



SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

176376

Bejelentés napja: 1976. XII. 23. (EE-2466)

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 295/00

Közzététel napja: 1980. VIII. 28.

Megjelent: 1981. VII. 31.

Feltalálók:

dr. Kis-Tamás Attila vegyészmérnök 20%, Pilisvörösvár, +Majoros László vegyészmérnök 10%, Jurák Ferenc vegyészmérnök 10%, Budapest, Fried Gábor vegyésztechnikus 5%, Vecsés, dr. Orbán István vegyészmérnök 8%, Halmos József vegyésztechnikus 8%, Mihályi György vegyészmérnök 10%, Kovács István vegyészmérnök 10%, Kiss Csaba vegyészmérnök 10%, Budapest, Góra László okl. vegyész 9%, Isaszeg

Szabadalmas:

EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár,
Budapest

Eljárás szekunder diklórecetsavamidok előállítására

1

A találmány tárgya új ipari eljárás az I. általános képletű fontos növényvédőszerantidotumként alkalmazható diklórecetsavamid-származékok előállítására, szekunder aminok diklóracetilézésével.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek az (I) általános képlettel jellemezhetők. A képletben R_1 és R_2 egymástól függetlenül 1–10 szénatomszámú alkil-, 2–5 szénatomszámú alkenil- vagy benzil-csoportot jelent, de R_1 és R_2 a nitrogénatommal együtt morfolil- vagy piperidil-csoportot is jelenthet. A szekunder savamidok előállítása az irodalom szerint a megfelelő amin acilezésével (savval, savhalogeniddal, savanhidriddel, savészterrel, savhidraziddal, savaziddal, keténnel) végezhető el, vagy a savamid alkilezése (illetve helyettesítése) útján jutnak a kívánt termékhez. Elvileg bármelyik eljárás alkalmazható a szekunder aminok diklóracetilézésére, de ipari realitása csak az egyszerű technológiával, gazdaságosan elvégezhető útnak van.

A felsorolt lehetőségek ipari megvalósításának gátat szab, a diklóracetilkloridon és a diklórecetsavészteren kívül, a többi származék körülményes és költséges előállíthatósága.

A diklóracetilszármazékok előállítási nehézségei nagyrészt onnan származnak, hogy a savklorid és a savészter kivételével valamennyi savszármazékot diklórecetsavból nyerik. Utóbbit ecetsav klórozásával és klórozott termékek szétválasztásával kapják. A szétválasztás többlépcsős és kb. 90%-os tisztaságú

2

terméket eredményez (1 921 717 sz. amerikai szabadalmi leírás).

A diklórecetsav és metilésztere a savkloridból kiinduló szintézisnél gazdaságosabban állítható elő klorál Wallach-reakciójával (103 147 sz. szovjet szabadalmi leírás).

Más diklórecetsavszármazékokat ezekből a vegyületekből kiindulva lehet előállítani.

Megvizsgálva az acilezési lehetőségeket, a következők állapíthatók meg:

Savval történő acilezés alifás aminok acilezésére csak korlátozottan alkalmazható, mivel csak nagy hőmérsékleten, 180–200 °C-on (az amin forráspontja felett) megy végbe a reakció. Jó hozamot általában csak aromás aminnal kapunk (J. Org. Chem. 17 1952 p. 568). Az átalakulást elősegítő katalizátorok (pl. SiO_2 , H_2SO_4 , AlCl_3), vízmegkötőszerek (pl. a megfelelő savanhidrid, P_2O_5 (Ber. 86 1953 p. 278), vagy a reakció közbeni oldószeres azeotrop vízlehajtás szintén csak az anilinszármazékok esetében bizonyultak hatásosnak. Szokásos a reakciót karbodiimidazol jelenlétében végrehajtani, (Angew. Chem. 74 1962, p. 407), de ez a reagens ipari alkalmazásra nehezen hozzáférhető. Így a diklórecetsav általánosan nem használható (II) képletű aminok – a képletben R_1 és R_2 jelentése változatlanul a fenti – acilezésére.

Diklóracetilkloriddal a (II) képletű aminok általánosan acilezhetők (2,218 097 sz. nyugatnémet szabadalmi leírás). A diklórecetsavkloridot a diklór-

ecetsavészterhez hasonlóan nemcsak diklórecet-savból lehet előállítani, hanem triklóretilén oxidációjával (531 579 sz. német szabadalmi leírás), vagy pentaklóretilénből kénsavas reakcióval (362 728 sz. német szabadalmi leírás) is. A diklórecetsavklorid gazdaságosabb ipari előállítási lehetőségét és felhasználását korlátozza a mono-, és triklóracetil-klorid szennyezése erősen korrozív és egészségkárosító hatása, valamint nehéz tárolhatósága.

A diklórecetsavanhidrid alkalmazása gazdaságosan nem valósítható meg, mivel – a már említett okok miatt – a költségesen előállítható savnak csak a fele hasznosítható.

Szekunder aminok diklórecetsavészterrel történő acilezésére – a szakirodalom tanúsága szerint – eddig két próbálkozás történt. (Bull. Soc. Chim. France 1964 (5) p. 1036–1039, J. A. C. S. 77 p. 3798–3801). Kísérleti eredményeiket vizsgálva megállapítható, hogy rendkívül hosszú reakcióidők alkalmazásával sem sikerült – a vizsgált aminok igen szűk körében sem – a módszert általánossá tenni, sem megfelelő kitermelést elérni (J. A. C. S. 77 p. 3798–3801).

Ketének segítségével az acilezés általában jó eredménnyel elvégezhető (S. Patay: The Chemistry of Alkenes. 1964, p. 11760). Diklóracetilezésre ez a módszer jelenleg még nem alkalmazható, mivel diklóretént még nem sikerült tiszta állapotban iparilag felhasználható technológiával előállítani ($\text{CCl}_3\text{--COBr}$ -ből kiinduló laboratóriumi eljárás ismert: J. Org. Chem. 31 1966, p. 626). A diklóracetamid alkilezése aminnal (449 112 sz. német szabadalmi leírás), vagy aminsóval (J. A. C. S. 70 1948, p. 2115) csak primer aminok esetén ad jó termelést, valamint a diklórecetsavamid alkilezése esetén az O-alkilezés nem zárható ki, így a reakció nem tehető egyértelművé.

Az egyéb savszármazékok közül a savazid, hidrazid alkalmazása (Org. Reactions, 3 1946 337) csak laboratóriumi méretben és speciális esetben jöhet szóba.

Összegezve a kémiai szakirodalom alapján a szekunder aminok diklóracetilezhetőségét, megállapíthatjuk, hogy diklóracetilezésre csak az igen korrozív, bomlékony és az egészségre nagymértékben káros diklóracetil-klorid alkalmazható ipari méretben, és az ily módon acilezett termékek tisztításánál igen nagy gondot jelent az alkalmazott savkloriddal bevitt mono- és triklóracetilszármazék szennyezés, melyek eltávolítása sok esetben csak igen nagy veszteségek árán lehetséges.

Vizsgálataink során az irodalomban talált diklórecetsavészterrel történő diklóracetilezési próbálkozásokkal szemben arra az ellenkező és meglepő megállapításra jutottunk, hogy a szekunder aminok diklórecetsavészterrel történő acilezése fémalkoholátok jelenlétében rövid reakcióidő alatt, igen jó eredménnyel megoldható. Az eljárás nagytisztaságú végterméket szolgáltat egy egyszerűen végrehajtható folyamat végén, így ipari módszerként használható.

A találmány szerint tehát úgy járunk el, hogy egy (II) általános képletű szekunder aminot diklórecetsavészterrel reagáltatunk protikus szerves oldószeres vagy oldószermentes közegben, fémalkoholát jelenlétében. (A képletben R_1 és R_2 jelentése a

fent közölt.) A reakciót előnyösen -20 és $+100^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A találmány szerinti eljárás fő előnye, hogy igen enyhe körülmények között kivitelezhető. A találmányunk szerinti eljárás segítségével tizednyi reakcióidő alatt kb. kétszeres hozamú, nagytisztaságú anyag nyerhető.

A diklórecetsavészter, mint acilező szer, könnyen hozzáférhető, viszonylag egyszerűen előállítható nagyüzemi termék. További előnye, hogy a savkloridhoz képest igen csekély a korrozivitása, egészségkárosító hatása, és jól tárolható. A találmány szerint végrehajtott diklóracetilezés technikailag könnyen kivitelezhető. Például szobahőfok-tartományban két-három órás reakcióidővel közel kvantitatív diklóracetilezés érhető el.

Találmányunkat az alábbi példákon szemléltetjük:

1. példa

Diklórecetsav-metilészter előállítása

Keverővel, hőmérővel, csepegtető tölcserrel és visszacspegtető hűtővel ellátott négynyakú lombikba bemért 37,5 g (0,355 mól) Na_2CO_3 , 90 ml (1,85 mól) metanol és 1,1 g (0,0225 mól) NaCN elegyéhez reflux-hőmérsékleten 1–1,5 óra alatt 90 g (0,6 mól) klorált adagolva, a reakcióelegyből 3 órás reflux utáni vizes (150 ml) kikeveréssel a diklórecetsavmetilészter alsó fázisként nyerhető. Az elválasztott szerves fázist 75 ml vízzel mosva, majd Na_2SO_4 -on szárítva, 59–62 g diklórecetsavmetilésztert nyerünk, mely gázkromatográfiásan 85–90% tisztaságú.

Kitermelés: 68–72%

Az ily módon nyert diklórecetsav-metilészter – tartalmi meghatározás után – desztilláció nélkül felhasználható a példákban felsorolt diklóracetilezési reakciókban.

2. példa

Diklóracetil-morfolid előállítása

Keverővel, hőmérővel, csepegtető tölcserrel ellátott háromnyakú lombikba bemért 15,7 g (0,11 mól) diklórecetsav-metilészter és 8,7 g (0,1 mól) morfolin elegyéhez $15\text{--}20^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten 1,15 g (0,021 mól) nátriummetilát 10 ml metanollal készített oldatát adagoljuk. 2,5 órás reakcióidő után a reakcióelegyet 1:1 HCl -al megsavanyítjuk és 3×25 ml diklóretánnal extraháljuk. Az oldószert és az el nem reagált diklórecetsav-metilésztert desztillációval eltávolítjuk. A maradék olaj hűtésre kristályosodik, 18,4 g fehér, kristályos diklóracetil-morfolidot kapunk. A nyert termék vékonyrétegekromatográfiásan egységes. Op.: 62°C .

Kitermelés: 90–97%.

Analízis a $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2\text{Cl}_2$ képlet alapján:

Számított:	C = 36,38%,	H = 4,57%,
	N = 7,07%,	Cl = 35,8%,
Talált:	C = 36,78%,	H = 4,82%,
	N = 7,05%,	Cl = 36,32%.

3. példa

Diklóracetil-dipropilamid előállítása

Az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy morfolin helyett 10,1 g (0,1 mól) dipropilamint használunk, mint acilezendő amint.

Az 1. példában vázolt feldolgozás során 18,8 g diklóracetil-dipropilamidot nyerünk szintelen olajként, mely gázkromatográfiásan 94–97%-os tisztaságú.

A további tisztítás érdekében a diklóracetil-dipropilamid könnyen desztillálható, s 1 torr nyomáson 111 °C-os párahőmérsékleten nyerhető.

Analízis a $C_8H_{15}NOCl_2$ képlet alapján:

Számított:	C = 45,30%	H = 7,13%
	N = 6,60%,	Cl = 33,43%,
Talált:	C = 45,80%,	H = 7,26%,
	N = 7,25%,	Cl = 34,32%.

4. példa

N,N-diallil-diklóracetamid előállítása

59 g (0,4 mól) diklórecetsav metilészter, és 40 g (0,4 mól) diallilamin elegyhez 25–30 °C-on 0,09 mól nátrium-metilát 35 ml metanollal készített oldatát adagoljuk. A reakcióelegyből 3 órás reakció után 60 ml 10%-os HCl-al történő savanyítás után N,N-diallil-diklórecetsavamid nyerhető, mely néhány százaléknyi kiindulási anyagot és egyéb, mellékreakciókban keletkező terméket tartalmaz.

Kitermelés: 91–94%.

Az N,N-diallil-diklóracetamid tisztítása kémiai, illetve fizikai-kémiai módszerekkel végezhető el.

A kémiai módszerben használt hidrazin-hidrát – mely segítségével az esetleg el nem reagált diklórecetsav metilészter és a néhány százalékban keletkező melléktermékek eltávolíthatók – valamint a fizikai-kémiai módszerek (desztilláció, adszorpció) segítségével, gázkromatográfiásan 96–98%-os tisztaságú N,N-diallil-diklóracetamid nyerhető.

Kitermelés: 80–87%. n_D^{20} : 1,5020 fp^2 : 118 °C

5. példa

N,N-diallil-diklóracetamid előállítása

A 4. példában leírt reakció félüzemi körülmények között is megtartotta kedvező tulajdonságait. 1000 literes készülékbe 154 kg metanolt szívatunk, majd hűtés közben 25 kg nátriummetilátot adagolunk hozzá. Ha az oldat kb. 25 °C-ra lehűlt, hozzászívatunk 200 kg diallilamint. Ezután kb. 2 óra alatt 304 kg diklórecetsavmetilésztert az elegyhez adagolunk, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét 25–32 °C között tartjuk. Ezután 30–33 °C-on 2 órán keresztül utóreagáltatjuk.

Közben egy 1250 literes készülékbe 250 kg vizet és 150 kg cc. sósavat szívatunk, majd a reakció

befejeztével belefolyatjuk a reakcióelegyet úgy, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen 33 °C fölé. Keverjük, majd ülepedés után elválasztjuk a nyers, N,N-diallil-diklóracetamidot a vizes fázistól, és egy 500 literes készülékbe szívatjuk. Keverés és hűtés közben beadagolunk 40 kg hidrazin-hidrárt úgy, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen 33 °C fölé. 1 óra keverés után ülepedni hagyjuk, majd a két fázist szétválasztjuk. Az N,N-diallil-diklóracetamidot 125 kg víz, 64 kg metanol és 40 kg cc. sósav elegyével mossuk. Mosás után 20 kg benzolt adunk hozzá, majd vákuumdesztillációval víztelenítjük, szénnel derítjük és nyomószűrőn szűrjük.

Kitermelés: 82%.

6. példa

Diklóracetil-piperidid előállítása

A 2. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy morfolin helyett 8,5 g (0,1 mól) piperidint használunk, mint acilezendő amint. Az 1 : 1 HCl-al megsavanyított reakcióelegyet 3 x 25 ml diklóretánnal extrahálva, desztillációs művelet során gázkromatográfiásan egységes diklóracetil-piperidid nyerhető.

Kitermelés: 75–80%. fp^3 : 112 °C

7. példa

Diklóracetil-dipropilamid előállítása

Reaktor-lombikba bemért 20,2 g (0,2 mól) di-n-propilamin és 32,3 g (0,22 mól) diklórecetsavmetilészter elegyéhez 0,05 mól kálium-metilát 15 ml metanollal készített oldatát adagoljuk oly módon, hogy az adagolás alatt a hőmérséklet ne emelkedjen –10 °C fölé. 3 órás szobahőmérsékleten való keverés után a reakcióelegyből di-n-propil-diklóracetamid nyerhető a következő módon:

A reakcióelegyet híg HCl-al kongó-vörösré savanyítva, az alsó fázisként nyerhető termék desztillációs úton tisztítható. Az N,N-di-n-propil-diklóracetamid 92–95%-os tisztasággal nyerhető.

Kitermelés: 70–75%. n_D^{20} : 1,5032

8. példa

N,N-diallil-diklóracetamid előállítása

4,8 g (0,2 mól) zsírtalanított Mg-forgácsot, 50 ml vízmentes metanolt és 1 ml széntetrakloridot 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forralunk. A kapott magnézium-metilátról az alkalmazott metanol nagy részét ledesztilláljuk, a maradék sűrű szuszpenziót 19,4 g (0,2 mól) diallilaminnal elkeverjük, és az elegyhez 32,3 g diklórecetsavmetilésztert adagolunk, miközben az elegy hőmérsékletét 25–30 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet 5 órán keresztül keverjük, majd a 4. példában ismertetett módon feldolgozzuk.

Kitermelés: 74–78%.

9. példa

N,N-diallil-dikloracetamid előállítása

2,5 g (0,06 mól) káliumot és 53 ml tercier butanol a kálium feloldódásáig refluxáltatunk. A nyert kálium-tercierbutilátról a fölöslegben alkalmazott tercier butanol nagy részét ledesztilláljuk, a maradék szuszpenziót 19,4 g (0,2 mól) diallilammal elkeverjük, és az elegyhez 32,3 g (0,22 mól) diklor-
ecetsav-metilésztert adagolunk, miközben az elegy hőmérsékletét 25 °C alatt tartjuk. A reakcióelegyet 3,5 órán át keverjük, majd a 4. példában ismer-
tetett módon feldolgozzuk.

Kitermelés: 70–77%. n_D^{20} : 1,5022

10. példa

N-n.hexil-N-metil-dikloracetamid előállítása

Keverővel, hőmérővel, csepegtető tölcserrel ellátott reaktorlombikba bemért 0,05 mól (5,76 g) N-metil-n.hexilamin és 0,05 mól (7,15 g) dikloracet-
sav-metilészter elegyéhez 15–20 °C közötti hőmér-
sékleten 0,01 mól (0,54 g) nátriummetilát 2 ml me-
tanollal készített oldatát adagoljuk 10 perc alatt.
3 órás reakcióidő után (25–30 °C) a reakcióelegyet
1 : 1 HCl-al kongóvörös indikátor mellett megsava-
nyítjuk és 2 x 10 ml diklóretánnal extraháljuk. Az
egyesített diklóretános fázisokat Na₂SO₄ felett szá-
rítjuk és csökkentett nyomáson az oldószert eltávo-
lítjuk.

A maradék 10,3 g, gázkromatográfiásan 95–96%
tisztaságú N-n.hexil-N-metil-dikloracetamid.

Kitermelés: 86,5%

Fp: 107–108 °C 1,65–1,8 Hgmm.

11. példa

N-benzil-N-metil-dikloracetamid előállítása

Keverővel, hőmérővel, csepegtető tölcserrel ellátott reaktorlombikba bemért 0,05 mól (6,06 g) N-metil-benzilamin és 0,05 mól (7,15 g) dikloracet-
sav-metilészter elegyéhez 15–20 °C közötti hőmér-
sékleten 0,01 mól (0,54 g) nátriummetilát 2 ml meta-
nollal készített oldatát adagoljuk 10 perc alatt.
3 órás reakcióidő után (25–30 °C) a reakcióelegyet
1 : 1 HCl-al megsavanyítjuk és 3 x 10 ml diklóretán-
nal extraháljuk. Az egyesített, szárított szerves fázis-
sokat csökkentett nyomáson bepároljuk, az így
nyert primer kristályokat (súlya 10,5 g, kitermelés:
90,5%) vizes etanolból átkristályosítottuk, és 9,62 g
N-benzil-N-metil-dikloracetamidot nyerünk.
Op.: 57–59 °C.

12. példa

N,N-diallil-dikloracetamid előállítása

Keverővel, csepegtetőtölcsérrel és hőmérővel el-
látott reaktorba bemért 9,72 g (0,1 mól) diallil-
amin és 14,3 g (0,1 mól) diklorécetsav-metilészter
elegyéhez 1,05 g (0,02 mól) nátrium-metilátot ada-
golunk 80 °C hőmérsékleten. 2 órás utókeverés
után a 4. példában leírt módon 11,6 g (56%)
N,N-diallil-dikloracetamid nyerhető ki.

Szabadalmi igénypontok:

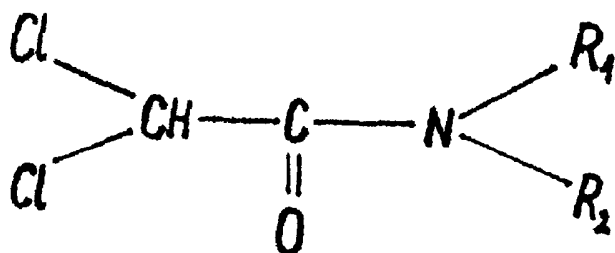
1. Eljárás az (I) általános képletű dikloracetile-
zett szekunder savamidszármazékok – a képletben
R₁ és R₂ egymástól függetlenül 1–10 szénatom-
számú alkil-, 2–5 szénatomszámú alkenil-, vagy
benzil-csoportot jelent, de R₁ és R₂ a nitrogén-
atommal együtt morfolil- vagy piperidil-csoportot is
jelenthet – előállítására szekunder amin dikloracet-
savészterrel történő acilezése útján azzal jelle-
mezve, hogy egy (II) általános képletű szekunder
amint – ahol a képletben R₁ és R₂ jelentése a
fent megadott – 1–6 szénatomszámú, egyenes
vagy elágazó láncú diklorécetsavészterrel reagáltatunk
fémalkoholát jelenlétében. (Elsőbbsége: 1977.
november 08.)

2. Eljárás az (I) általános képletű dikloracetile-
zett szekunder savamidszármazékok – a képletben
R₁ és R₂ egymástól függetlenül 1–10 szénatom-
számú alkil-, vagy 2–5 szénatomszámú alkenil-
csoportot jelent, de R₁ és R₂ a nitrogénatommal
együtt morfolil- vagy piperidil-csoportot is jelent-
het – előállítására szekunder amin diklorécetsavész-
terrel történő acilezése útján, azzal jellemezve,
hogy egy (II) általános képletű szekunder amint
– ahol a képletben R₁ és R₂ jelentése a fent
megadott – 1–6 szénatomszámú, egyenes vagy el-
ágazó láncú diklorécetsavészterrel reagáltatunk fém-
alkoholát jelenlétében. (Elsőbbsége: 1976. decem-
ber 23.)

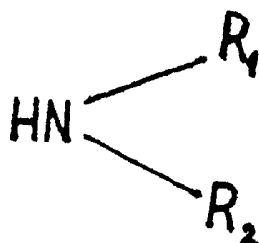
3. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike sze-
rinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve,
hogy a reakciót protonos szerves oldószerez – cél-
szerűen metanolos – közegben hajtjuk végre. (El-
sőbbsége: 1976. december 23.)

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti
eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy
a reakciót –20 és +100 °C közötti hőmérsékleten
hajtjuk végre. (Elsőbbsége: 1976. december 23.).

4.1



I



II