



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

- (21) Patentansøgning nr.: 2111/81
(22) Indleveringsdag: 13 maj 1981
(41) Alm. tilgængelig: 15 nov 1981
(44) Fremlagt: 19 aug 1991
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 14 maj 1980 FR 8010806

(51) Int.Cl.⁵ C 07 C 69/96
C 07 C 68/02

- (71) Ansøger: *Societe Nationale des Poudres et Explosifs; 12, Quai Henri IV; F-75181 Paris Cedex 04, FR
(72) Opfinder: Guy Camille *Cagnon; FR, Jonathan Thomas *Martz; US, Roy Arne *Olofson; US, Marc Daniel Arsene *Piteau; FR, Jean-Pierre Georges *Senet; FR

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Magnus Jensens Eftf.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af alpha-chlorerede chlorformiater

(56) Fremdragne publikationer

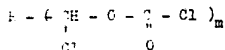
EP pat. nr. 121223

(57) Sammendrag:

2111-81

Fremgangsmåde til fremstilling af alpha-chlorerede chlorformiater.

Fremstilling af alpha-chlorerede chlorformiater med
formlen



hvor

R betegner en alifatisk, cycloaliphatisk, aromatisk, eventuelt substitueret carbonhydrydgruppe, og
m betegner et helt tal, som er større end eller lig 1, sker ved, at man omsætter phosgen med aldehydet $R - \text{CHO}$, normalt i opløsningsmiddelmiljø, i nærværelse af en katalysator, som fortrinsvis er et organisk eller uorganisk stof, som er i stand til i et miljø, som indeholder et aldehyd med formlen $R - \text{CHO}$, phosgen og eventuelt et opløsningsmiddel, at danne et par ioner, hvoraf den ene er en halogenidanion og den anden er en kation, som er tilstrækkeligt adskilt fra halogenidanionen til at meddele denne en nucleofil kraft, som gør det

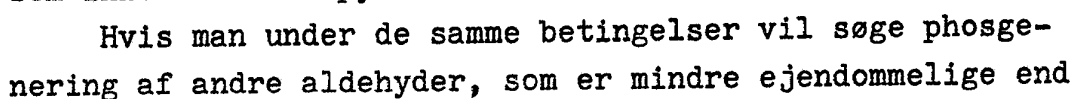
muligt for den at angribe aldehydgruppen eller -grupperne i molekylet $R - \text{CHO}$.

Som katalysator anvendes især tertiære aminer eller phosphiner, substituerede amider, kvaternære ammoniumhalogenider eller metalhalogenider.

Ved fremgangsmåden kan bl.a. fremstilles hidtil ukendte forbindelser svarende til den anførte formel, men hvor R er en eventuelt substitueret alifatisk eller cycloaliphatisk carbonhydrydgruppe, dog ikke methyl, eller en substitueret aromatisk carbonhydrydgruppe.

Syntesen af alpha-chlorerede chlorformiater med den al-

5 mene formel



ovennævnte, f.eks. acetaldehyd, iagttager man dannelsen af talrige komplekser og biprodukter foruden α -chlorethylchlorformiat, som kun fås i middelmådigt udbytte, hvilket gør fremgangsmåden uinteressant i industriel målestok.

5 Hvis man desuden vil forsøge phosgeneringen med en tertiær aliphatisk amin, f.eks. triethylamin, konstaterer man en betydelig nedbrydning af denne amin under dannelse af alene en meget ringe mængde af det ønskede chlorformiat.

Der eksisterer altså et ikke tilfredsstillende behov
10 for en fremgangsmåde til fremstilling af rene α -chlorerede chlorformiater - om muligt i godt udbytte - som omsider gør det muligt at give disse forbindelser med meget simpel struktur den udvikling, som de fortjener.

Gennem den foreliggende opfindelse anvises der en så-
15 dan fremgangsmåde til fremstilling af α -chlorerede chlorformiater, som er frie for biprodukter hidrørende fra senere substitution, ud fra lidet bekostelige udgangsmaterialer, og som giver udmærkede udbytter. Denne fremgangsmåde er den første med så stor anvendelighed, som er foreslået
20 i de sidste 90 år.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

Ifølge opfindelsen omsætter man altså phosgenet med aldehy-
det $R \leftarrow \text{CHO} \right)_m$ i nærværelse af en katalysator. Det er heri opfin-
25 delsen ligger, thi hidtil har man siden århundredets begyndelse troet, at aldehyderne ikke var i stand til at reagere med phosgen undtagen i nogle meget specielle tilfælde, hvor man arbejder i nærværelse af støkiometriske mængder af basiske organiske stoffer, som man i virkeligheden tillagde en rolle som kom-
30 plekseringsmiddel for phosgenet.

Man har kunnet finde en fælles definition for et vist antal passende katalysatorer inden for opfindelsens rammer. Disse katalysatorer er organiske eller uorganiske stoffer, som er i stand til i et miljø, som indeholder et aldehyd med formelen $R \leftarrow \text{CHO} \right)_m$, phosgen og eventuelt et opløsnings-
35 middel, at danne et par ioner, hvoraf den ene er en halo-

genid anion og den anden en kation, som er tilstrækkelig adskilt fra halogenidanionen til at meddele denne en nucleofil kraft, som gør det muligt for den at angribe aldehydgruppen eller -grupperne i molekylet $R (CHO)_m$. Som katalysatorer i forbindelse med opfindelsen nævnes følgende stoffer i sig selv eller i form af deres reaktionsprodukt med phosgen: tertiære aminer, substituerede amider, substituerede urinstoffer og thiourinstoffer, tertiære phosphiner, substituerede phosphoramider, oniumhalogenider såsom kvaternære ammonium-, phosphonium- og arsoniumhalogenider, tertiære sulfoniumhalogenider og metalhalogenider forbundet med et komplekseringsmiddel for deres kation. Fortrinsvis er halogenidet chlor.

Opfindelsen er således bemærkelsesværdig i flere henseender: Den tillader phosgenering af et stort antal aldehyder, og den påviser muligheden for at udføre denne phosgenering i nærværelse af katalytiske mængder af en meget stor mangfoldighed af stoffer.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen muliggør phosgeneringen af et stort antal aldehyder. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen påvirkes ikke i sig selv i væsentlig grad af karakteren af gruppen R. Dette fremgår på samme tid af forsøgsresultater og af mekanismebetragtninger, da aldehydgruppen er det væsentlige ved reaktionen, og da R ikke modificeres, hverken forbigående eller varigt. Til gengæld kan sådanne faktorer som størrelsen af R have indflydelse på visse operationsbetingelser, uden at dette dog er overraskende: f.eks. fører tilstedeværelsen af en tung substituent R til, at man foretrækker en reaktionstemperatur over aldehydets smeltepunkt eller også anvendelsen af et opløsningsmiddel for aldehydet.

Gruppen R kan således være en alifatisk eller cycloalifatisk, mættet eller umættet, substitueret eller usubstitueret gruppe. Man kan således ifølge opfindelsen phosgenere så forskellige aldehyder som acetaldehyd, valeraldehyd, chloral, acrolein og cyclohexancarboxaldehyd.

Gruppen R kan ligeledes være en substitueret eller usubstitueret aromatisk gruppe.

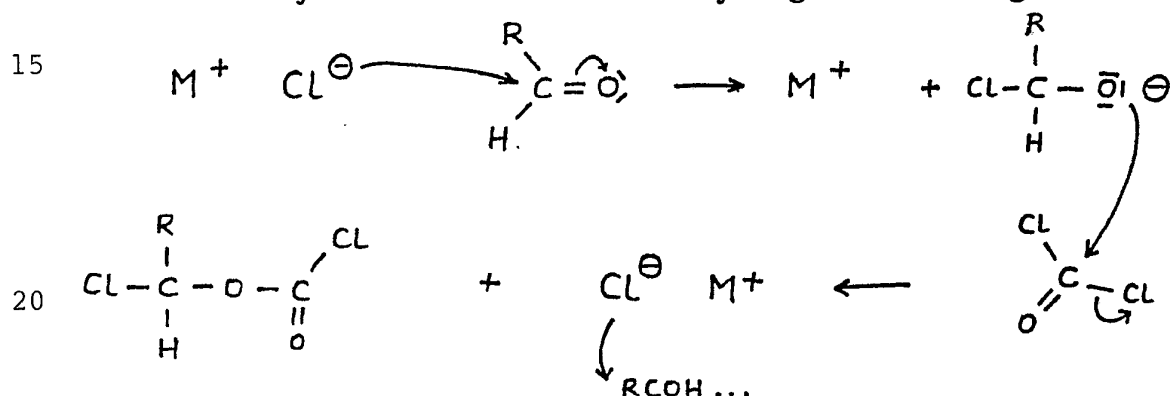
Man kan således ifølge opfindelsen phosgenere benzaldehyd, 2-chlorbenzaldehyd og terephthalaldehyd. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan lige så vel benyttes på monoaldehyder som på polyaldehyder.

- 5 Som allerede nævnt ovenfor består fremgangsmåden ifølge opfindelsen i, at man eventuelt i nærværelse af et opløsningsmiddel phosgenerer det aldehyd, som svarer til det ønskede α -chlorerede chlorformiat, i nærværelse af en katalysator. Udtrykket katalysator skal forstås restriktiv.
- 10 Den forbindelse, der tilsættes som katalysator, er uundværlig for det korrekte forløb af reaktionen, den tiltager ikke direkte i reaktionen og benyttes i forholdsvis små mængder i sammenligning med aldehydet. I denne forstand er der tale om en katalysator, men i modsætning til det normale
- 15 ved katalysatorer er den ikke altid genanvendelig til en anden reaktion, når man først har standset tilledningen af phosgen, og der foreligger i øjeblikket ikke nogen teoretisk forklaring på dette fænomen.

- Indholdet af den benyttede katalysator er et vigtigt,
- 20 men ikke fundamentalt træk ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen. I virkeligheden forholder det sig på den måde, at når det drejer sig om en særlig effektiv katalysator og om et særlig reaktionsdygtigt aldehyd, kan man klare sig med et indhold på 1-10%, regnet i mol, fortrinsvis 3-7%,
- 25 af katalysatoren i forhold til den molære mængde af de aldehydgrupper, som skal omdannes. Derimod er visse katalysatorer mindre effektive, og man må da benytte et indhold på 1-50%, fortrinsvis 40%, altså et højere gennemsnitsindhold. Man kan i forbindelse med opfindelsen
- 30 sige, at der for hver katalysator eksisterer et maksimalt indhold, ved hvis overskridelse man konstaterer, at hovedreaktionen ikke længere foregår eller ledsages af betydelige bireaktioner. Dette maksimale indhold ligger desto lavere, jo mere effektiv katalysatoren er, og
- 35 det ligger desto højere, jo mere ineffektiv katalysatoren er.

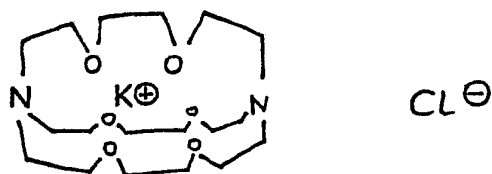
Et af de mest slående aspekter ved den foreliggende opfindelse er den store mængde af stoffer, der kan anvendes som katalysatorer ved reaktionen. Man har prøvet et meget stort antal forbindelser og har kunnet udarbejde
 5 dels en liste over forbindelser, som giver gode resultater, dels en prøve, som gør det muligt for en fagmand at bestemme, om en forbindelse er en god katalysator i den foreliggende opfindelses forstand. Som angivet ovenfor er et vist antal katalysatorer af den type, som frembringer
 10 halogenide anioner, enten direkte eller efter reaktion med fosgenet.

I dette tilfælde er den generelle reaktionsmekanisme for katalysatoren efter al sandsynlighed som følger:

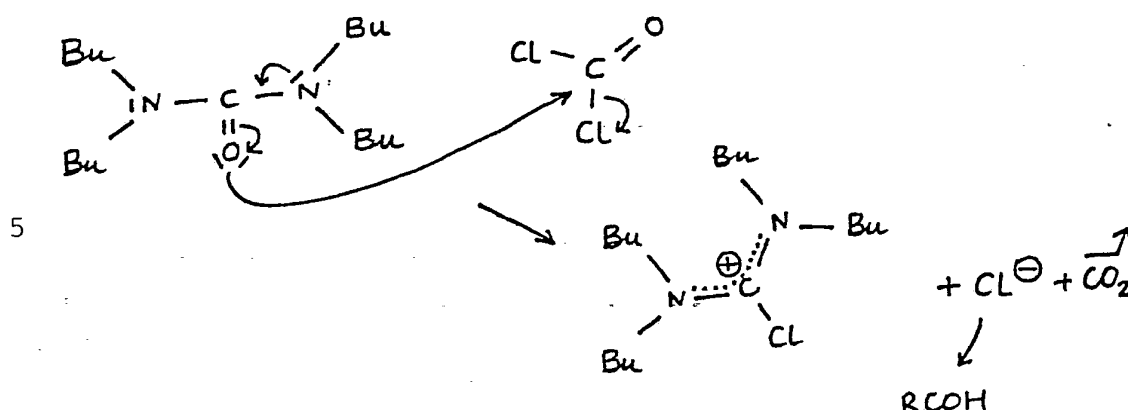


hvor M^+ betegner en uorganisk eller organisk, kompleksret eller ikke-komplekseret kation, som er til stede i
 25 sin form i katalysatoren straks ved starten eller dannes straks i de første øjeblikke af reaktionen ved indvirkningen af fosgenet på katalysatoren.

Således kan M^+ være en kompleksret metalkation eller
 30 en helt organisk kation af oniuntypen, og man har f.eks.:



35 eller M^+ hidrører fra den mere eller mindre fremskredne reaktion mellem fosgenet og det stof, som er ansvarligt for den katalytiske aktivitet, som f.eks. i reaktionsfølgen:



hvor altså M^+ er en voluminøs chlorimoniumkation.

Man har iagttaget, at de mest interessante resultater fås med følgende katalysatorer: aromatiske tertiære aminer med en eneste aromatisk kerne, dvs. tertiære monoarylaminer såsom N,N-dimethylanilin, N,N-dimethylaminopyridin og Mischler's keton eller di-(p-dimethylaminophenyl)-keton, aromatiske monoaziner, indbefattet dem, som udtrykkeligt er udelukket ifølge tysk patentskrift nr. 121 223, såsom pyridin, de ikke-aromatiske cykliske aminer, som benyttes i fransk patentskrift nr. 2 011 179, og navnlig imidazol, substituerede amider og specielt dimethylformamid, substituerede urinstoffer og thiourinstoffer og specielt tetraalkyl-(thio)-urinstoffer såsom tetra-butylurinstof og tetramethylurinstof, tertiære fosphiner og navnlig tertiære aliphatiske fosphiner såsom trioctylphosphin, substituerede fosphoramider og især hexamethylphosphotriamid, kvaternære ammonium-, fosphonium- eller arsoniumhalogenider og tertiære sulfoniumhalogenider og især dem, hvor alle de substituerede carbonhydridgrupper omfatter ialt mindst 16 carbonatomer og fortrinsvis mindst hver 4 carbonatomer, f.eks. tributylbenzylammoniumchlorid, metalliske halogenider forbundet med et kompleksingsstof for deres kation såsom alkalimetal- eller jordalkalimetalchlorid og navnlig kaliumchlorid i forbindelse med en crown-ether såsom 18-crown-6 eller en kryptant såsom (222) eller diaza-1,10-hexaoxa-4,7,13,16,21,24-bicyclo (8,8,8) hexacosan. Naturligvis forbinder man i

dette tilfælde fortrinsvis et komplekseringsmiddel, som sammen med kationen af metalchloridet danner et kompleks med en høj stabilitetskonstant, hvilket er meget let at gøre under hensyn til de talrige undersøgelser, som er udført på dette område, såsom undersøgelserne ifølge Kap-
5 penstein, som er udkommet i Bulletin de la Société Chimique de France, 1974, nr. 1-2, side 89-109, og dem ifølge J.M. Lehn, som er udkommet i Structure and Bonding, vol. 16, side 2-64, Springer Verlag, (1974). De tertiære
10 aliphatiske aminer er for deres vedkommende mindre effektive katalysatorer end de ovenstående forbindelser inden for opfindelsens rammer. Af denne grund fremtræder de ikke som foretrukne katalysatorer. I det ovenstående vil man ved halogenid især forstå chlorid, bromid eller iodid,
15 idet det bemærkes, at man foretrækker et chlorid, så at selv det første molekyle omdannet aldehyd takket være virkningen af det halogenid, som hidrører fra katalysatoren, omdannes til chloreret chlorformiat.

Med katalysatorerne fra den gruppe, som består af amider, urinstoffer, tertiære fosphiner eller pyridin, giver
20 en phosgenering udført mellem 0 og 70°C allerede gode resultater. Dette er navnlig tilfældet med katalysatorer som carboxamider, f.eks. dimethylformamid, phosphoramider såsom hexamethylphosphortriamid, tetraalkylurinstoffer eller -thio-
25 urinstoffer såsom tetrabutylurinstof, tertiære fosphiner såsom trioctylphosphin og naturligvis pyridin. Man benytter fortrinsvis disse katalysatorer, når man af visse grunde, navnlig skrøbeligheden af det α -chlorerede chlorformiat, ønsker at udføre phosgeneringen ved moderat temperatur. Hvis
30 man imidlertid arbejder ved højere temperatur end 70°C, f.eks. i omegnen 100°C, iagttager man generelt ved disse selv samme katalysatorer en forøgelse af udbyttet. Over 110°C løber man risiko for pyrolyse af det dannede α -chlorerede chlorformiat. Til gengæld udføres reaktionen normalt godt
35 med de mest effektive katalysatorer indtil -10°C, som er den temperatur, under hvilken kinetiken ret pludseligt afdæmpes.

Med tertiære aminer med en eneste aromatisk kerne såsom N,N-dimethylaminopyridin, N,N-dimethylanilin eller også imi-

dazol udføres phosgeneringen fortrinsvis ved over 70°C.

En praktisk prøve, som gør det muligt for en fagmand at sige, at en forbindelse er en god katalysator i den foreliggende opfindelses forstand, består i at taget i betragtnings, om man opnår et udbytte på over n% α -chlor-ethylchlorformiat ved reaktion mellem ækvimolekylære mængder af acetaldehyd og phosgen, idet reaktionen udføres i et lukket glas i chlorbenzen ved 100°C eller i tetrachlorcarbon ved 40°C under omrøring i nærværelse af den nævnte forbindelse i en mængde på n% i mol i forhold til acetaldehydet, idet udbyttet måles i forhold til udgangssacetaldehydet, efter 3-6 timer, idet n ligger mellem 5 og 50 og fortrinsvis mellem 5 og 15.

Det er ikke nødvendigt at udføre denne prøve i nogen meget stort målestok. Således kan man nøjes med ved 0°C gradvis at indføre 0,001 mol af den pågældende forbindelse, en magnetisk omrørerstav og 5 ml af en opløsning på 2 mol/liter af acetaldehyd og 2 mol/liter af phosgen i chlorbenzen i et glasrør på 20 ml, som tåler tryk, og at forsegle dette rør og at anbringe det i et termostatbad ved 100°C, idet man benytter den magnetiske omrørerstav til konstant omrøring, og endelig kan man efter afkøling til 0°C måle udbyttet af α -chlorethylchlorformiat efter 3 timers forløb ved NMR. I dette tilfælde får man integrationsværdierne a, b, c og d for den proton, som er fikseret til carbonatomet i α -stilling i forhold til methylgrupperne i følgende respektive forbindelser: CH_3CHO , $\text{CH}_3\text{CHClOCOC}_3\text{H}_7$, $(\text{CH}_3\text{CHO})_3$ (paraldehyd) og CH_3CHCl_2 , hvorefter man ser, om forholdet $100 \text{ b/a} + \text{b} + \text{c} + \text{d}$ er større eller lig 15. I bekræftende tilfælde er den undersøgte forbindelse en god katalysator i opfindelsens forstand. Der skal erindres om, at til de ovennævnte protoner svarer henholdsvis kvadrupletter ved 9,7, 6,45, 4,9 og 5,85 ppm, idet referencen består af TMS. Det vil være klart, at ovenstående forsøg kun har en vejledende værdi, og visse katalysatorer, som ikke tilfredsstiller ovenstående prøve, alligevel er økonomisk yderst interessante, fordi de skønt forholdsvis lidt aktive er

moderate i pris. Yderligere katalysatorer vil opfylde ovenstående prøve dårligt, fordi de navnlig er aktive i nærværelse af opløsningsmiddel. F.eks. kan nævnes KCl forbundet med (222).

5 Ifølge opfindelsen udføres phosgeneringen normalt under atmosfærisk tryk, i visse tilfælde kan det være interessant at arbejde under et tryk, som ligger over eller under det normale tryk. F.eks. kan det i tilfælde af en phosgenering af et flygtigt aldehyd være nyttigt
10 at arbejde under et tryk, som ligger lidt over det normale.

Reaktionen kan udføres i et opløsningsmiddel, som er indifferent over for phosgen, eller som i den sidste ende ved reaktion med dette fører til et opløsningsmiddel, som er indifferent over for phosgen. Dette opløsningsmiddel vælges med fordel, navnlig hvis katalysatoren ikke til at begynde med er af ionisk type, blandt
15 ikke-polære eller svag polære og aprotiske opløsningsmidler såsom f.eks. carbontetrachlorid, chloroform, dichlormethan, toluen, chlorbenzen og hexan. I den udstrækning, hvor man vil phosgenere et meget reaktionsdygtigt aldehyd såsom f.eks. acetaldehyd, vælger man fortrinsvis et opløsningsmiddel, som er lidt mere polært end carbontetrachlorid, så at man undgår risikoen for dannelse af
20 dichloreret carbonat, og man foretrækker således f.eks. dichlormethan. I dette tilfælde kan det ligeledes være interessant at udføre phosgeneringen ved en forholdsvis lav temperatur ($35-40^{\circ}$). Naturligvis kan man ligeledes foretage reaktionen i et opløsningsmiddel, som udgøres af selve den forbindelse, som man vil fremstille. Således kan man indrette bunden af en beholder ved hjælp af
30 α -chloreret chlorformiat hidrørende fra en tidligere fremstilling og derpå indføre reaktionsdeltagere og katalysator. En meget god mulighed består i, at man i bunden af en beholder anbringer flydende phosgen og katalysator, og at man efter reaktion indfører aldehydet og
35 resten af phosgenet. I dette sidste tilfælde begynder re-

aktionen i fravær af opløsningsmiddel, hvorefter den forløber i opløsning i det efterhånden dannede α -chlorerede chlorformiat.

Man har konstateret, at opløsningsmidlets polaritet
5 undertiden har en desto bedre indflydelse på udbyttet, jo større denne polaritet er. Dette tillægges den omstændighed, at i et polært miljø er halogenidanionen og katalysatorkationen bedre adskilt end i et ikke-polært eller kun svagt miljø, hvorved der fås en meget stor reaktionsdygtighed fra halogenidanionen.
10

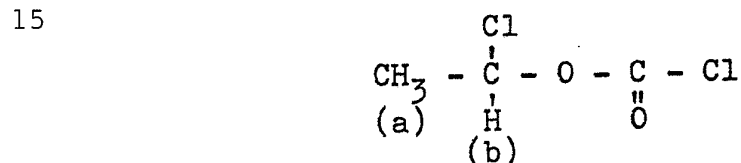
Selve phosgeneringsreaktionen sker efter kendt klassisk teknik. Man kan således enten blande phosgenet i opløsning i en del af opløsningsmidlet med en opløsning af aldehyd indeholdende katalysatoren, eller man kan boble
15 gasformigt phosgen gennem en opløsning af aldehyd indeholdende katalysatoren. Selve phosgeneringen varer flere timer, og den føres normalt i et omrørt miljø. Efter phosgeneringen isoleres det α -chlorerede chlorformiat normalt fra reaktionsmiljøet ved klassisk destillation under atmosfærisk
20 eller formindsket tryk. Man har i denne forbindelse iagttaget, at i tilfælde af syntese af α -chlorerede chlorformiat af benzylserien foretrækker som katalysator at benytte pyridin med carbontetrachlorid som opløsningsmiddel, thi under disse betingelser udfældes katalysatoren eller
25 dens reaktionsprodukt med phosgenet efter phosgeneringen, hvilket gør det muligt at isolere det α -chlorerede chlorformiat ved simpel filtrering uden destillation.

Af det ovenstående fremgår det klart, at fremgangsmåden ifølge opfindelsen ikke blot er egnet til diskontinuerlig brug. I det hele taget forholder det sig på den
30 måde, at når man benytter de bedste katalysatorer, er reaktionstiderne forholdsvis korte, og de varmemængder, som frigøres ved reaktionen, er små. Man kan altså arbejde kontinuerligt og navnlig benytte ringformede reaktorer
35 med injektorer eller konvergens/divergens, idet reaktionsproduktet som nævnt er et godt miljø til udførelse af reaktionen.

Nedenstående eksempler illustrerer fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 1

I en reaktor på 500 ml med omrører, termometer, kul-
 5 syresnekøler og forelag anbringer man 44 g (1 mol) frisk-
 destilleret acetaldehyd, 200 ml vandfrit carbontetrachlo-
 rid og 120 g (1,2 mol) phosgen. Idet blandingen holdes ved
 0°C, tilsætter man i løbet af 15 min. 28,4 g (0,1 mol)
 10 tetra-n-butylurinstof. Temperaturen bringes på 40°C, og
 reaktionen fortsættes i 2 timer 30 min. Efter eliminering
 af overskyddende phosgen ved afgasning og af opløsningsmid-
 let ved fordampning får man 72 g 1-chlorethylchlorformiat,
 som destillerer ved 117°C (litteraturen angiver 115-116°C),
 hvilket svarer til et masseudbytte på 50%. Formlen er:



IR-spektret viser et bånd ved 1780 cm⁻¹ svarende til dob-
 20 beltbindingen C=O, medens NMR-spektret udført i deuterium-
 chloroform med tetramethylsilan som reference lader frem-
 træde en dublet ved 1,85 ppm svarende til protonen (a) og
 en kvadruplet ved 6,44 ppm svarende til protonen (b).

Eksempel 2

25 Dette eksempel angår syntesen af α-chlorethylchlor-
 formiat ud fra acetaldehyd i nærværelse af hexamethylphos-
 photriamid. I en glasbeholder på 3 l med ankeromrører,
 termometer, et kølemiddel til -35°C og et neddykket rør
 indfører man:

- 30 - 1000 ml dichlormethan, som er vasket med vand og
 tørret over magnesiumsulfat,
- 440 g (10 mol) rå vandfrit acetaldehyd og
- 179 g (1 mol) hexamethylphosphortriamid.

35 Man afkøler blandingen til -5°C og indfører under om-
 røring i løbet af 6 timer 30 min. 1107 g gasformigt phosgen.

Man opvarmer reaktionsmiljøet til 35-40°C og holder denne temperatur i 3 timer. Man lader henstå natten over ved stuetemperatur og eliminerer derpå phosgenoverskuddet ved hjælp af en nitrogenstrøm i 2 timer 30 min.

- 5 Derefter destillerer man den opnåede blanding ved 150 mm Hg i en glassøjle (højde 40 cm, diameter 3 cm, fyldt med Fenske-spiraler på 0,5 cm) og samler den fraktion, som går over ved 68°C. Man får således 1020,4 g α -chlorethylchlorformiat, hvilket svarer til et udbytte på 71% i forhold til det benyttede acetaldehyd.

10 Analyse: IR-spektrum (C=O): 1780 cm⁻¹

 - n_D^{20} : 1,4220

 - vægtfylde d_{15}^{15} : 1,2946.

15 Eksempel 3

 Dette eksempel angår syntesen af α -chlorethylchlorformiat ud fra acetaldehyd i nærværelse af pyridin.

- I en glasreaktor på 500 ml med ankeromrører, termometer og tilbagesvaler med acetone og kulsyresne indfører man:

- 20 - 100 ml dichlormethan, som er vasket med vand og tørret over magnesiumsulfat,
 - 44 g (1 mol) råtvandfrit acetaldehyd og
 - 7,9 g (0,1 mol) friskdestilleret pyridin.

- 25 Man afkøler blandingen til en temperatur mellem -5 og -10°C og tilsætter iløbet af ca. 1 time 120 g phosgen.

 Derpå opvarmer man til langsom tilbagesvaling (temperatur 40-45°C) i 3 timer 30 min.

- 30 Man fraskiller det uopløselige materiale ved filtrering under nitrogenatmosfære og destillerer filtratet under formindsket tryk. Der fås således 90 g (udbytte 63%) α -chlorethylchlorformiat (kp 68°C/150 mm Hg).

Eksempel 4

- 35 Dette eksempel angår syntesen af α -chloreret chlorformiat fremstillet ud fra valeraldehyd.

 I en reaktor på 100 ml, som er udstyret som ovenfor, indfører man 21,5 g (0,25 mol) n-pentanal, 50 ml carbon-

tetrachlorid og 1,9 g (0,025 mol) pyridin. Til denne blanding, som er afkølet til -5°C , sætter man 30 g (0,3 mol) phosgen i løbet af 30 min. Temperaturen stiger langsomt til 40°C . Efter 1 time ved denne temperatur afgasses reaktions-

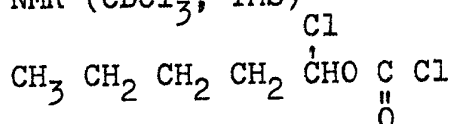
5 blandingen med nitrogen, filtreres og destilleres under formindsket tryk. α -chlor-n-pentylchlorformiat destillerer ved 73°C under 15 mm Hg.

Opnået masse: 28 g svarende til et udbytte på 60,5%.

IR-spektrum: $\text{C}=\text{O}$: 1790 cm^{-1}

10 n_{D}^{20} : 1,4377, vægtfylde (20°C): 1,1523

NMR (CDCl_3 , TMS)



15 (a) (b) (c) (d)

(a) massiv ved 0,92 ppm (3H)

(b) massiv ved 1,40 ppm (4H)

(c) massiv ved 2,05 ppm (2H)

(d) triplet ved 6,30 ppm (1H)

20 Eksempel 5

Dette eksempel angår syntesen af α -chloreret chlorformiat ud fra acrolein.

Apparatet og arbejdsmåden er som i eksempel 4, og man benytter følgende udgangsmaterialer:

- 25 - acrolein (propenal): 28 g (0,5 mol)
 - pyridin : 3,95 g (0,05 mol)
 - carbontetrachlorid : 50 ml
 - phosgen : 60 g (0,6 mol).

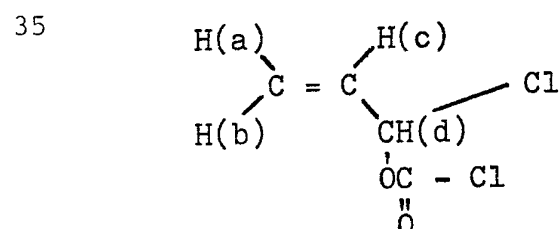
30 α -chlorallylchlorformiatet destillerer ved 38°C under 10 mm Hg.

Opnået masse: 42 g, hvilket svarer til et udbytte på 54%.

IR-spektrum: $\text{C}=\text{O}$: 1780 cm^{-1}

n_{D}^{20} : 1,4462, vægtfylde (20°C): 1,2853

NMR spektrum:



- (a) (b) (c): komplekst massiv fra 5,2 til 6,5 ppm (3H)
 (d) : dublet ved 6,71 ppm (1H).

Eksempel 6

Dette eksempel angår syntesen af α -chloreret chlorformiat fremstillet ud fra benzaldehyd.

Der benyttes følgende stoffer:

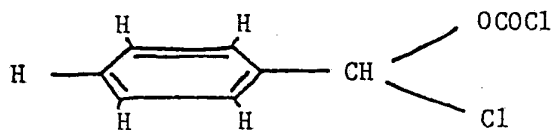
- benzaldehyd : 26,5 g (0,25 mol)
- pyridin : 1,95 g (0,025 mol)
- phosgen : 35 g (0,35 mol)
- carbontetrachlorid: 50 ml.

Idet man benytter samme arbejdsmåde som i eksempel 4, får man 34,8 g (68%) α -chlorbenzylchlorformiat, som destillerer ved 70°C under 0,4 mm Hg.

IR-spektrum: C=O: 1770 cm^{-1}

n_D^{20} : 1,5367, vægtfylde (20°C): 1,3016

NMR-spektrum:



Alle protonerne har en kemisk forskydning på mellem 7 og 8 ppm.

Eksempel 7

Dette eksempel angår syntesen af α -chloreret chlorformiat fremstillet ud fra 2-chlorbenzaldehyd.

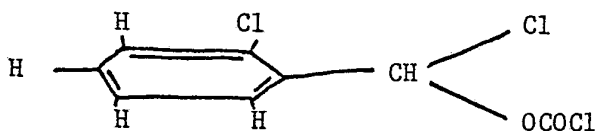
I forhold til eksempel 6 erstatter man benzaldehydet med 2-chlorbenzaldehyd.

Man får 25,1 g (udbytte 42%) α -chlor-(2-chlor)-benzylchlorformiat, som destillerer ved 85-88°C under 0,2 mm Hg.

IR-spektrum: C=O: 1780 cm^{-1}

n_D^{20} : 1,5420, vægtfylde (20°C): 1,4294

NMR-spektrum:



Alle protonerne har en kemisk forskydning på mellem 7 og 8 ppm.

Eksempel 8

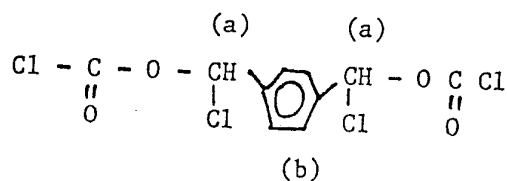
5 Dette eksempel angår syntesen af α -chloreret chlorformiat fremstillet ud fra terephthalaldehyd.

I en reaktor på 500 ml anbringer man 67 g (0,5 mol) terephthalaldehyd, 3,95 g (0,05 mol) pyridin og 100 ml carbontetrachlorid. Derpå indfører man ved 0°C 120 g (1,2 mol) phosgen. Blandingen opvarmes derpå langsomt til 40°C og holdes på denne temperatur i 3 timer. Efter afkastning, filtrering og eliminering af opløsningsmidlet får man 133 g (udbytte 80%) af en farveløs olie.

Totalchlorindhold (i %): beregnet: 42,7, fundet: 40,02

IR-spektrum: C=O: 1780 cm⁻¹

15 NMR-spektrum (CDCl₃, TMS):



(a) singulet ved 7,29 ppm (2H)

(b) singulet ved 7,64 ppm (4H)

Eksempel 9

25 Dette eksempel angår syntesen af α -chlorethylchlorformiat ud fra acetaldehyd i nærværelse af trioctylphosphin.

I en reaktor på 100 ml anbringer man 11 g (0,25 mol) acetaldehyd, 9,25 g (0,025 mol) trioctylphosphin og 50 ml carbontetrachlorid. Til denne blanding, som er afkølet til 0°C, sætter man 30 g (0,3 mol) phosgen. Efter 1 times opvarmning til 35-40°C afgasses reaktionsblandingen, og den destilleres under formindsket tryk (150 mm Hg). Der fås således 9,1 g (udbytte 25%) α -chlorethylchlorformiat, som destillerer ved 67-68°C.

Eksempel 10

35 Dette forsøg angår fremstillingen af α -chlorethylchlorformiat ved phosgenering af acetaldehyd i nærværelse af 5%,

regnet i mol, af pyridin i opløsningsmiljø.

Arbejds måden og apparatet er som i eksempel 4.

De benyttede stofmængder er som følger:

- acetaldehyd : 11 g (0,25 mol)
- 5 - pyridin : 0,99 g (0,0125 mol)
- phosgen : 30 g (0,3 mol)
- methylenchlorid: 50 ml.

Der fås således 25,6 g (udbytte 71,6%) α -chlorethylchlorformiat, som destillerer ved 68°C under 150 mm Hg.

10 Eksempel 11

Dette forsøg angår fremstillingen af α -chlorethylchlorformiat ved phosgenering af acetaldehyd i nærværelse af 5%, regnet i mol, af pyridin uden opløsningsmiddel.

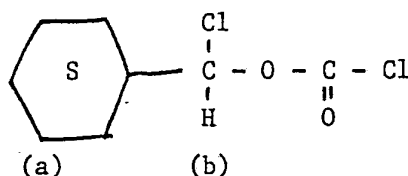
15 I en reaktor på 100 ml udstyret som i de foregående eksempler anbringer man ved 0°C 22 g (0,5 mol) acetaldehyd og 1,98 g (0,025 mol) pyridin. Man indfører ved denne temperatur 60 g (0,6 mol) phosgen. Man opvarmer i løbet af 4 timer reaktionsblandingen til 30°C og holder denne tempera-
20 tur i 1 time. Efter eliminering af phosgenet får man 42,1 g (udbytte 59%) α -chlorethylchlorformiat, som destillerer ved 68°C ved 150 mm Hg.

Eksempel 12

25 Dette forsøg angår phosgeneringen af cyclohexylcarboxaldehyd. I en reaktor på 100 ml anbringer man 28 g (0,25 mol) cyclohexylcarboxaldehyd, 1,98 g (0,025 mol) pyridin og 50 ml carbontetrachlorid. Idet denne blanding afkøles til 0°C, indfører man 30 g (0,3 mol) phosgen. Reaktionsmiljøet opvarmes derpå til 35-40°C og holdes i 1 time på
30 denne temperatur. Efter afgasning, filtrering og eliminering under formindsket tryk af opløsningsmidlet får man 46 g (udbytte 87%) af det forventede chlorformiat, som destillerer ved 90-93°C ved 10 mm Hg.

n_D^{20} : 1,4738, vægtfylde (20°C): 1,1934

35 NMR-spektrum (CDCl₃, TMS):



(b) dublet ved 6,1 ppm (1H)

Disse forsøg, som udføres med apparatet i eksempel 4,
5 har til formål at illustrere effektiviteten af forskellige
katalysatorer i afhængighed af temperaturen.

- acetaldehyd: 4,4 g (0,1 mol)

10 - katalysator: 0,01 mol

- phosgen : 12 g (0,12 mol).

De opnåede resultater i afhængighed af temperatur efter 3 timers reaktion er anført i nedenstående tabel, idet det bemærkes, at spørgsmålet om reaktion eller fravær af reaktion vurderes ved infrarød spektrofotometri. Fraværet af reaktion betyder, at udbyttet er under 5%.

	Eksempel nr.	Katalysatorer	40°C	70°C	100°C
20	13	N,N-methylaminopyridin	ingen reaktion	ingen reaktion	reaktion
	14	N,N-dimethylanilin	ingen reaktion	reaktion	-
25	15	imidazol	ingen reaktion	ingen reaktion	reaktion
	16	produkt fra tetra-n-butylurinstofsreaktion med phosgen	reaktion		
30		$\begin{array}{c} \text{C}_4\text{H}_9 \\ \diagdown \\ \text{N} - \text{C} = \text{N}^+ \\ \diagup \quad \quad / \quad \backslash \\ \text{C}_4\text{H}_9 \quad \text{Cl}^- \quad \text{C}_4\text{H}_9 \\ \quad \quad \quad \text{Cl} \end{array}$			
	17	dimethylformamid	reaktion		

Eksempel 18 til 26

Man udfører to rækker forsøg med katalysatorer ifølge opfindelsen med henblik på syntese af α -chlorethylchlorformiat.

- 5 Disse to rækker adskiller sig indbyrdes kun ved reaktionstemperaturen og det benyttede opløsningsmiddel.

Ved 0°C anbringer man successivt i et forsegleligt glas på 20 ml, hvor glasset tåler at udsættes for tryk, 0,001 mol katalysator, en magnetisk omrørerstav og 5 ml
10 af en opløsning med en koncentration på 2 mol/l af acetaldehyd og 5 ml af en opløsning med en koncentration på 2 mol/l af phosgen i carbontetrachlorid (række 1) eller i chlorbenzen (række 2).

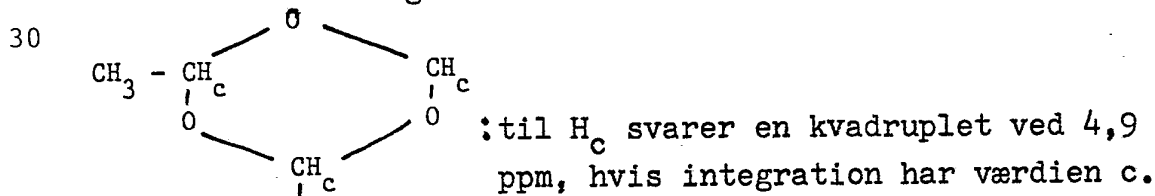
Mængden af katalysator er således 10 mol % i forhold
15 til acetaldehydet.

Derpå forseglers man hurtigt glasset, som man anbringer i et termostatbad ved 40°C (række 1) eller ved 100°C (række 2).

Omrøringen overføres ved hjælp af den magnetiserede
20 stav, og man lader reaktionen forløbe i 3 timer. Efter dette tidsrums forløb afkøler man glasset til ca. 0°C og udtager en prøve af reaktionsmiljøet, som man straks analyserer ved hjælp af NMR (reference TMS). Idet reaktionen er udført i lukket beholder, er der ikke noget tab af acetaldehyd, som genfindes i en af følgende fire former:

CH₃CH_aO: til H_a svarer en kvadruplet ved 9,7 ppm, hvis integration har værdien a.

CH₃CH_bOCOC1: til H_b svarer en kvadruplet ved 6,45 ppm, hvis integration har værdien b.



35 CH₃ - CH_d: til H_d svarer en kvadruplet ved 5,85 ppm, hvis integration har værdien d.

Udbyttet af α -chlorethylchlorformiat, som opnås ved hjælp af hver af katalysatorerne, bestemmes ved hjælp af formlen:

$$\frac{100b}{a + b + c + d}$$

Katalysatorer udbytte/række	TBU (a)	Pyridin	TMU (b)	Quino- lin	CM (c)
udbytte i % række 1 (CCl ₄ , 40°C)	45	100	45	10	15
udbytte i % række 2 (chlorbenzen, 100°C)	75	-	75	65	65

- (a) tetrabutylurinstof
(b) tetramethylurinstof
(c) Mischler's keton

Eksempel 27

I en beholder på 50 ml med magnetisk omrører og en køler med acetone og kulsyresne, som holdes ved -50°C, indfører man: 1,30 g (0,0175 mol) KCl, 0,40 g (0,00106 mol) kryptofix (222), som forhandles af Merck, 12,5 g (0,125 mol) phosgen og endelig 2,2 g (0,05 mol) acetaldehyd.

Man omrører reaktionsblandingen i 5 timer ved stuetemperatur (18-22°C). Efter forløbet af denne periode viser en NMR-analyse af miljøet, at udbyttet af α -chlorethylchlorformiat er 96%, idet resten praktisk taget udelukkende udgøres af acetaldehyd.

Man kan finde en liste over komplekseringsmidler og navnlig anvendelige kryptanter såsom (222) ovenfor, omend eventuelt i forbindelse med et mere egnet salt såsom NaCl, i tidsskriftet Kontakte, som udgives af Merck, 1/77, side 11-31. Man bemærker især kombinationen af NaCl og polymeren kryptofix (222B), som udgør en uopløselig katalysator, der fungerer uden opløsningsmiddel.

Eksempel 28

I en Claisen-kolbe på 50 ml indfører man 0,5 g tetra-
-n-hexylammoniumbromid, 6,25 g phosgen og 1,1 g acetalde-
hyd. Man lader reaktionsblandingen henstå under omrøring i
5 4 timer ved stuetemperatur (18-20°C). Efter dette tidsrums
forløb foretager man en NMR-analyse af blandingen, og iagt-
tager, at den kun indeholder α -chlorethylchlorformiat sva-
rende til et bemærkelsesværdigt udbytte på 100%.

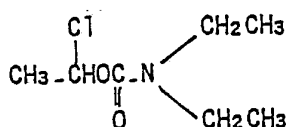
Sammenligningseksempel 1

10 Dette eksempel angår reaktionen mellem phosgen med
acetaldehyd i nærværelse af en ækvivalent (i forhold til
acetaldehyd) af triethylamin.

20 ml methylenchlorid, som er vasket med vand og
tørret over MgSO_4 , 8,8 g (0,2 mol) vandfrit acetaldehyd og
15 20,2g (0,2 mol) friskdestilleret triethylamin indføres i en
glasreaktor udstyret med mekanisk omrører, et termometer og
en methylenchlorid/kulsyresne-tilbagesvalingskondensator.

Blandingen afkøles derpå til mellem -5 og -10°C, og
der tilsættes 25 g phosgen i løbet af ca. 1 time.

20 Blandingen opvarmes derpå under svag tilbagesvaling
(temperatur 40°C) i 3-5 timer. Det uopløselige materiale
fracfiltreres under nitrogen, og filtratet destilleres under
formindsket tryk. Der fås intet α -chlorethylchlorformiat.
Der fås i stedet et andet produkt, O-1-chlorethyl-N,N-di-
25 ethylcarbammat:



30

- udbytte: 30,5 g (85 %)
- kogepunkt: 85°C/11 mm Hg
- IR u: 5,81 (vs); tydeligt
- ^1H N.M.R. (δ): 6,58 (q, J=6), 3,30 (Q, J=7)
- 35 1,80 (d, J=6), 1,13 (t, J=7),
forhold 1:4:3:6; CCl_4

Sammenligningseksempel 2

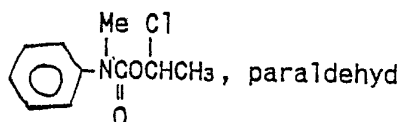
Dette eksempel angår reaktionen mellem phosgen og acetaldehyd i nærværelse af en ækvivalent (i forhold til acetaldehyd) af dimethylanilin.

5 Der benyttes samme udstyr og fremgangsmåde som ovenfor, men med følgende udgangsmaterialer:

- * methylenchlorid: 35 ml
- * vandfrit acetaldehyd: 8,8 g (0,2 mol)
- 10 * N,N-dimethylanilin: 24,2 g (0,2 mol)
- * phosgen: 25 g

Blandt adskillige forbindelser som

15



fås α -chlorethylchlorformiat kun i et meget lille udbytte, nemlig 3,15 g (11%) og i uren tilstand (tilstedeværelse af

20 CH_3CHCl_2).

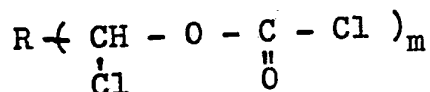
25

30

35

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af α -chlorerede chlorformiater med formlen



5

hvor R betegner en mættet eller umættet alkyl- eller cycloalkylgruppe med indtil 24 carbonatomer eller en arylgruppe og eventuelt substitueret med halogenatomer eller grupper, som er indifferente over for phosgen, og m er 1 eller 2, ved omsætning af phosgen med et aldehyd med formlen $R - \text{CHO})_m$, hvor R og m har samme betydning som ovenfor, k e n d e t e g n e t ved, at reaktionen udføres i nærværelse af en katalysator, som vælges blandt tertiære aminer, substituerede amider, substituerede urinstof-derivater, substituerede thiourinstofderivater, tertiære phosphiner, substituerede phosphoramider, reaktionsprodukterne af disse katalysatorer med phosgen, oniumhalogenider og metalhalogenider forbundet med et kompleksdannelsesmiddel for deres kation, og at mængden af den benyttede katalysator er 1-50% i mol af katalysator i forhold til den molære mængde af de aldehydgrupper, som skal omdannes.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at oniumhalogenidet er et kvaternært ammoniumhalogenid.

25 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at katalysatoren er et alkalimetal- eller jordalkalimetalhalogenid, som er forbundet med en crown-ether eller en kryptant.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 2-3, k e n d e t e g n e t ved, at halogenidet er et chlorid.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1-4, k e n d e t e g n e t ved, at den benyttede mængde katalysator er 3-7 % i mol katalysator i forhold til den molære mængde af de aldehydgrupper, som skal omdannes.

35 6. Fremgangsmåde ifølge krav 1-5, k e n d e t e g n e t ved, at reaktionen udføres ved -10-110°C, fortrinsvis 0-70°C.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 1-6, k e n d e t e g -
n e t ved, at reaktionen udføres i et aprotisk opløsnings-
middel, som er indifferent over for phosgen, og som er
ikke-polært eller svagt polært.

5 8. Fremgangsmåde ifølge krav 7, k e n d e t e g -
n e t ved, at det benyttede opløsningsmiddel udgøres af
selve reaktionsproduktet.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 1-6, k e n d e t e g -
n e t ved, at reaktionen udføres i fravær af et fremmed
10 opløsningsmiddel.

15

20

25

30

35