

(12) Ausschließungspatent

(11) **DD 283 497 A7**



Erteilt gemäß § 18 Absatz 2 Patentgesetz
der DDR vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 C 211/63
C 07 C 209/12

DEUTSCHES PATENTAMT

(21)	DD C 07 C / 318 462 6	(22)	29.07.88	(45)	17.10.90
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	siehe (73)
(72)	Niegel, Harald, Dr. Dipl.-Chem.; Meyer, Hans-Peter, Dipl.-Ing.-Ök.; Nauwald, Gunter, Dipl.-Chem., DD
(73)	VEB Arzneimittelwerk Dresden, Wilhelm-Pieck-Straße 35, Radeheul, 8122, DD

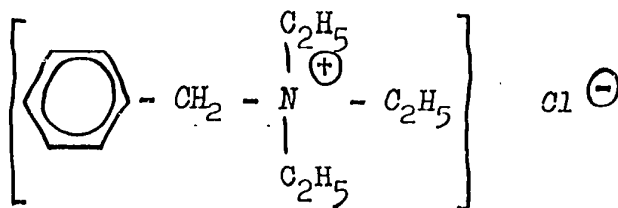
(54) **Verfahren zur Herstellung von Triethylbenzylammoniumchlorid**

(55) Triethylbenzylammoniumchlorid; Triethylamin; Benzylchlorid; inertes Lösungsmittel; Toluol; Aceton; Dimethylformamid; Lösungsmittelgemisch; Phasentransferkatalysator; Chlorierungskatalysator

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Triethylbenzylammoniumchlorid, das als Phasentransferkatalysator und als Chlorierungskatalysator Bedeutung besitzt. Das Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß die Verbindungen Triethylamin und Benzylchlorid in einem Lösungsmittelgemisch aus Toluol, Aceton und Dimethylformamid umgesetzt werden.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Triethylbenzylammoniumchlorid der Formel

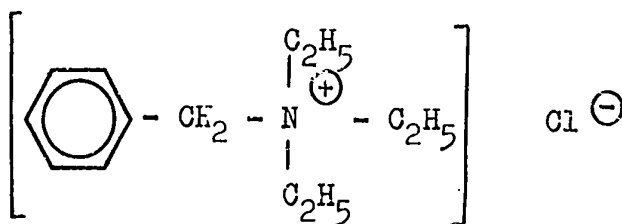


durch Umsetzung von Triethylamin II mit Benzylchlorid III in einem inerten Lösungsmittel, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung von III mit II in einem Gemisch der an sich für die Quaternisierung tertiärer Amine bekannten Lösungsmittel Toluol, Aceton und Dimethylformamid durchführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Lösungsmittelgemisch Toluol:Aceton:Dimethylformamid im Volumenverhältnis 1:0,5:0,05 einsetzt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man III in dem Lösungsmittelgemisch vorlegt und II bei erhöhter Temperatur langsam zugibt.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man II und III in einem Stoffmengenverhältnis von 1:1 bis 1,3:1 einsetzt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Triethylbenzylammoniumchlorid der Formel



Diese Verbindung ist ein wichtiger Phasentransferkatalysator. Weiterhin findet die Verbindung Anwendung als Chlorierungskatalysator, besonders bei der Chlorierung komplizierter Heterocyclen mit PCl_5 .

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Aus DD-PS 208 147 ist ein technisch realisierbares Verfahren zur Herstellung von I bekannt. Dabei wird Triethylamin II mit Benzylchlorid III umgesetzt.

Die Umsetzung erfolgt vorteilhaft in einem Keton, vorzugsweise Aceton. Dabei werden äquimolare Mengen von II und III für die Reaktion eingesetzt.

In einer besonderen Ausführungsform wird nach einer gewissen Reaktionszeit I zwischenisoliert und das noch nicht umgesetzte Ausgangsgemisch bis zur völligen Umsetzung nochmals längere Zeit gekocht.

Das anfallende I entsteht in einer feinkristallinen Form. Eine Zwischenisolation wird notwendig, da das anfallende I ein Rühren stark einschränkt bzw. nicht mehr ermöglicht. Ein erheblicher Nachteil dieser Verfahrensweise stellt neben der immer noch langen Reaktionszeit und den nicht unerheblichen technischen Operationen die Zwischenisolation dar. Durch das Dickwerden des Reaktionsgemisches wird eine schlechte Durchmischung erzielt und beim Zwischenisolieren wirkt noch nicht umgesetztes Ausgangsmaterial III sehr stark schleimhautreizend. Ein Arbeiten mit Atemschutzgerät ist daher unbedingt erforderlich.

Weiterhin entsteht die Verbindung I in einer feinkristallinen Form, was sich besonders beim Trennvorgang fest-flüssig in langen Bearbeitungszeiten äußert. Dabei treten besonders wegen der hygroskopischen Eigenschaften von I Schwierigkeiten dahingehend auf, daß das Produkt wasserfeucht wird. Ein Trocknungsprozeß ist sehr aufwendig und führt zu einem qualitätsgeminderten I. Darüber hinaus birgt die feinkristalline Form die Gefahr in sich, beim Trocknen feine Stäube zu entwickeln, die wiederum besondere Maßnahmen auf dem Gebiet des Gesundheits- und Arbeitsschutzes erfordern.

Aus Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Band XI/2, Seiten 586ff. ist zu entnehmen, daß I aus Ethanol synthetisierbar ist. Hierbei erreicht man jedoch nur eine sehr geringe Raum-Zeit-Ausbeute. Reaktionszeiten von 10 Stunden und mehr sind unrationell. Ähnliches gilt auch für eine Verfahrensvariante in Organic Synthesis Vol. 55, 97 (1976). Die hier für Laboransätze angegebene Variante ist großtechnisch nicht durchführbar, da der Einsatz von Ether aus sicherheitstechnischen Gründen problembehaftet ist und eine Reaktionszeit bis zu 64 Stunden notwendig wird.

Aus DE-PS 863 904 ist die Synthese von quaternären Ammoniumsalzen aus tertiären Aminen und einem Alkylhalogenid bzw. Aryl- bzw. Alkylhalogenid in aromatischen Kohlenwasserstoffen, vornehmlich Benzen, bekannt. Ein Arbeiten in Benzen ist

auch aus Houben-Weyl, Band XI/2, Seite 601, ersichtlich. Eine ähnliche Variante ist aus DD-PS 139842 bekannt, wobei die Synthesen in Benzen durchgeführt werden. Die erhaltenen quaternären Ammoniumverbindungen entstehen als ölige Produkte, die erst durch eine erneute Behandlung in Benzen kristallin erhalten werden.

Der Nachteil der angeführten Variante zur Herstellung von I besteht jedoch darin, daß das Zielprodukt beim Verrühren der öligen Phase spontan kristallisiert und somit eine schlecht rührbare Suspension entsteht, die dazu nicht umgesetztes Ausgangsprodukt enthält und einschließt. Auch eine Veränderung, daß Toluol bzw. Xylen eingesetzt wird, ergibt keine Besserung dahingehend, daß grobkristallines I in hoher Qualität und Quantität erhalten wird.

Aus CH-PS 484866 sind zur Herstellung von quaternären Ammoniumsalzen aus tertiären Aminen und Alkylhalogeniden Benzen, Xylen, Toluol, chlorierte Kohlenwasserstoffe, Säureamide wie Dimethylformamid, Nitrile und Ether bekannt. Bei diesen Lösungs- und Verdünnungsmitteln entstehen die Zielprodukte entweder in einer feinkristallinen Form bzw. als ölige Substanz, die nur schwer kristallisiert. Ein weiterer Nachteil ist die unvollständige Umsetzung bzw. die Bildung von unerwünschten Nebenprodukten (wie z. B. in Dimethylformamid bzw. chlorierten Kohlenwasserstoffen), die eine Qualitätsverschlechterung hervorrufen.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht in der Auffindung eines Verfahrens zur Herstellung der Verbindung I in hoher Ausbeute, Reinheit und in einem technisch einfach und gut beherrschbaren Verfahren.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Triethylbenzylammoniumchlorid I in hoher Ausbeute, Reinheit, Qualität und in gut kristallisierbarer bzw. abtrennbarer Weise herzustellen.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß man Triethylamin II mit Benzylchlorid III in einem Lösungsmittelgemisch, bestehend aus Toluol, Aceton und Dimethylformamid umsetzt. Als besonders vorteilhaft hat sich eine feste Zusammensetzung des Verhältnisses aus diesen inerten Lösungsmitteln erwiesen. Es zeigte sich, daß die Zusammensetzung aus Toluol, Aceton und Dimethylformamid im Volumenverhältnis 1:0,5:0,05 günstig ist. Andere Verhältnisse ergeben entweder niedrigere Ausbeuten oder geringere Qualitäten.

Das Stoffmengenverhältnis der beiden Einsatzprodukte II und III sollte 1:1 bis maximal 1,3:1 betragen. Erfindungsgemäß verfährt man dabei so, daß das Gemisch aus Toluol, Aceton und Dimethylformamid vorgelegt und eine Temperatur von 50°C eingestellt wird. Dazu gibt man das Benzylchlorid III. Die Verbindung II wird in 30 bis 60 Minuten dazugegeben. Während der Aminzugabe ist ein leichter Temperaturanstieg auf 75°C bis 80°C bemerkbar und nach beendeter Zugabe wird bei 85°C bis 90°C 6 bis 10 Stunden gerührt, abschließend auf Raumtemperatur gekühlt, wobei I in groben Kristallen von hoher Reinheit und Ausbeute erhalten wird. Die Mutterlauge enthält kein I und kann destillativ aufgearbeitet oder für weitere Ansätze verwendet werden. Die so erhaltene Verbindung I läßt sich gut abschleudern, enthält kein freies III und muß nicht umkristallisiert werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

1000 I Toluol werden in einer Rührmaschine vorgelegt und unter Rühren werden

500 I Aceton und

50 I Dimethylformamid zugegeben.

Danach gibt man

379,5 kg Benzylchlorid zu, erwärmt auf 50°C und tropft innerhalb 1 Stunde

304 kg 100%iges Triethylamin so zu, daß die Innentemperatur bei 75°C bis 80°C gehalten wird.

Danach erhitzt man zum Rückfluß und rührt 10 Stunden nach. Beim Abkühlen fällt I in groben Kristallen mit hoher Reinheit an.

I wird in einer Zentrifuge von der Mutterlauge getrennt und nicht mehr nachgewaschen.

Die Mutterlauge wird noch dreimal zur Synthese eingesetzt, ohne daß Produkte der Verbindung I in schlechterer Qualität und Ausbeute erhalten werden.

Ausbeute: 683 kg Triethylbenzylammoniumchlorid $\pm$ 100% der Theorie.

Dem Zielprodukt haftet maximal 1% Lösungsmittelgemisch an.

Fp: 195–196,5°C.

Beispiel 2

1000 I Toluol werden in einer Rührmaschine vorgelegt und unter Rühren werden

60 I Dimethylformamid und

303 kg Triethylamin zugegeben und langsam auf 60°C bis 70°C aufgeheizt. Bei dieser Temperatur gibt man langsam

379,5 kg Benzylchlorid in die 60°C bis 70°C warme Lösung und erhitzt nun auf 100°C bis 110°C und rührt dabei 10 Stunden nach.

Man kühlt nun unter Rühren bis auf 20°C und läßt 6 Stunden nachrühren. Triethylbenzylammoniumchlorid fällt in kristalliner Form an und wird abgesaugt. Das erhaltene Produkt wird nochmals mit

600 I Aceton im Rührkessel bei 20°C bis 30°C verrührt und anschließend wieder abgesaugt, sodann in der Zentrifuge gut trockengeschleudert.

Ausbeute: 546 kg Triethylbenzylammoniumchlorid $\pm$ 80% der Theorie.

Fp: 195–196,5°C.

Beispiel 3

1000ml Toluol werden in einem Sulfierkolben vorgelegt. Unter Rühren werden

100ml Aceton und

10ml Dimethylformamid zugegeben.

Danach gibt man

379,5g Benzylchlorid zu, erwärmt auf 50°C und tropft innerhalb 1 Stunde

303g Triethylamin so zu, daß die Innentemperatur bei 75°C bis 80°C gehalten wird.

Danach erhitzt man zum Rückfluß und rührt 10 Stunden nach. Beim Abkühlen fällt das Zielprodukt in groben Kristallen, hoher Reinheit und Ausbeute an.

Ausbeute: 615g Triethylbenzylammoniumchlorid $\triangleq$ 90% der Theorie.

Beispiel 4

Es wird analog Beispiel 3 gearbeitet mit einem Lösungsmittelgemisch aus

1000ml Toluol,

500ml Aceton und

10ml Dimethylformamid.

Ausbeute: 593g Triethylbenzylammoniumchlorid $\triangleq$ 87% der Theorie.

Beispiel 5

Es wird analog Beispiel 3 gearbeitet mit

1000ml Toluol,

30ml Aceton und

50ml Dimethylformamid.

Ausbeute: 634g Triethylbenzylammoniumchlorid $\triangleq$ 93% der Theorie.