

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 158656 B



(21) Patentansøgning nr.: 1762/78

(22) Indleveringsdag: 24 apr 1978

(41) Alm. tilgængelig: 26 okt 1978

(44) Fremlagt: 02 jul 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 25 apr 1977 US 790375

(51) Int.Cl.⁵ C 07 C 209/42

C 07 C 211/35

C 07 C 211/52

C 07 C 217/76

(71) Ansøger: *AMERICAN CYANAMID COMPANY; Wayne; New Jersey, US

(72) Opfinder: Lawrence James *Ross; US, George Anello *Chiarello; US

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) **Fremgangsmåde til denitrosering af N-nitrosaminer**

(56) Fremdragne publikationer

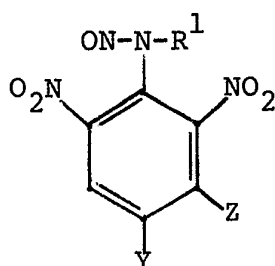
Andre publikationer. Biggs el. al., J. Chem. Soc., Perkin
Traus II, 1976, s. 601 - 605 Sidg-
wick, The Org. Chem. of nitrogen, 3
ed. 1966, s. 592-595.

DK 158656 B

0 N-nitrosaminer kan dannes som følge af nitrose-
ringsmidlers indvirkning på sekundære aminer. Dette er
hyppigt tilfældet i et stort antal kommercielle kemiske
processer og under mindre indlysende forhold såsom anven-
5 delsen af nitratsalte som korrosionsinhibitorer til pro-
dukter, som indeholder sekundære aminer. Et betydeligt an-
tal N-nitrosaminer har vist sig at være carcinogene i for-
søg med laboratoriedyr. Den foreliggende opfindelse til-
vejebringer en ny og anvendelig fremgangsmåde af den i krav
10 1's indledning angivne art til irreversibel sønderdeling
af sådanne nitrosaminer, hvorved koncentrationerne heraf
i slutproduktet kan reduceres til lave niveauer.

Fremgangsmåden er ejendommelig ved det i krav 1's ken-
detegnende del angivne.

15 Den foreliggende opfindelse kan også anvendes på
andre områder, hvor sønderdeling af en nitrosamin vil med-
føre forbedret udbytte af et ønsket produkt. Det er f.eks.
kendt, at der ved nitrering af en aromatisk amin med neden-
stående formel (II) foruden de ønskede dinitroaniliner med
20 nedenstående formel (I) under nitreringsreaktionen også
dannes N-nitrosoaniliner med formlen



(III)

25 hvor R¹ betyder C₁₋₆-alkyl (ligekædet eller fortrinsvis
forgrenet), Y betyder C₁₋₄-alkyl, halogen eller CF₃, og
30 Z betyder hydrogen, halogen, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy el-
ler C₁₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkyl. Det er indlysende, at dannel-
sen af disse N-nitrosaminer resulterer i lavere udbytter
af de ønskede herbicide dinitroaniliner med formlen (I).
35 De samlede udbytter af forbindelserne med formlen (I) kan
imidlertid forbedres, ved at de uønskede N-nitrosoanili-
ner med formlen (II) underkastes en denitroseringsreak-
tion.

0

Hvad angår teknikkens standpunkt i henseende til denitroseringer henvises til Ian D. Biggs et al., J. Chem. Soc. Perkin II, side 601ff (1976).

Et af de hyppigst anvendte denitroseringsmidler er sulfaminsyre anvendt sammen med stærke syrer, som f.eks. saltsyre. Selv om denitroseringsmetoden med sulfaminsyre er effektiv, har den visse uønskede træk. Det er sædvanligvis nødvendigt at anvende relativt store moloverskud sulfaminsyre pr. mol N-nitrosoforbindelse samtidigt med store molmængder af en stærk syre (f.eks. saltsyre). Endvidere er denitroseringsreaktionen med sulfaminsyre højexoterm, og da der udvikles nitrogengas under reaktionen, er det nødvendigt at anvende trykreaktorer, som formår at modstå relativt høje overatmosfæretryk, eller også er det nødvendigt at aflufte reaktoren periodisk med henblik på at fjerne trykoverskud. Sådant afluftning resulterer sædvanligvis i tab af opløsningsmiddel (såfremt det anvendes) og flygtig syre sammen med nitrogenet, hvilke begge derpå må erstattes. Desuden er tilsætningen i stort omfang af fast sulfaminsyre til en reaktor besværlig og nøjagtig måling (som tjener til at regulere den exoterme reaktion eller til at sikre en kontinuerlig arbejdsgang) vanskelig. Da produktet sædvanligvis isoleres fra reaktionsblandingen ved, at reaktionsblandingsens pH-værdi indstilles på neutral eller basisk med en base, som f.eks. natriumhydroxid, nødvendiggør disse meget sure blandinger endelig anvendelsen af store mængder base.

30

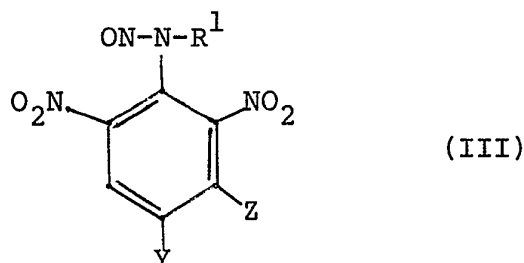
Det har nu overraskende vist sig, at N-nitrosaminer med formlen



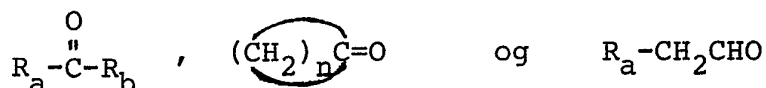
35

hvor R' betyder eventuelt substitueret C₄₋₈-cycloalkyl eller phenyl, hvor substituenterne kan være halogen, C₁₋₄-alkyl (ligekædet eller forgrenet), C₁₋₄-alkoxy, trifluor-methyl, C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl og/eller nitro og R'' betyder

0 C_{1-8} -alkyl (ligekædet eller forgrenet), herunder N-nitros-
aminer med formlen



10 hvor R^1 , Y og Z har de for formlen (III) nævnte betydninger,
kan denitroseres ved omsætning med en keton eller et alde-
hyd med formlen



20 hvor R_a og R_b hver for sig betyder C_{1-4} -alkyl, og n er et
helt tal på 3-7, i forholdet 0,5-2,0 mol pr. mol N-nitros-
amin i nærværelse af saltsyre eller hydrogenbromidsyre i
forholdet 0,5-10,0 mol syre pr. mol N-nitrosamin, og even-
tuelt i et indifferent organisk opløsningsmiddel ved at-
mosfære- til overatmosfæretryk på $2,8 \text{ kg/cm}^2$ og ved en
temperatur i området $50-120^\circ\text{C}$ og i tilstrækkelig lang tid
25 til praktisk taget at afslutte reaktionen.

30 Som eksempler på ketoner og aldehyder, som kan
anvendes ved denne fremgangsmåde kan nævnes: acetone,
methylethylketon, diethylketon, diisopropylketon, di-n-
butylketon, cyclopentanon, cyclohexanon, cycloheptanon,
acetaldehyd, propionaldehyd og butyraldehyd.

Som eksempler på nitrosaminer, som kan behandles
ved denne fremgangsmåde kan nævnes: N-(1-methylpropyl)-
-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xylidin og N-(1-ethylpropyl)-
-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xylidin.

35 En N-nitrosamin med formlen (III) kan med fordel
denitroseres ved den særlige fremgangsmåde ifølge opfindel-

0 sen, ved hvilken 1 molækvivalent af en forbindelse med
formlen (III) opløses i et indifferent opløsningsmiddel,
såsom chloroform, carbontetrachlorid, ethylendichlorid,
toluen eller xylen, fortrinsvis ethylendichlorid, og den
5 således fremkomne opløsning tilsættes 2-6 mol saltsyre.
Derpå sættes en keton eller et aldehyd fra den ovennævnte
gruppe af ketoner og aldehyder, fortrinsvis acetone, di-
ethylketon eller cyclohexanon eller propionaldehyd, til
den ovennævnte blanding i forholdet 0,75-1,5 mol pr. mol
10 N-nitrosamin. Reaktionen gennemføres ved en temperatur på
80-110°C.

Når reaktionen gennemføres ved atmosfæretryk, går
noget af den flygtige syre og opløsningsmidlet sædvanlig-
vis tabt til omgivelserne, hvorved det således bliver nød-
15 vendigt med periodisk tilsætning af syre og opløsningsmid-
del til reaktionsblandingen. Denitroseringsreaktionen er
betinget af temperaturen, dvs. ved ca. 20-60°C er reak-
tionstiden på mere end 24 timer, hvorimod reaktionen ved
105-110°C er afsluttet på ca. 1 time.

20 Den her omhandlede denitroseringsreaktion har
visse fordele i forhold til konventionelle denitroserings-
midler, som f.eks. sulfaminsyre. Generelt anvendes keto-
nerne og aldehyderne i lavere molforhold og er således
billigere. Afhængigt af de valgte ketoner eller aldehyder
25 kan disse endvidere være mindre toksiske og derfor mere
sikre at arbejde med. Da de desuden er væsker, kan deres
tilsætning til reaktionsblandingen nemmere kontrolleres
og eventuelt måles med henblik på at regulere denitrose-
reaktionen. Det er betegnende, at denitroseringen med ke-
30 tonerne og aldehyderne er mindre exoterm, og at trykud-
viklingen reduceres betydeligt, således at temperatur- og
trykregulering inden i reaktoren nemmere kan gennemføres.
En yderligere fordel ved den særlige fremgangsmåde ifølge
opfindelsen er, at der behøves mindre syre til at fremme
35 reaktionen, når de ovennævnte ketoner og aldehyder anven-
des, og at der derfor i sidste ende behøves mindre base

0

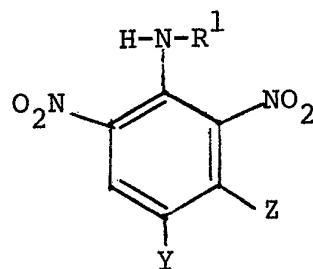
til at neutralisere syrerne under isoleringen af forbindelserne med formlen (I). Typiske denitroseringer ved den ny og karakteristiske fremgangsmåde ifølge opfindelsen er anført i nedenstående eksempler, som viser denitroseringen af

5 N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xylidin (med formlen (III)) til det tilsvarende N-(1-ethyl-propyl)-2,6-dinitro-3,4-xylidin (med formlen (I)) i en ethylendichloridopløsning indeholdende begge de ovenfor anførte forbindelser, hvor ethylendichloridopløsningen fremstilles ved

10 en foretrukken nitreringsfremgangsmåde, som beskrives detaljeret i det følgende.

Forbindelser med formlen

15



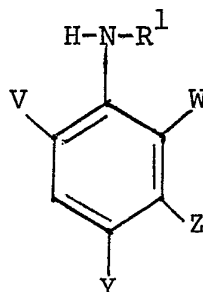
(I)

20

hvor R^1 betyder C_{1-6} -alkyl (ligekædet eller fortrinsvis forgrenet), Y betyder C_{1-4} -alkyl, halogen eller CF_3 og Z betyder hydrogen, halogen, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy eller C_{1-4} -alkoxy- C_{2-4} -alkyl, kan hensigtsmæssigt fremstilles

25 ved nitrering af en forbindelse med formlen

30



(II)

hvor R^1 , Y og Z har de ovennævnte betydninger, og V og W

35 betyder hydrogen eller nitro, idet dog V og W ikke sam-

0

tidig betyder nitro, i en blandet tre-komponent syre-nitreringsblanding bestående af HNO_3 , H_2SO_4 og H_2O i et bestemt blandingsforhold. Fremgangsmåden er beskrevet i dansk patent nr. 152.751.

5

Under nitreringen efter nævnte fremgangsmåde af f.eks. N-(1-ethylpropyl)-3,4-xyloidin med formlen (II) til dannelselse af det ønskede N-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-3,4-xyloidin-herbicid dannes også som biprodukt N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xyloidin med formlen (III) i kendeligt udbytte. Det er således en indlysende fordel at denitrosere denne forbindelse, eftersom denitroseringen resulterer i forhøjet produktudbytte med tilnærmelsesvis det tilstedeværende N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xyloidinbiprodukt.

15

Når nitreringen gennemføres i nærværelse af et indifferent opløsningsmiddel (f.eks. ethylendichlorid) er begge de ovenfor nævnte forbindelser ved reaktionens ophør hensigtsmæssigt til stede opløst i opløsningsmidlet, og ved isolering af det organiske lag fra den opbrugte vandige nitreringsyre kan det førstnævnte anvendes ved den særlige denitroseringsfremgangsmåde ifølge opfindelsen.

20

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres nærmere i nedenstående eksempler.

25

EKSEMPEL 1

Denitrosering af N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xyloidin med diethylketon

30

En glastrykreaktor tilsættes 96,0 g af en ethylendichloridopløsning indeholdende 38,2 vægt-% N-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-3,4-xyloidin, 13,4 vægt-% N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xyloidin, 14,7 g koncentreret saltsyre og 2,50 g diethylketon, hvorpå reaktoren lukkes. Reaktionsblandingen opvarmes til $80-85^\circ\text{C}$ og omrøres i 4 timer, medens temperaturen holdes ved $80-85^\circ\text{C}$. Trykket stiger til et maksimum på $1,69 \text{ kg/cm}^2$ overtryk, hvorpå det falder langsomt til $1,27 \text{ kg/cm}^2$ overtryk i lø-

35

0

bet af reaktionen. Ved reaktionens ophør afkøles og afluf-
tes reaktoren, og reaktionsblandingen indeholdt deri ind-
stilles på en pH-værdi på 10 med 10%'s natriumhydroxid og
filtreres. Filterkagen vaskes flere gange med ethylendi-
chlorid, det organiske lag isoleres, og opløsningsmidlet
5 fjernes under formindsket tryk, hvorved fås 51,4 g fast
stof, som indeholder (ved analyse) 93,3 vægt-% N-(1-ethyl-
propyl)-2,6-dinitro-3,4-xylidin og <0,01 vægt-% N-(1-ethyl-
propyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xylidin.

10

EKSEMPEL 2 (Sammenligningseksempel)

Denitrosering af N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-
-3,4-xylidin med sulfaminsyre

En glastrykreaktor tilsættes 96,0 g af en ethylen-
dichloridopløsning indeholdende 38,2 vægt-% N-(1-ethylpro-
15 pyl)-2,6-dinitro-3,4-xylidin, 13,4 vægt-% N-(1-ethylpro-
pyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xylidin, 14,7 g koncentre-
ret saltsyre og 6,48 g sulfaminsyre, hvorpå reaktoren luk-
kes. Reaktionsblandingen opvarmes til 80-85°C og omrøres
20 i 4 timer, medens temperaturen holdes ved 80-85°C. Tryk-
ket stiger til 5,62+ kg/cm² overtryk, og reaktoren afluf-
tes periodisk under reaktionen med henblik på at opret-
holde det indre tryk inden for sikre driftsgrænser. Ved
reaktionens ophør afkøles og afluftes reaktoren, og reak-
25 tionsblandingen indeholdt deri indstilles på en pH-værdi
på 10 med 10%'s natriumhydroxid og filtreres. Filterka-
gen vaskes flere gange med ethylendichlorid, det organiske
lag isoleres, og opløsningsmidlet fjernes under forminds-
ket tryk, hvorved fås 52,15 g fast stof, som indeholder
30 (ved analyse) 89,9 vægt-% N-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-
-3,4-xylidin og <0,01 vægt-% N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-
-2,6-dinitro-3,4-xylidin.

Denitroseringsreaktionen ifølge eksempel 2 giver,
som det ses, omtrent samme udbytte som reaktionen ifølge
eksempel 1, men reaktionen ifølge eksempel 2 (med sulf-
35 aminsyre) er højeksoterm, og da der udvikles nitrogengas

0 med deraf følgende højt reaktortryk (mere end 3 gange tryk-
ket ved reaktionen ifølge eksempel 1), må der derfor af-
luftes periodisk under reaktionen for at fjerne trykover-
skud. Reaktionen er således besværlig og vanskelig at
5 regulere.

EKSEMPEL 3

Denitrosering af N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro- -3,4-xylidin med diethylketon

10 75,7 liter diethylketon sættes til en blandings-
beholder indeholdende 3369 liter af en ethylendichlorid-
blanding af N-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-3,4-xylidin (ca.
40 vægt-% af opløsningen) og N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-
-2,6-dinitro-3,4-xylidin (ca. 15 vægt-% af opløsningen).
15 En 7571-liters trykreaktor tilsættes ca. 1/4 af den oven-
nævnte blanding fra blandingsbeholderen, der tilsættes
75,7 liter koncentreret saltsyre, hvorpå reaktoren lukkes.
Reaktionsblandingen omrøres og opvarmes til 85-90°C, og
resten af indholdet i blandingsbeholderen tilsættes i lø-
20 bet af 35 minutter. Trykket holdes ved ca. 2,11 kg/cm² o-
vertryk ved periodisk afluftning af reaktoren. Når til-
sætningen af den nævnte blanding er afsluttet, udtages
periodisk prøver fra reaktoren, som oparbejdes på de i
eksempel 1 og 2 angivne måder og analyseres til bestemmel-
25 se af den opnåede denitroseringsgrad. De fremkomne data
er anført i nedenstående tabel I.

30

35

0

TABEL I

Analytiske data visende denitroseringsgraden opnået ved den ovennævnte reaktion.

5

Prøve	<u>Prøvetagning</u>	<u>Fundet</u>	
	antal timer efter reaktionens begyndelse	% A *	% B *
1	0	91,2	1,3
2	1	90,6	0,06
3	2	91,2	0,006
4	3	90,1	0,003
5	4	91,3	<0,003

10

* = A = N-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-3,4-xylidin.

15

B = N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xylidin.

20

Det fremgår klart af tabel I, at den i reaktionsblandingen nærværende mængde N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xylidin aftager betydeligt efterhånden som reaktionstiden forøges.

EKSEMPEL 4

25

Bestemmelse af virkningen af molforholdene imellem diethylketon og N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xylidin på denitroseringsreaktionen

30

Nedenstående forsøg har til formål at bestemme virkningen af forskellige mængder diethylketon anvendt til at denitrosere N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xylidin (B) til det tilsvarende N-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-3,4-xylidin (A).

Fremgangsmåde:

35

En glastrykreaktor tilsættes 2,88 g N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xylidin, 2,94 g koncentreret saltsyre, den passende mængde diethylketon og

0 20 ml ethylendichlorid, hvorpå reaktoren lukkes. Reaktions-
 blandingen opvarmes til 80-85°C i løbet af 30 minutter og
 omrøres i 4 timer, medens temperaturen holdes ved 80-85°C.
 Ved reaktionens ophør afkøles og afluftes reaktoren. Tyndt-
 5 lagschromatografering af råreaktionsblandingen indikerer
 nærværelsen af kun små mængder af forbindelse B. Reaktions-
 blandingerne oparbejdes på de i eksempel 1 og 2 angivne
 måder, og de faste remanenser analyseres. De fremkomne
 data er anført i nedenstående tabel II.

TABEL II

Virksomheden af molforholdet imellem diethylketon (DEK) og
N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xylylidin på
denitroseringsreaktionen

Prøve	Mol DEK* pr. mol B	Fundet	
		% A*	% B*
1	1	82,6	0,012
2	0,5	77,3	4,0
3	0,25	73,3	8,0

* = DEK = diethylketon.

A = N-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-3,4-xylylidin.

B = N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-
 -xylylidin.

EKSEMPEL 5

Denitrosering af N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-
-3,4-xylylidin med propionaldehyd

30 En glastrykreaktor tilsættes 19,2 g af en ethy-
 lendichloridopløsning indeholdende ca. 40 vægt-% N-(1-
 -ethylpropyl)-2,6-dinitro-3,4-xylylidin, ca. 15 vægt-% N-
 -(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xylylidin, 2,94 g
 koncentreret saltsyre og 1,0 g propionaldehyd hvorpå reak-
 35 toren lukkes. Reaktionsblandingen opvarmes til 80-85°C i
 løbet af 30 minutter og omrøres i 4 timer, idet tempera-

0 turen holdes ved 80-85°C. I løbet af reaktionen konstateres en meget lille trykudvikling. Ved reaktionens ophør afkøles og afluftes reaktoren, og reaktionsblandingen indeholdt deri indstilles på en pH-værdi på 10+ med 12%'s natriumhydroxid. Blandingen filtreres, og filterkagen vaskes flere gange med ethylendichlorid. Det organiske lag isoleres og analyseres. Det organiske lag indeholder 30 vægt-% N-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-3,4-xylidin og kun 0,7 vægt-% N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xylidin.

EKSEMPEL 6

Denitrosering af N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xylidin med acetone

15 En glastrykreaktor tilsættes 96,0 g af en ethylendichloridopløsning indeholdende 40,9 vægt-% N-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-3,4-xylidin og 14,4 vægt-% N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xylidin, 14,7 g koncentreret saltsyre og 2,50 g acetone, hvorpå reaktoren lukkes. Reaktionsblandingen opvarmes til 80-85°C og omrøres i 4 timer, medens temperaturen holdes ved 80-85°C. Trykket stiger til 2,25 kg/cm² overtryk og forbliver konstant under hele reaktionen. Ved reaktionens ophør afkøles og afluftes reaktoren, og reaktionsblandingen indeholdt deri indstilles på en pH-værdi på 10,5 med 12%'s natriumhydroxid og filtreres. Filterkagen vaskes flere gange med ethylendichlorid, det organiske lag isoleres, og opløsningsmidlet fjernes under formindsket tryk, hvorved fås 53,78 g af et fast stof, som indeholder (ved analyse) 91,1 vægt-% N-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-3,4-xylidin og 0,02 vægt-% N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xylidin.

EKSEMPEL 7

Denitrosering af 3-pentylphenylnitrosamin med diethylketon

35 En glastrykreaktor tilsættes 15 ml ethylendichlorid, 1,92 g 3-pentylphenylnitrosamin, 2,94 g koncentreret saltsyre og 0,95 g diethylketon, hvorpå reaktoren

0

lukkes. Reaktionsblandingen opvarmes til 85-90°C og omrøres i 4 timer, medens temperaturen holdes ved 85-90°C. Derpå afkøles og afluftes reaktoren. Tyndtlagschromatografering (tlc) af reaktionsblandingen indicerer, at der ikke er noget nærværende udgangsmateriale. Den frie amin (3-pentylanilin) (16 g) isoleres fra reaktionsblandingen og identificeres ved tlc og NMR (kernemagnetisk resonans).

5

EKSEMPEL 8

10

Denitrosering af N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xylidin med cyclohexanon

15

En glastrykreaktor tilsættes 19,2 g af en ethylendichloridopløsning indeholdende 33,8 vægt-% N-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-3,4-xylidin, 11,7 vægt-% N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xylidin, 2,94 g koncentreret saltsyre og 1,0 g cyclohexanon, hvorpå reaktoren lukkes. Reaktionsblandingen opvarmes til 80-85°C i løbet af 30 minutter og omrøres i 4 timer, medens temperaturen holdes ved 80-85°C. Ved reaktionens ophør afkøles og afluftes reaktoren. Tyndtlagschromatografering af råreaktionsblandingen indicerer, at reaktionen er løbet til ende. Reaktionsblandingen indstilles på en pH-værdi på 10 med 12% 's natriumhydroxid og filtreres. Filterkagen vaskes flere gange med ethylendichlorid. Analyse af det organiske lag indicerer nærværelsen af 0,075 vægt-% N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xylidin.

20

25

EKSEMPEL 9

30

Denitrosering af N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xylidin med acetone

35

En glastrykreaktor tilsættes 96,0 g af en ethylendichloridopløsning indeholdende 39,6 vægt-% N-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-3,4-xylidin, 13,4 vægt-% N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xylidin, 14,7 g koncentreret saltsyre og 2,50 g acetone, hvorpå reaktoren lukkes. Reaktionsblandingen opvarmes til 65-70°C og omrøres

0 i 6 timer, medens temperaturen holdes ved 65-70°C. Ved
reaktionens ophør afkøles og afluftes reaktoren. Reaktions-
blandingen indstilles på en pH-værdi på 10 med 12%'s na-
triumhydroxid og filtreres. Filterkagen vaskes flere gan-
5 ge med ethylendichlorid. Det organiske lag isoleres, og
det vandige lag ekstraheres med 50 ml ethylendichlorid. De
organiske lag samles, og opløsningsmidlet inddampes un-
der formindsket tryk, hvorved fås 53,4 g fast stof, som
indeholder 92,3 vægt-% N-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-3,4-
10 -xylidin og 0,4 vægt-% N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-2,6-
-dinitro-3,4-xylidin.

EKSEMPEL 10

Denitrosering af N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-3,4-dimethyl-
15 cyclohexylamin med diethylketon

En glastrykreaktor tilsættes 18,9 g ethylendi-
chlorid, 2,26 g N-(1-ethylpropyl)-N-nitroso-3,4-dimethyl-
cyclohexylamin, 2,75 g koncentreret saltsyre og 0,86 g
diethylketon, hvorpå reaktoren lukkes. Reaktionsblandin-
20 gen opvarmes til 85-90°C og omrøres i 4 timer, medens tem-
peraturen holdes ved 85-90°C. Ved reaktionens ophør afkø-
les og afluftes reaktoren. Reaktionsblandingen vaskes med
vand og 5%'s natriumhydroxidopløsning, og opløsningsmid-
let fjernes, hvorved fås 19 g N-(1-ethylpropyl)-3,4-di-
25 methylcyclohexylamin.

EKSEMPEL 11

Fremstilling og denitrosering af N-(2-pentyl)-N-nitroso-
30 -2,6-dinitro-3-methoxymethyl-4-ethylanilin

2,5 kg N-(2-pentyl)-3-methoxymethyl-4-ethylanili-
lin opløst i 1,73 liter ethylendichlorid omsættes med en
blanding af 4,48 kg 70%'s salpetersyre, 3,57 kg (96%'s)
svovlsyre og 1,64 kg vand ved 50°C. Produktet opløst i
opløsningsmidlet er en blanding af N-(2-pentyl)-2,6-di-
35 nitro-3-methoxymethyl-4-ethylanilin (56%) og dets N-ni-
trosoderivat.

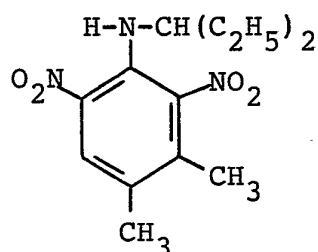
0

En glastrykreaktor tilsættes 96 g af den ovennævnte opløsning, 14,7 g koncentreret saltsyre og 5,0 g diethylketon. Reaktoren lukkes, og blandingen opvarmes til 85-90°C og omrøres i 4 timer, medens temperaturen holdes ved 85-90°C. Ved reaktionens ophør afkøles og afluftes reaktoren. Reaktionsblandingen vaskes med vand og fortyndet natriumhydroxidopløsning (til pH = 9-10), og opløsningsmidlet fjernes ved destillation, hvorved fås N-(2-pentyl)-2,6-nitro-3-methoxymethyl-4-ethylanilin i en mængde på 46,98 g. Produktet er praktisk taget fri for den analoge N-nitrosoforbindelse, hvilket konstateres ved tlc og NMR.

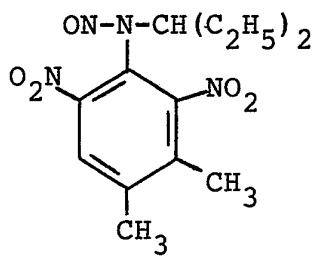
Til påvisning af effektiviteten af fremgangsmåden ifølge opfindelsen er der gennemført følgende forsøg. Som det ses, sker der en betydelig reduktion i indholdet af nitrosamin i slutblandingen ved tilstedeværelsen af en keton i udgangsblandingen.

FORSØG 1

20



I



II

25

En trykbeholder fyldes med 40,0 g N-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-xylidin med formelen (I), 10,0 g N-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-N-nitroso-3,4-xylidin med formelen (II), 50,0 g ethylenchlorid og 15,0 g koncentreret saltsyre, hvorpå reaktoren lukkes. Reaktorblandingen opvarmes til 85 ± 4°C og omrøres i 4 timer, medens temperaturen holdes på 85 ± 4°C. Trykket stiger til et maksimum på 3,01 kg/cm² over et tidsrum på 4 timer. Ved reaktionens ophør afkøles og afluftes reaktoren, og reaktionsblandingen vaskes med 50 ml vand. Derpå skilles den or-

35

0 ganiske fase fra, 50 ml vand tilsættes, og blandingens
pH-værdi indstilles til 9-10 med 20%'s vandig natrium-
hydroxidopløsning. Den organiske fase skilles fra, og ethy-
lenchloridopløsningsmidlet fjernes fra den organiske fase
5 ved stripping ved 70°C og ved et tryk på ca. 50 mm.

Der fås 49,3 g fast stof, som indeholder 80,7
vægtprocent af forbindelsen med formlen (I) og 14,6 vægt-
procent af forbindelsen med formlen (II), bestemt ved
højtryksvæskechromatografi (HPLC).

10 Relevante data er opsummeret i den følgende ta-
bel III.

TABEL III

Reaktionsblandingsens sammensætning				
Kom- ponent	Ved start		Til slut	
	Vægt i g	% af sammen- sætning	Vægt i g	% af sammen- sætning
20 (I)	40	80	39,78	80,7
(II)	10	20	7,20	14,6

FORSØG 2

25 Der gås frem på nøjagtig samme måde som beskrevet
i forsøg 1, bortset fra at reaktionsblandingen tilsættes
2,5 g diethylketon.

Under reaktionen stiger trykket til 2,8 kg/cm²
i løbet af de første 90 minutter, hvorpå det falder lang-
30 somt, indtil det er 2,17 kg/cm² ved reaktionens ophør.
Reaktionsblandingen oparbejdes derpå som beskrevet i for-
søg 1.

Der fås 44,38 g fast stof, som indeholder 96,1
vægtprocent af forbindelsen med formlen (I) og mindre end
35 0,1 vægtprocent af forbindelsen med formlen (II) som be-
stemt ved HPLC.

0 Relevante data er opsummeret i den følgende tabel IV:

5 TABEL IV

Reaktionsblandingsens sammensætning				
Komponent	Ved start		Til slut	
	Vægt i g	% af sammensætning	Vægt i g	% af sammensætning
(I)	40	80	42,65	96,1
(II)	10	20	~0,04	<0,1

15 FORSØG 3

En trykbeholder fyldes med 10,0 g N-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-N-nitroso-3,4-xylidin med formlen (II), 50 g ethylenchlorid og 15 g koncentreret saltsyre, hvorpå reaktoren lukkes. Reaktionsblandingen opvarmes til 85°C, og blandingen omrøres i 4 timer, medens temperaturen holdes på 85°C. Trykket stiger til 1,26 - 1,33 kg/cm² i løbet af 25 minutter og forbliver på dette niveau under resten af reaktionen. Ved reaktionens ophør afkøles og afluftes reaktoren, og indholdet vaskes med 50 ml varmt vand. Det organiske lag skilles fra, 50 ml varmt vand tilsettes, og blandingens pH-værdi indstilles til 9-11 med 10%'s vandig natriumhydroxidopløsning. Det organiske lag skilles fra og forenes med to portioner ethylenchlorid, som anvendes til vaskning af de to ovennævnte vandige faser. Opløsningsmidlet fjernes derpå fra blandingen under formindsket tryk.

35 Der fås 10,56 g fast stof, som indeholder 33,1 vægtprocent af forbindelsen med formlen (I) og 32,2 vægtprocent af forbindelsen med formlen (II) som bestemt ved HPLC.

Relevante data er opsummeret i den følgende tabel V:

TABEL V

Reaktionsblandingsens sammensætning				
Komponent	Ved start		Til slut	
	Vægt i g	% af sammensætning	Vægt i g	% af sammensætning
(I)	-	-	3,49	33,1
(II)	10	100	3,40	32,2

FORSØG 4

Fremgangsmåden beskrevet i forsøg 3 gentages, bortset fra at reaktionsblandingen tilsættes 2,5 g diethylketon. Trykket stiger til $2,94 \text{ kg/cm}^2$ og falder derpå langsomt til $2,31 \text{ kg/cm}^2$ over et tidsrum på 4 timer. Derpå oparbejdes reaktionsblandingen som beskrevet i forsøg 3.

Der fås 9,14 g fast stof, som indeholder 94,1 vægtprocent af forbindelsen med formlen (I) og mindre end 0,1 vægtprocent af forbindelsen med formlen (II) som bestemt ved HPLC.

Relevante data er opsummeret i den følgende tabel VI:

TABEL VI

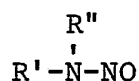
Reaktionsblandingsens sammensætning				
Komponent	Ved start		Til slut	
	Vægt i g	% af sammensætning	Vægt i g	% af sammensætning
(I)	-	-	8,60	94,1
(II)	10	100	~0,009	<0,1

0

P a t e n t k r a v .

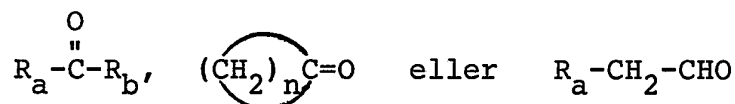
1. Fremgangsmåde til denitrosering af N-nitrosaminer med formlen

5



hvor R' betyder eventuelt substitueret C₄₋₈-cycloalkyl eller phenyl, hvor substituenterne kan være halogen, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, trifluormethyl, C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl og/eller nitro og R'' betyder C₁₋₈-alkyl, k e n d e t e g n e t ved, at nitrosaminen omsættes med en keton eller et aldehyd med formlen

15

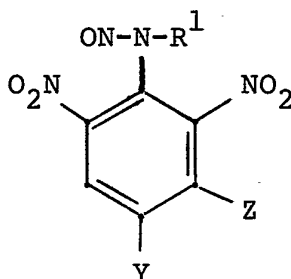


hvor R_a og R_b hver for sig betyder C₁₋₄-alkyl, og n er et helt tal på 3-7, i forholdet 0,5-2,0 mol pr. mol N-nitrosamin i nærværelse af saltsyre eller hydrogenbromidsyre i forholdet 0,5-10,0 mol syre pr. mol N-nitrosamin, og eventuelt i et indifferent organisk opløsningsmiddel ved atmosfære- til overatmosfæretryk på 2,8 kg/cm² og ved en temperatur i området 50-120°C og i tilstrækkelig lang tid til praktisk taget at afslutte reaktionen.

25

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at N-nitrosaminen har formlen

30



35

hvor R¹ betyder C₁₋₆-alkyl, Y betyder C₁₋₄-alkyl, halogen eller CF₃, og Z betyder hydrogen, halogen C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy eller C₁₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkyl.

0

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e -
t e g n e t ved, at der som keton anvendes acetone,
diethylketon eller cyclohexanon eller som aldehyd anven-
des propionaldehyd, og at det indifferente opløsningsmid-
5 del er chloroform, carbontetrachlorid, ethylendichlorid,
toluen eller xylene.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e -
t e g n e t ved, at N-nitrosaminen er N-(1-ethylpro-
pyl)-N-nitroso-2,6-dinitro-3,4-xylidin, og at omsætnin-
10 gen foregår i ethylendichlorid i nærvær af saltsyre.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, k e n d e -
t e g n e t ved, at ketonen eller aldehydet anvendes
i en mængde på 0,75-1,5 mol pr. mol N-nitrosamin, at
saltsyren anvendes i en mængde på 2-6 mol pr. mol nitrosamin,
15 og at reaktionstemperaturen ligger i området 80-110°C.

20

25

30

35