

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

90 137

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 10.01.74 (P. 168 028)

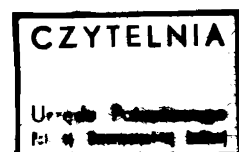
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 15.10.1977

MKP C07c 103/34
C07d 87/34

Int. Cl.² C07C 103/34
C07D 265/00



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Északmagyarországi Vegyiművek, Sajóbábony,
Sajóbábony (Węgry)

Sposób wytwarzania N,N—dwupodstawionych amidów kwasów karboksylowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N,N—dwupodstawionych amidów kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę alifatyczną o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu zawierającym 2—18 atomów węgla ewentualnie podstawioną chlorowcem lub fenylem, grupę fenyłową, chlorofenyłową, dwuchlorofenyłową, nitrofenylową, dwunitrofenylową, jak i trójmetoksyfenylową, a dalej oznacza nienasyconą sześcioczonową resztę heterocykliczną zawierającą jeden atom azotu, a R_2 i R_3 są takie same lub różne i oznaczają grupy alifatyczne o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu zawierającym 1—4 atomów węgla lub grupę fenyłową albo R_2 i R_3 razem mogą oznaczać sześcioczonową resztę heterocykliczną zawierającą jeden atom azotu i jeden atom tlenu.

Związki określone ogólnym wzorem 1 obejmują wyjątkowo liczną grupę cennych środków ochrony roślin, jak i leków, środki ochrony roślin należące do grupy związków objętych wzorem 1 charakteryzują się dogodną selektywną właściwością chwastobójczą, natomiast związki lecznicze o wzorze 1 należą do grupy związków uspokajających, odpowiednich w leczeniu arteriosklerozy, jak i wykazujących właściwości anoleptyczne.

Związki o ogólnym wzorze 1 można uważać zarówno za N,N—dwupodstawione amidy kwasów karboksylowych, jak i jako acylowane aminy i dlatego też, zgodnie z powyższym, istnieją dwie główne możliwości wytworzenia tych związków — po pierwsze: przez acylowanie drugorzędowych amin lub w drugim przypadku przez alkilowanie amidów kwasów karboksylowych.

Opisane w literaturze fachowej chemii organicznej liczne metody acylowania amin są podane w Metodach Chemii Organicznej Houben-Weyl'a 8, 118 (1952). Znany jest na przykład sposób acylowania za pomocą bezwodnika kwasu karboksylowego, lub estru kwasu karboksylowego, przy czym obok acylowanej aminy, kwas karboksylowy tworzy odpowiedni alkohol. Metody te charakteryzują się jednak tą wadą, że w ogólności są one odpowiednie jedynie dla pierwszorzędowych amin o niewielkiej ilości atomów węgla (A. Kaufmann: Ber. 42, 3480 (1909); H. Honecka: Soc. 99, 428 (1911)).

Acylowanie można przeprowadzić o wiele dogodniej i z wyższą wydajnością za pomocą chlorków kwasu karboksylowego. Reakcja ta jest jednak silnie egzotermiczna i nieodzwrotnie wymaga odprowadzania ciepła reakcji, przy czym powstający w tej reakcji kwas solny musi być neutralizowany ponieważ w przeciwnym razie

reaguje on z aminą stanowiącą produkt wyjściowy co powoduje zmniejszenie wydajności reakcji. Poza powyższym wytwarzanie i oczyszczanie chlorków kwasów karboksylowych o większej długości łańcucha węglowego jest również kłopotliwe [Ch.E.Gaspari: Am.Soc. 27, 305 (1902); W.Weaver, M.W.Whaley: Am.Soc. 69, 1144 (1947)].

W przypadku amin pierwszorzędowych i krótkołańcuchowych kwasów karboksylowych acylowanie amin można przeprowadzić również i za pomocą kwasów karboksylowych w podwyższonej temperaturze, przy usuwaniu powstającej w tej reakcji wody sposobem ciągłym, na przykład przez oddestylowanie jej w mieszaninie azeotropowej z ksylenem. Metoda ta jest jednak metodą laboratoryjną i przydatną tylko dla amin pierwszorzędowych, przy czym wymaga dalszego warunku, a mianowicie braku wrażliwości aminy jak i kwasu karboksylowego na działanie podwyższonej temperatury. Acylowanie pierwszorzędowych amin za pomocą kwasów karboksylowych w obecności tróchlorku fosforu jest między innymi opisane przez M.Grimmel'a w J.Am.Soc. 68, 539 (1946). W tej reakcji amina tworzy najpierw produkt przejściowy z tróchlorkiem fosforu, który w wyniku acylowania kwasem karboksylowym przechodzi w acylowaną aminę.

Znane jest również acylowanie tlechlorkiem fosforu, pięciotlenkiem fosforu lub czterometylofosforem i kwasem karboksylowym, w których to reakcjach acylowanie przebiega poprzez powstające amidy estrów fosforowych.

W węgierskim opisie patentowym nr 159 044 podana jest reakcja chloroacylowania drugorzędowych amin przy zastosowaniu kwasu chlorokarboksylowego i tróchlorku fosforu.

Wiadomo jest również, że amidy kwasowe można wytworzyć poprzez hydrolizę nitryli kwasów karboksylowych [C.Engler: Ann. 149, 306, (1869)]; jednak reakcja ta nie ma w rzeczywistości większego znaczenia praktycznego.

Zgodnie z danymi piśmiennictwa, drugą główną metodą wytwarzania N,N—dwupodstawionych amidów kwasów karboksylowych jest alkilowanie kwasowych amidów. W tym przypadku kwas karboksylowy przeprowadzany jest najpierw, w amid kwasu karboksylowego, za pomocą reakcji z amoniakiem, po czym otrzymany amid poddawany jest alkilowaniu za pomocą znanych środków alkilujących, jak na przykład halogenek potasu [A.W.Titherley: Soc. 79, 393 (1901)]. W niektórych przypadkach amid kwasowy poddawany jest najpierw reakcji z amidkiem sodu w obojętnym rozpuszczalniku i przeprowadzany w sól sodową, którą następnie poddaje się alkilowaniu. Według tej metody można wytworzyć w pierwszym etapie procesu monopodstawiony amid kwasowy, który można ponownie przeprowadzić w sól sodową, otrzymaną sól zalkilować i otrzymać tym sposobem N,N—dwupodstawiony amid kwasu karboksylowego.

Literatura fachowa bardzo szczegółowo zajmuje się chlorkami karbamoilu wytworzonymi przez fosgenowanie pierwszorzędowych amin, w obniżonej temperaturze, występujących jako produkt przejściowy przy wytwarzaniu izocjanianów. Jednak zadziwiający jest brak publikacji dotyczących chlorku karbamoilu powstających przy fosgenowaniu amin drugorzędowych, jak i odnośnie dalszych reakcji tych związków.

Według W.Price'a (Soc. 125, 15 (1924)), chlorki karbamoilu, powstające z amin drugorzędowych, poddane reakcji z alkoholem tworzą uretany. Wiadomo jest dalej, że z aminami tworzą karbamidy (Houben-Weyl, 8, 118 (1952)).

Wiadomo jest również, że wymienione chlorki karbamoilu, reagując z aromatycznymi związkami w warunkach reakcji Friedel—Crafts'a w ogólnie stosowanych rozpuszczalnikach, w temperaturze 50—80°C, tworzą amidy kwasów karboksylowych [Houben-Weyl, 8, 380 (1952)].

Celem wynalazku było wytworzenie N,N—dwupodstawionego amidu kwasu karboksylowego o wiele prostszym sposobem niż dotychczas znane i praktycznie w reakcji jednostopniowej.

Stwierdzono, że można wytwarzać N,N—dwupodstawione amidy kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, jeśli poddaje się reakcji w stechiometrycznej ilości kwas karboksylowy o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, i drugorzędową aminę o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, z równomolarną ilością fosgenu w podwyższonej temperaturze i ewentualnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika. Reakcja ta przebiega w ciągu krótkiego okresu czasu, po czym oddestylowuje się rozpuszczalnik, a mieszaninę poreakcyjną rozdziela za pomocą destylacji pod obniżonym ciśnieniem względnie mieszaninę poreakcyjną wlewa się do wody, i wytrącony dwupodstawiony amid kwasu karboksylowego wyodrębnia się przez odsączenie.

Według drugiego wariantu sposobu według wynalazku związek o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, można wytworzyć, jeśli podda się reakcji kwas karboksylowy o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, z chlorkiem karbamoilu o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, w temperaturze podwyższonej. W reakcji tej jako produkt uboczny powstaje dwutlenek węgla, tak że koniec reakcji uwiadcza się ustaniem wywiązywania się gazu.

Oba wymienione warianty sposobu według wynalazku wymagają prowadzenia reakcji w różnych zakresach temperatur. Reakcję z kwasem karboksylowym, drugorzędową aminą i fosgenem prowadzi się w temperaturze 50–150°C, korzystnie w 80–100°C, podczas gdy reakcję kwasu karboksylowego, z chlorkiem karbamoilu prowadzi się w temperaturze 100–300°C.

Zaletą sposobu według wynalazku jest możliwość wytworzenia z dobrą wydajnością czystego N,N—dwupodstawionego amidu kwasu karboksylowego, z łatwo dostępnych i dogodnych w stosowaniu surowców, w reakcji jednostopniowej. Szczególnie korzystną zaletą sposobu według wynalazku jest możliwość wytwarzania różnorodnych dwupodstawionych amidów kwasów karboksylowych. Tak więc kwas karboksylowy może być kwasem alkilo—karboksylowym o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu węglowym zawierającym 2–18 atomów węgla, ale można również wytworzyć amidy kwasów halogenokarboksylowych, arylokarboksylowych odpowiednio podstawionych w części arylovej kwasów arylokarboksylowych, jak i dalej heterocyklicznych kwasów karboksylowych. Rodzaj i ilości dających się stosować drugorzędowych amin jest również liczna.

Jeśli reakcję prowadzi się w nieobecności rozpuszczalnika, to ten sposób prowadzenia reakcji wykazuje szczególną zaletę polegającą na tym, że nie wymaga on stosowania specjalnych warunków dla usunięcia powstających w tej reakcji produktów ubocznych, ponieważ gazowe produkty uboczne ulatniają się ze stanowiącego stały produkt dwupodstawionego amidu kwasu karboksylowego.

Sposób według wynalazku może być prowadzony metodą okresową, jednak szczególną zaletą tego sposobu jest to, że można go prowadzić metodą ciągłą w urządzeniach ogólnie stosowanych w przemyśle chemicznym. Metoda ciągła wymaga jedynie zastosowania kolumny z wypełniaczem, z aparatem do destylacji pod obniżonym ciśnieniem z warstwy ściekającej, urządzenia do wytrącania i wirówki.

Sposób według wynalazku wyjaśniają, ale nie ograniczają, niżej podane przykłady.

Przykład I. W kolbie 500 ml, wyposażonej w mieszałko, termometr, chłodnicę, przewód doprowadzający gaz i przewód odprowadzający gaz, umieszcza się 13 g dwubutyloaminy i 25,6 g kwasu palmitynowego. Mieszaninę tę rozpuszcza się w 200 ml ksylenu i ogrzewa do temperatury 130°C i w ciągu około 30 minut wprowadza się do mieszaniny 11 g fosgenu, po czym mieszaninę podgrzewa się i usuwa nadmiar fosgenu. Mieszaninę po reakcji ochładza się i myje 2 X 100 ml wody, rozdziela fazy i fazę organiczną suszy siarczanem sodu i odparowuje rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymany żółtawy olej, po oziębieniu krzepnie tworząc białe kryształy. Otrzymuje się 27,5 g (tj. 75% wydajności teoretycznej) N,N—dwubutyloamidu kwasu palmitynowego o temperaturze topnienia 37°C.

Analiza:

Obliczono:	3,83% N
Znaleziono:	3,77% N

Przykład II. W kolbie 250 ml wyposażonej w przewód odprowadzający gaz, umieszcza się 25,6 g kwasu palmitynowego i 19,1 g chlorku N,N—dwubutylokarbamoilu. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 30 minut równomiernie do temperatury 130°C, przy czym następuje wywiązywanie się gazu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w ciągu 1 godziny w temperaturze 130–160°C i po upływie tego okresu czasu wywiązywanie się gazu ustaje. Stopioną mieszaninę wlewa się do 100 ml zimnej wody i ekstrahuje 100 ml benzenu. Warstwę benzenową suszy się siarczanem sodu, po czym oddestylowuje się benzen pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się oleisty żółtawy olej, który po oziębieniu krzepnie tworząc białe kryształy. Otrzymuje się 27,2 g (tj. 74,8% wydajności teoretycznej) N,N—dwubutyloamidu kwasu palmitynowego o temperaturze topnienia 37°C.

Analiza:

Obliczono:	3,83% N
Znaleziono:	3,77% N

Przykład III. W kolbie 350 ml, wyposażonej jak opisano w przykładzie I, umieszcza się 13,5 g N-izopropylolaniliny, 12,2 g kwasu benzoowego i 150 ml o-dwuchlorobenzenu, po czym w temperaturze 140–160°C wprowadza się, w ciągu około 30 minut, 11 g fosgenu, a następnie usuwa się nadmiar fosgenu przez ogrzewanie mieszaniny po reakcyjnej. Rozpuszczalnik oddestylowuje się pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość, mieszając, wlewa się do 100 ml zimnej wody. Wydzielone kryształy odsąca się na szklanym filtrze, myje 2 X 20 ml wody, a następnie suszy. Otrzymuje się 19,8 g (tj. 78% wydajności teoretycznej) N-izopropyl-N-fenylloamidu kwasu benzoowego o temperaturze topnienia 55–56°C.

Analiza:

Obliczono:	5,86% N
Znaleziono:	5,98% N

Przykład IV. W kolbie 250 ml, wyposażonej w przewód do odprowadzania gazu, umieszcza się 3,5 g kwasu benzoowego i 5 g chlorku N-izopropyl-N-fenyllokarbamoilu i mieszaninę ogrzewa się w ciągu 0,5 go-

dziny w temperaturze 140°C , przy czym następuje wywiązywanie się gazu. Mieszaninę utrzymuje się jeszcze w ciągu 1 godziny w temperaturze $140\text{--}170^{\circ}\text{C}$ co powoduje ustanie wywiązywania się gazu. Stopioną mieszaninę poreakcyjną mieszając, wlewa się do 150 ml wody. Wydzielone kryształy odsąca się na szklanym filtrze, myje 2×20 ml wody a następnie suszy. Otrzymuje się 5,7 g (tj. 78% wydajności teoretycznej) N-izopropylu-N-fenylloamidu kwasu benzooesowego i temperaturze topnienia $55\text{--}56^{\circ}\text{C}$.

Analiza:

Obliczono: 5,86% N

Znaleziono: 5,98% N

Przykład V. W kolbie 1500 ml, wyposażonej jak opisano w przykładzie I, umieszcza się 135 g N-izopropylaaniliny, 98 g kwasu monochlorooctowego i 500 ml benzenu. Roztwór ogrzewa się do temperatury $70\text{--}80^{\circ}\text{C}$ i w ciągu 2 godzin wprowadza się 110 g fosgenu, zwracając uwagę na równomierne doprowadzanie gazu. Po zakończeniu wprowadzania gazu, mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny w temperaturze 80°C , po czym usuwa się nadmiar fosgenu za pomocą strumienia suchego powietrza. Benzen oddestylowuje się pod ciśnieniem atmosferycznym a otrzymaną pozostałość wlewa się do 800 ml wody. Wydzielone kryształy odsąca się na szklanym filtrze, myje 2×150 ml wody i suszy. Otrzymuje się 172 g (tj. 81% wydajności teoretycznej) N-izopropylu-N-fenylchloroacetamid o temperaturze topnienia $71\text{--}76^{\circ}\text{C}$.

Analiza:

Obliczono: Cl 16,74%, N 6,61%

Znaleziono: Cl 16,58%, N 6,77%

Przykład VI. W kolbie 250 ml, zaopatrzonej w mieszadło, termometr, chłodnicę, przewód do wprowadzania gazu i przewód do odprowadzania gazu stapia się 67,6 g N-izopropylaaniliny i 46,8 g kwasu monochlorooctowego i do otrzymanego stopu, w temperaturze $70\text{--}100^{\circ}\text{C}$ wprowadza się w ciągu 1 godziny 55 g fosgenu, po czym miesza się mieszaninę reakcyjną jeszcze w ciągu 1 godziny. Nadmiar fosgenu usuwa się strumieniem suchego powietrza, a następnie wlewa stop do 400 ml wody. Wydzielone kryształy odsąca się, myje 2×50 ml wody i suszy. Otrzymuje się 50 g (t.j. 48% wydajności teoretycznej) N-izopropylu-N-fenylchloroacetamid o temperaturze topnienia 72°C . Przesącz alkalizuje się i odzyskuje 33 g N-izopropylaaniliny.

Analiza:

Obliczono: Cl 16,74%, N 6,61%

Znaleziono: Cl 16,37%, N 6,73%

Przykład VII. W kolbie 250 ml wyposażonej w przewód do odprowadzania gazu umieszcza się 9,88 g chlorku N-izopropylu-N-fenylkarbamoidu i 5,02 g kwasu monochlorooctowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 120°C i mieszając utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 1 godziny aż do ustania wywiązywania się gazu. Następnie stop wlewa się do 100 ml wody, wydzielone kryształy odsąca, myje 2×20 ml wody i suszy. Otrzymuje się 9,6 g (tj. 90,7% wydajności teoretycznej) N-izopropylu-N-fenylchloroacetamid, który topnieje w temperaturze $76,5^{\circ}\text{C}$.

Analiza:

Obliczono: Cl 16,74%, N 6,61%

Znaleziono: Cl 16,97%, N 6,87%

Przykład VIII. W kolbie 1000 ml wyposażonej jak opisano w przykładzie I, umieszcza się 32,6 g (43 ml) dwubutyloaminy, 23,4 g kwasu monochlorooctowego i 400 ml ksylenu. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury $80\text{--}100^{\circ}\text{C}$, po czym wprowadza się do niej, w ciągu 1 godziny, 30 g fosgenu. Po wprowadzeniu fosgenu mieszaninę reakcyjną, mieszając, utrzymuje się w tej samej temperaturze jeszcze w ciągu 2 godzin, a następnie usuwa się nadmiar fosgenu za pomocą strumienia suchego powietrza i oddestylowuje ksylen. Otrzymany związek oczyszcza się za pomocą frakcjonowanej destylacji próżniowej i uzyskuje się 45 g (87% wydajności teoretycznej) N,N-dwubutylochloroacetamid o temperaturze wrzenia 133°C przy 16 tor.

Analiza:

Obliczono: Cl 17,3%, N 6,85%

Znaleziono: Cl 17,42%, N 6,78%

Przykład IX. W kolbie 350 ml, wyposażonej jak opisano w przykładzie I, umieszcza się 13 g dwubutyloaminy, 21,1 g kwasu 3,5-dwunitrobenzooesowego i 150 ml ksylenu. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury $100\text{--}120^{\circ}\text{C}$ i w ciągu 30 minut wprowadza się do niej 1 g fosgenu. Po wprowadzeniu ksylenu mieszaninę reakcyjną, mieszając, utrzymuje się w tej samej temperaturze 30 minut. Po oziębieniu, otrzymaną jako produkt uboczny sól aminy wymywa się dwoma 100 ml porcjami wody, po czym oddestylowuje się rozpuszczalnik. Pozostałość podestylacyjna krzepnie po oziębieniu. Otrzymuje się 24 g N,N-dwubutyloamid kwasu 3,5-dwunitrobenzooesowego o temperaturze topnienia $61\text{--}62^{\circ}\text{C}$. Wydajność: 74,5% wydajności teoretycznej.

Analiza:

Obliczono: 13,0% N,
Znaleziono: 12,71% N

Przykład X. W kolbie 250 ml wyposażonej w przewód do odprowadzania gazu umieszcza się 9,58 g chlorku N,N-dwubutylokarbamoilu i 10,6 g kwasu 3,5-dwunitrobenzoesowego i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 140–160°C, co powoduje wywiązywanie się gazu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w tej temperaturze aż do ustania wywiązywania się gazu, tj. w ciągu około 90 minut i po oziębieniu, mieszając, wlewa się ją do 100 ml wody, a następnie ekstrahuje benzenem. Warstwę organiczną oddziela się suszy siarczanem sodu i po oddestylowaniu benzenu otrzymuje pozostałość, która krzepnie po krótkim okresie czasu. Uzyskuje się 12 g (tj. 74% wydajności teoretycznej) N,N-dwubutyloamidu kwasu 3,5-dwunitrobenzoesowego o temperaturze topnienia 61–62°C.

Analiza:

Obliczono: 13,0% N,
Znaleziono: 12,71% N

Przykład XI. W kolbie 1000 ml, wyposażonej jak opisano w przykładzie I, umieszcza się 1,0 g kwasu 3,4,5-trójetoksybenzoesowego i 350 ml ksylenu. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 80°C, po czym dodaje do niej 5,0 g morfoliny w 50 ml ksylenu i w tej samej temperaturze wprowadza 5,0 g fosgenu, po czym miesza dalej w ciągu 1 godziny. Nadmiar fosgenu usuwa się za pomocą strumienia suchego powietrza i jasnożółty roztwór zagęszcza pod obniżonym ciśnieniem do objętości 30–40 ml i mieszając wlewa do 50 ml eteru naftowego, a kryształy wydzielające się z roztworu po upływie 5–10 minut odfiltruje się na szklanym filtrze, myje dwukrotnie eterem naftowym i suszy. Otrzymuje się 12,2 g (tj. 83% wydajności teoretycznej) N-/3,4,5-trójetoksybenzoilo/-tetrahydro-1,4-okszazyny o temperaturze topnienia 113°C.

Analiza:

obliczono: 4,98% N,
Znaleziono: 4,92% N

Przykład XII. W kolbie 500 ml, wyposażonej w przewód do odprowadzania gazu umieszcza się 16,0 g chlorku morfolinokarbamoilu i 22,5 g kwasu 3,4,5-trójetoksybenzoesowego, po czym mieszaninę ogrzewa się do temperatury 120–140°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 90 minut. Po ustaniu wywiązywania się gazu mieszaninę poreakcyjną wlewa się do 100 ml wody i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10–15 minut. Mieszaninę odsącza się następnie poprzez bibułę filtracyjną i przesącza oziębia do temperatury 5°C. Wydzielone kryształy odfiltruje się na szklanym filtrze i suszy. Otrzymuje się 23,0 g (tj. 82% wydajności teoretycznej) N-/3,4,5-trójetoksybenzoilo/-tetrahydro-1,4-okszazyny o temperaturze topnienia 116°C.

Analiza:

Obliczono: 4,98% N,
Znaleziono: 4,94% N

Przykład XIII. W kolbie 350 ml, wyposażonej jak opisano w przykładzie I umieszcza się 17 g dwufenyloaminy, 9,5 g kwasu monochlorooctowego i 150 ml ksylenu. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 120–130°C i w tej temperaturze, w ciągu 1 godziny, wprowadza się 11 g fosgenu. Nadmiar fosgenu usuwa się za pomocą strumienia suchego powietrza, po czym oddestylowuje się ksylen, a stopioną mieszaninę poreakcyjną wlewa się do 100 ml wody. Wydzielone kryształy odfiltruje się, myje 2 X 20 ml wody i suszy. Uzyskuje się 19,3 g (tj. 94,7% wydajności teoretycznej) N,N-dwufenylochloroacetamidu o temperaturze topnienia 115–118°C.

Analiza:

Obliczono: Cl 14,42%, N 5,71%
Znaleziono: Cl 14,63%, N 5,68%

Przykład XIV. W kolbie 250 ml, wyposażonej w przewód do odprowadzania gazu umieszcza się 4,62 g chlorku N,N-dwufenylokarbamoilu i 2,3 g kwasu monochlorooctowego i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 120–130°C i utrzymuje w tej temperaturze aż do ustania wywiązywania się gazu, tj. w ciągu około 1 godziny. Następnie stop wlewa się do 50 ml wody i wydzielone kryształy odfiltruje się, myje 2 X 10 ml wody i suszy. Otrzymuje się 4,65 g (tj. 94,7% wydajności teoretycznej) N,N-dwufenylochloroacetamidu o temperaturze topnienia 115–118°C.

Analiza:

Obliczono: Cl 14,42%, N 5,71%
Znaleziono: Cl 14,63%, N 5,68%

Przykład XV. W kolbie 500 ml wyposażonej w przewód do odprowadzania gazu umieszcza się 19,8 g chlorku N-izopropylu-N-fenylokarbamoilu i 25,6 g kwasu palmitynowego. Mieszaninę ogrzewa się do tempera-

tury 140°C, a następnie utrzymuje w temperaturze 140–180°C w ciągu 90 minut. Po ustaniu wywiązywania się gazu mieszaninę ochładza się do temperatury 20°C i zadaje 20 ml eteru i wydzieloną krystaliczną sól aminy oddziela przez odsączenie. Warstwę eterową odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem, a uzyskaną pozostałość wlewa do 50 ml lodowej wody, po czym wydzielony produkt odsącza się i suszy. Otrzymuje się 31 g (tj. 84% wydajności teoretycznej) N-izopropylu–N-fenylamidu kwasu palmitynowego o temperaturze topnienia 31°C.

Analiza:

Obliczono: 3,75% N,

Znaleziono: 3,68% N

Przykład XVI. W kolbie 350 ml wyposażonej w przewód do odprowadzania gazu umieszcza się 19,1 g chlorku N,N-dwubutylokarbamoilu i 12,2 g kwasu benzoowego i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 110°C, co powoduje wywiązywanie się gazu trwające około 90 minut przy utrzymywaniu mieszaniny reakcyjnej w temperaturze 10–130°C. Następnie mieszaninę poreakcyjną wlewa się do 100 ml wody i ekstrahuje 100 ml benzenu. Warstwę benzenową oddziela się od warstwy wodnej, suszy siarczanem sodu, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik, a otrzymany produkt poddaje frakcjonowanej destylacji pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się 18,0 g N,N-dwubutyloamidu kwasu benzoowego, co odpowiada 77,5% wydajności teoretycznej. Otrzymany produkt o postaci bezbarwnego oleju wrze w temperaturze 144°C przy 14 tor.

Analiza:

Obliczono: 6,0% N,

Znaleziono: 5,95% N

Przykład XVII. W kolbie 350 ml, wyposażonej w przewód do odprowadzania gazu, umieszcza się 15 g chlorku morfolinokarbamoilu oraz 12,5 g kwasu benzoowego, mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 150–160°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu około 0,5 godziny aż do ustania wywiązywania się gazu. Stopioną mieszaninę poreakcyjną wlewa się do 50 ml wody i ekstrahuje 50 ml benzenu. Warstwę organiczną oddziela się i suszy siarczanem sodu. Następnie oddestylowuje się benzen, a pozostałość poddaje frakcjonowanej destylacji pod obniżonym ciśnieniem i uzyskuje 17 g (tj. 89% wydajności teoretycznej) N-benzilo-tetrahydro-1,4-oksazyny. Otrzymany produkt w postaci bezbarwnego oleju wrze w temperaturze 178–182°C przy 13 tor.

Analiza:

Obliczono: 8,5% N,

Znaleziono: 8,5% N

Przykład XVIII. W kolbie 500 ml, wyposażonej w przewód do odprowadzania gazu umieszcza się 24,6 g kwasu nikotynowego i 28,5 g chlorku N,N-dwuetylokarbamoilu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 190–220°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu około 20–30 minut aż do ustania wywiązywania się gazu, po czym otrzymany brunatny stop oczyszcza się za pomocą frakcjonowanej destylacji pod obniżonym ciśnieniem, zbierając frakcję o temperaturze wrzenia 155–160°C przy 10 tor. Otrzymuje się 31,0 g dwuetyloaminy kwasu nikotynowego, co odpowiada 87,5% wydajności teoretycznej.

Analiza:

Obliczono: 15,7% N,

Znaleziono: 15,3% N

Przykład XIX. W kolbie 100 ml wyposażonej w przewód do odprowadzania gazu, umieszcza się 1,25 g kwasu dwufenylooctowego i 1,0 g chlorku dwumetylokarbamoilu, po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 120–140°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu około 0,5 godziny. Otrzymany stop po ochłodzeniu do temperatury 80°C wlewa się do 20 ml wody i wydzielone kryształy odfiltruje się, myje wodą i suszy. Otrzymuje się 1,4 g (100% wydajności teoretycznej) 1,1-dwufenylo–N,N-dwumetyloacetamidu o temperaturze topnienia 128–129°C.

Analiza:

Obliczono: 5,85% N,

Znaleziono: 5,96% N

Przykład XX. W kolbie 250 ml, wyposażonej w przewód do odprowadzania gazu, umieszcza się 31,3 g kwasu 2-chlorobenzoowego i 27,1 g chlorku dwuetylokarbamoilu, po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 130–140°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 45 minut. Oziębioną mieszaninę poreakcyjną wlewa się do 200 ml wody i ekstrahuje 100 ml benzenu. Warstwę benzenową suszy się siarczanem sodu i usuwa benzen pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się 38 g (90,5% wydajności teoretycznej) dwuetyloaminy kwasu 2-chlorobenzoowego w postaci brunatno-żółtawego oleju.

Analiza:

Obliczono: N 6,65%, Cl 16,8%,

Znaleziono: N 6,41%, Cl 16,21%

Przykład XXI. W kolbie 250 ml wyposażonej w przewód do odprowadzania gazu, umieszcza się 31,3 g kwasu 4-chlorobenzoesowego i 27,1 g chlorku dwuetylokarbamoilu, po czym mieszaninę ogrzewa się na łaźni olejowej, w ciągu 0,5 godziny, w temperaturze 140–160°C. Mieszaninę reakcyjną, po ostygnięciu, wlewa się do około 200 ml wody i ekstrahuje 100 ml eteru naftowego. Warstwę organiczną oddestylowuje się pod obniżonym ciśnieniem i otrzymuje 32 g (76,5% wydajności teoretycznej) dwuetyloamidu kwasu 4-chlorobenzoesowego w postaci żółtego oleju.

Analiza:

Obliczono:	N 6,65%,	Cl 16,8%,
Znaleziono:	N 6,35%,	Cl 16,6%

Przykład XXII. W kolbie 250 ml, wyposażonej w przewód do odprowadzania gazu, umieszcza się 19,1 g kwasu 3,4-dwuchlorobenzoesowego i 13,5 chlorku dwuetylokarbamoilu, po czym mieszaninę ogrzewa się na łaźni olejowej do temperatury 140–160°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 30 minut. Po ostygnięciu mieszaninę poreakcyjną wlewa się do 100 ml wody i ekstrahuje 50 ml eteru naftowego. Warstwę organiczną suszy się i odparowuje rozpuszczalnik. Otrzymuje się 22 g (89,5% wydajności teoretycznej) dwuetyloamidu kwasu 3,4-dwuchlorobenzoesowego w postaci oleju o pomarańczowym zabarwieniu.

Analiza:

Obliczono:	N 5,70%,	Cl 28,8%,
Znaleziono:	N 5,41%,	Cl 28,4%

Przykład XXIII. W kolbie 250 ml, wyposażonej w przewód do odprowadzania gazu umieszcza się 19,1 g kwasu 3,4-dwuchlorobenzoesowego i 19,1 g chlorku dwuizobutylokarbamoilu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 140°C i utrzymuje się w temperaturze 160–180°C w ciągu 30 minut. Po ostygnięciu, stopioną mieszaninę wlewa się do 100 ml wody i wydzielone kryształy odsąca na szklanym filtrze, myje 2 X 20 ml wody i suszy. Surowy produkt przekształca się z eteru naftowego i otrzymuje 25 g dwuetyloamidu kwasu 3,4-dwuchlorobenzoesowego o temperaturze topnienia 74–76°C. Wydajność wynosi 83,5% wydajności teoretycznej.

Analiza:

Obliczono:	N 4,68%,	Cl 23,6%,
Znaleziono:	N 4,78%,	Cl 24,07%

Przykład XXIV. W kolbie 250 ml, wyposażonej w przewód do odprowadzania gazu, umieszcza się 15,5 g kwasu 2-chlorobenzoesowego i 19,1 g chlorku dwuizobutylokarbamoilu, po czym mieszaninę stapia się i utrzymuje w temperaturze 140–160°C w ciągu 0,5 godziny, a po ochłodzeniu wlewa do 100 ml wody i ekstrahuje 50 ml eteru naftowego. Warstwę organiczną suszy się i oddestylowuje rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się 22,5 g (85,5% wydajności teoretycznej) dwizobutyloamidu kwasu 2-chlorobenzoesowego w postaci ciemnoczerwonego oleju.

Analiza:

Obliczono:	N 5,30%,	Cl 13,25%,
Znaleziono:	N 5,41%,	Cl 12,94%

Przykład XXV. W kolbie 250 ml wyposażonej w przewód do odprowadzania gazu, umieszcza się 19,1 g kwasu 3,4-dwuchlorobenzoesowego i 19,1 g chlorku II-rzęd.-butylokarbamoilu, po czym mieszaninę ogrzewa się do temperatury 120°C i utrzymuje w ciągu 30 minut w temperaturze 120–130°C. Po ustaniu wywiązywania się gazu, mieszaninę poreakcyjną wlewa się do 100 ml wody co powoduje wydzielanie się II-rzęd.-dwubutyloamidu kwasu 3,4-dwuchlorobenzoesowego w postaci stałej. Produkt odsąca się na szklanym filtrze, myje 20 ml wody i suszy. Otrzymuje się 24 g produktu. Wydajność wynosi 80% wydajności teoretycznej. Produkt topnieje w temperaturze 176–180°C.

Analiza:

Obliczono:	N 4,68%,	Cl 23,6%,
Znaleziono:	N 4,45%,	Cl 24,07%

Przykład XXVI. Jako reaktor użyto szklaną kolumnę o długości 400 m i przekroju wewnętrznym 27 mm, wypełnioną pierścieniami Rashiga i zaopatrzoną w płaszcz ogrzewczy. Górną część kolumny połączono z chłodnicą zwrotną i z przewodem doprowadzającym ciecz z przewodem doprowadzającym gaz. Kolumnę połączono poprzez odpowiednią płuczkę z cieczą przystosowaną do pracy ciągłej, z laboratoryjną wyparką do oddestylowywania rozpuszczalnika ze ściekającej warstwy, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną dla skraplania rozpuszczalnika i chłodnicę normalną dla odzyskiwania rozpuszczalnika. Stopioną masę kierowano z dolnej części wyparki do szklanego naczynia o objętości 2000 ml, stanowiącego urządzenie do wytrącania produktu, wyposażonego w mieszałko i stały dopływ wody, a następnie kierowano wytrącony produkt do stale pracującej

wirówki.

Do wyżej opisanej kolumny podgrzanej uprzednio do temperatury 80°C, połączonej w wyżej opisany sposób z pozostałą aparaturą, wprowadzano od góry kolumny w ciągu 1 godziny 105 g kwasu monochlorooctowego i 135 g N—izopropylaaniliny w 400 ml benzenu, a od dolnej części kolumny 110 g fosgeny. Benzen oddestylowywano w sposób ciągły na wyżej opisanej wyparce w temperaturze 120°C. Stop kierowany do urządzenia wytrącającego wydzielał kryształy w wodzie o temperaturze 20–25°C, które odwirowywano sposobem ciągłym, myto, ponownie oddzielano i suszono. W ciągu 1 godziny uzyskiwano 170 g (85% wydajności teoretycznej) N—izopropyl—N—fenylochloroacetamidu, topniejącego w temperaturze 72°C.

Analiza:

Obliczono:	N 6,61%,	Cl 16,72%,
Znaleziono:	N 6,41%,	Cl 16,60%

Przykład XXVII. W kolbie 250 ml, wyposażonej w przewód do doprowadzania gazu, wprowadza się 25,6 g chlorku N—/2—metylo—6—etylo—/—fenylo—N—etoksymetylokarbamoilu i 10 g kwasu monochlorooctowego, po czym mieszaninę ogrzewa się do temperatury 120°C i utrzymuje w temperaturze 120–140°C w ciągu 1 godziny. Po ustaniu wywiązywania się gazu mieszaninę poreakcyjną wlewa się do 50 ml wody i ekstrahuje 50 ml benzenu. Warstwę benzenową oddziela się i odparowuje. Otrzymuje się 22 g (82% wydajności teoretycznej) N—/2—metylo—6—etylo—/—fenylo—N—etoksymetylochloroacetamidu w postaci ciemnożółtego oleju.

Analiza:

Obliczono:	5,2% N,	13,3% Cl,
Znaleziono:	5,03% N,	12,97% Cl.

Przykład XXVIII. W kolbie 250 ml, wyposażonej w przewód do odprowadzania gazu, umieszcza się 29,8 g chlorku N—/2,6—dwuetylo—/—fenylo—N—butoksymetylokarbamoilu i 10 g kwasu monochlorooctowego, po czym mieszaninę ogrzewa się do temperatury 120°C i utrzymuje w temperaturze 120–140°C w ciągu 30–40 minut. Mieszaninę poreakcyjną poddaje się dalszej obróbce według sposobu opisanego w przykładzie XXVII. Otrzymuje się 25 g (80,5% wydajności teoretycznej) N—/2,6—dwuetylo—/—fenylo—N—butoksymetylochloroacetamidu w postaci ciemnobrunatnego oleju.

Analiza:

Obliczono:	4,51% N,	11,4% Cl,
Znaleziono:	4,39% N,	10,9% Cl.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania N,N—dwupodstawionych amidów kwasów karboksylowych, o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza alifatyczną grupę o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu zawierającym 2–18 atomów węgla, ewentualnie podstawioną chlorowcem lub fenylem, grupę fenylową, chlorofenylową, dwuchlorofenylową, nitrofenylową, dwunitrofenylową lub trójetoksyfenylową, a dalej nienasyconą sześcioczonową resztę heterocykliczną zawierającą jeden atom azotu R_2 i R_3 oznaczają takie same lub różne grupy alifatyczne o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu zawierającym 1–4 atomów węgla lub grupy fenolowe, albo R_2 i R_3 razem mogą oznaczać sześcioczonową resztę heterocykliczną zawierającą jeden atom azotu i jeden atom tlenu, z n a m i e n y t y m, że kwas karboksylowy o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, razem z drugorzędową aminą o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z fosgenem, korzystnie w temperaturze 80–100°C, przy czym reakcję prowadzi się ewentualnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika, a otrzymany N,N—dwupodstawiony amid kwasu karboksylowego wyodrębnia się z mieszaniny poreakcyjnej w znany sposób.

2. Sposób wytwarzania N,N—dwupodstawionych amidów kwasów karboksylowych, o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza alifatyczną grupę o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu zawierającym 2–18 atomów węgla, ewentualnie podstawioną chlorowcem lub fenylem, grupę fenylową, chlorofenylową, dwuchlorofenylową, nitrofenylową, dwunitrofenylową lub trójetoksyfenylową, a dalej nienasyconą sześcioczonową resztę heterocykliczną zawierającą jeden atom azotu, R_2 i R_3 oznaczają takie same lub różne grupy alifatyczne o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu zawierającym 1–4 atomów węgla lub grupy fenolowe, albo R_2 i R_3 razem, mogą oznaczać sześcioczonową resztę heterocykliczną zawierającą jeden atom azotu i jeden atom tlenu, z n a m i e n y t y m, że kwas karboksylowy o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z chlorkiem karbamoilu o wzorze 4, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze 100–300°C, korzystnie 110–220°C przy odszczepieniu dwutlenku węgla, a otrzymany N,N—dwupodstawiony amid kwasu karboksylowego wyodrębnia się z mieszaniny poreakcyjnej w znany sposób.

