniline. On conduit la réaction à 80°C, on maintient le mélange réactionnel à cette température pendant 1 h. Après avoir ajouté 4,5 g de diméthylformamide, on verse goutte à goutte 158 g de chloroformiate de chloro-

méthyle dans le mélange réactionnel en 1 h $\frac{1}{2}$.

On maintient le mélange réactionnel à 90°C pendant 3 h, puis on le verse dans 320 g d'éthanol, tout en maintenant sa température en-dessous de 60°C. Après avoir agité à 60°C pendant $\frac{1}{2}$ h, on refroidit le mélange réactionnel et on retire 160 g d'éthanol par distillation sous vide. On sépare par filtration la petite quantité de substance solide précipitée. Le produit 2-méthyl-6-éthyl-N-éthoxyméthyl-chloroacétanilide dissous est soit utilisé sous la forme d'une solution, soit cristallisé par enlèvement du solvant.

Matière recueillie: 251 g
Teneur en agent actif: 89%
Rendement: 83%
Indice de réfraction $n_D^{25} = 1,5233$.

Exemple 6

On mesure 97 g d'acide monochloroacétique dans un réacteur, puis on ajoute 135,2 g de 2-méthyl-6-éthyl-aniline et 1,8 g de diméthylformamide. On chauffe le mélange réactionnel à 80 à 85°C et on y introduit du phosgène pendant 2 h à raison de 50 g/heure. On ajoute alors goutte à goutte 158 g de chloroformiate de chlorométhyle à 80°C pendant $\frac{1}{2}$ h puis on maintient le mélange à 90°C pendant 3 h.

On verse alors le mélange réactionnel dans 320 g d'éthanol tout en maintenant la température en-dessous de 60°C.

Après avoir agité à 60°C, on refroidit le mélange réactionnel et on retire 160 g d'éthanol par distillation sous vide. On sépare par filtration la petite quantité de matière solide précipitée.

Le produit N-éthoxyméthyl-2-méthyl-6-éthyl-chloroacétanilide dissous est soit utilisé sous la forme d'une solution, soit cristallisé par enlèvement du solvant.

Matière recueillie: 259 g

Teneur en agent actif: 89%

Rendement: 86%

Indice de réfraction $n_D^{25} = 1,5233$.

5 Exemple 7

On mesure 97 g d'acide monochloroacétique et 2,7 g de diméthylformamide dans un réacteur et après chauffage à 100°C on transforme le mélange réactionnel en chlorure de chloroacétyle en introduisant du phosgène pendant 2 h à raison de 50 g/heure.

10 On refroidit le mélange réactionnel à 80°C et on y ajoute 135,2 g de 2-éthyl-6-méthylaniline. On maintient le mélange à cette température pendant 1 h et après avoir ajouté 4,5 g de diméthylformamide on y mesure 158 g de chloroformiate de chlorométhyle en 1 h $\frac{1}{2}$, puis après avoir chauffé à 90°C on le maintient à cette température pendant 3 h.

20 On ajoute alors le mélange réactionnel à 320 g d'éthanol, tout en maintenant sa température en-dessous de 60°C. Au bout d' $\frac{1}{2}$ h on le refroidit à 20°C et on retire 160 g d'éthanol par distillation sous vide. On refroidit le résidu et on sépare par filtration la faible quantité de précipité.

25 Le produit N-éthoxyméthyl-6-éthyl-chloroacétanilide dissous est soit utilisé sous la forme d'une solution, soit cristallisé par enlèvement du solvant.

Matière recueillie: 263 g

Teneur en agent actif: 85%

Rendement: 83%

30 Indice de réfraction $n_D^{25} = 1,5233$.

Exemple 8

On mesure 118 g de chlorure de chloroacétyle dans un réacteur à une température de 60°C et on y ajoute 149 g de 2,6-diéthylaniline. On maintient le mélange réactionnel à cette température pendant 1 h.

On ajoute alors 4,5 g de diméthylformamide puis on verse goutte à goutte 158 g de chloroformiate de chlorométhyle dans le mélange réactionnel en 1 h $\frac{1}{2}$ et on le maintient à 90°C pendant 3 h.

On verse le mélange réactionnel dans 400 g de n-butanol, tout en maintenant la température en-dessous de 60°C. Après l'avoir maintenu à 80°C pendant 4 h, on le refroidit et on retire 240 g de solvant par distillation sous vide.

Le produit dissous est soit cristallisé par enlèvement du solvant, soit utilisé sous la forme d'une solution.

Matière recueillie: 300 g

Teneur en agent actif: 81%

Rendement: 79%

Point d'ébullition: 196°C/0,5 mm Hg

Indice de réfraction $n_D^{25} = 1,5163$.

Exemple 9

On mesure 97 g d'acide monochloroacétique dans un réacteur, on y verse goutte à goutte 149 g de 2,6-diéthylaniline et 4,5 g de diméthylformamide et après avoir chauffé à une température de 80 à 85°C on introduit du phosgène dans le mélange réactionnel pendant 2 h à raison de 50 g/h.

On ajoute alors 158 g de chloroformiate de chlorométhyle au mélange à 80°C pendant $\frac{1}{2}$ h et on le maintient à 90°C pendant 3 h.

On ajoute alors le mélange réactionnel à un mélange de 101 g de triéthylamine et 160 g de n-butanol, tout en maintenant sa température en-dessous de 60°C. Après avoir agité pendant $\frac{1}{2}$ h, on refroidit le mélange réactionnel à

20°C, on filtre, on lave 2 fois à l'eau et on sépare, puis on déshydrate ou on retire une petite quantité de solvant par distillation sous vide.

5 La substance ainsi obtenue est utilisée plus avant sous cette forme, ou elle est cristallisée après enlèvement du solvant.

Matière recueillie: 302 g

Teneur en agent actif: 83,5%

Rendement: 85%

10 Point d'ébullition: 196°C/0,5 mm Hg

Indice de réfraction $n_D^{25} = 1,5163$.

Exemple 10

On mesure 118 g de chlorure de chloroacétyle dans un réacteur, on chauffe à 60°C et après avoir ajouté
15 149 g de 2,6-diéthylaniline, on maintient le mélange réactionnel à 80°C pendant 1 h. On ajoute alors 4,5 g de diméthylformamide et 158 g de chloroformiate de chlorométhyle au mélange réactionnel en 1 h $\frac{1}{2}$.

On agite alors le mélange réactionne à 90°C pendant
20 3 h. Dès que la réaction est terminée, on ajoute la substance à un mélange de 160 g de n-propanol et 101 g de triéthylamine tout en agitant. Une température de 60°C doit être maintenue pendant cette étape.

On agite le mélange réactionnel pendant $\frac{1}{2}$ h, on
25 refroidit, on sépare par filtration le chlorhydrate de triéthylamine, on lave la phase organique avec 100 ml d'eau et on déshydrate par distillation sous vide.

Matière recueillie: 289 g

Teneur en agent actif: 89%

30 Rendement: 84,5%

Point d'ébullition: 100°C/10⁻³ mm Hg

Indice de réfraction $n_D^{25} = 1,5193$.

Exemple 11

On mesure 118 g de chlorure de chloroacétyle dans un réacteur, on chauffe à 60°C et après avoir ajouté 149 g de 2,6-diéthylaniline on maintient le mélange réactionnel à 80°C pendant 1 h.

On y ajoute alors 4,5 g de diméthylformamide et on verse goutte à goutte 158 g de chloroformiate de chlorométhyle en 1 h $\frac{1}{2}$. On maintient le mélange réactionnel à 80°C pendant 3 h.

On ajoute alors le mélange réactionnel au mélange de 165 g d'octanol et 101 g de triéthylamine en agitant.

L'alcoolyse se déroule à une température de 60°C; on maintient le mélange réactionnel à cette température pendant 4 h.

Après refroidissement on sépare par filtration le chlorhydrate de triéthylamine. On lave la phase organique avec 100 ml d'eau, on la sépare et on déshydrate par distillation sous vide.

Matière recueillie: 341 g

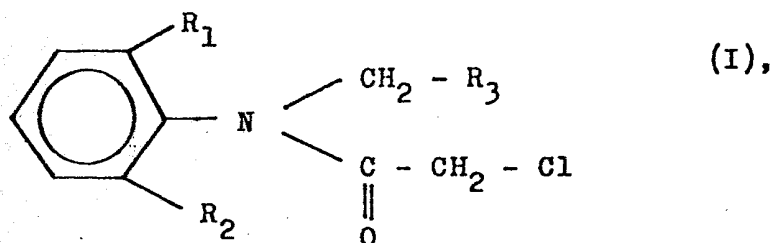
Teneur en agent actif: 82%

Rendement: 83%

Indice de réfraction $n_D^{25} = 1,5239$.

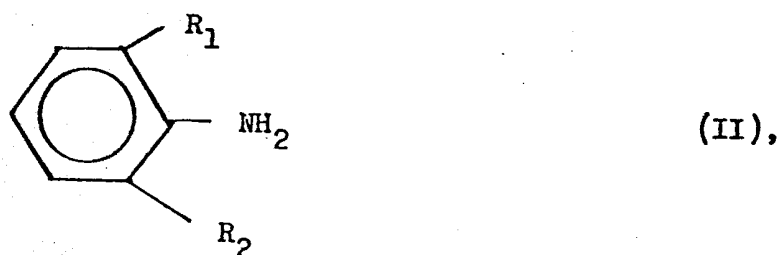
REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de chloroacétanilides substitués de formule



où

- 5 R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C_1 en C_8 ou alcoxy en C_1 à C_8 ; et
- R_3 représente un groupe alcoxy en C_1 à C_8 à chaîne droite ou ramifiée,
- 10 caractérisé en ce qu'on chloroacétyle une aniline de formule



- où R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus, à une température allant de 10 à 120°C, éventuellement dans un milieu solvant en présence d'un agent liant acide, puis en ce qu'on
- 15 fait réagir un intermédiaire ainsi obtenu avec du chloroformiate de chlorométhyle ou encore en ce qu'on fait réagir un composé de formule (II) tout d'abord avec du chloroformiate de chlorométhyle puis en ce qu'on le soumet à une chloro-

acétylation, puis en ce qu'on fait réagir un intermédiaire ainsi obtenu avec un alcool de formule



5 où R_3 est tel que défini ci-dessus, éventuellement dans un milieu solvant en présence d'un agent liant acide, et en ce qu'on recueille un produit de formule (I) de manière connue.

2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'on commence par chloroacétyler une aniline de formule
10 (II) puis en ce qu'on fait réagir l'intermédiaire correspondant avec du chloroformiate de chlorométhyle.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on commence par faire réagir une aniline de formule
15 (II) avec du chloroformiate de chlorométhyle puis en ce qu'on chloroacétyle l'intermédiaire ainsi obtenu.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'on utilise du chlorure de chloroacétyle comme agent chloroacétylant.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3,
20 caractérisé en ce qu'on utilise un mélange d'acide monochloroacétique et de trichlorure phosphoreux comme agent chloroacétylant.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3,
25 caractérisé en ce qu'on utilise un mélange d'acide monochloroacétique et d'oxychlorure phosphoreux comme agent chloroacétylant.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'on utilise un mélange d'acide monochloroacétique et de pentachlorure phosphorique comme agent chloroacétylant.

5 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'on conduit la chloroacétylation avec un mélange d'acide monochloroacétique et de trichlorure phosphoreux avec introduction simultanée de chlore gazeux.

10 9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'on conduit la chloroacétylation avec de l'acide monochloroacétique et avec introduction simultanée de phosgène.

15 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'on conduit la chloroacétylation avec de l'acide monochloroacétique et avec introduction simultanée de diphosgène.