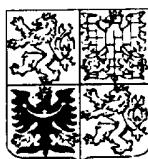


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 735

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2491-92**
 (22) Přihlášeno: **12. 08. 92**
 (30) Právo přednosti:
16. 08. 91 AT 91/1616
 (40) Zveřejněno: **17. 02. 93**
(Věstník č. 2/93)
 (47) Uděleno: **23. 07. 97**
 (24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **17. 09. 97**
(Věstník č. 9/97)

(13) Druh dokumentu: **B6**

- (51) Int. Cl. ⁶:
C 07 C 273/18
C 07 C 275/28
C 07 C 275/30
C 07 C 275/34
C 07 C 275/40
C 07 D 295/20
C 07 D 295/215

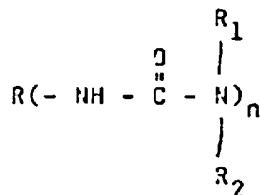
(73) Majitel patentu:
 Chemie Linz Gesellschaft m.b.H., Linz, AT;

(72) Původce vynálezu:
 Hackl Kurt Alfred dipl. ing. dr., Linz, AT;
 Falk Heinz prof. dr., Linz, AT;

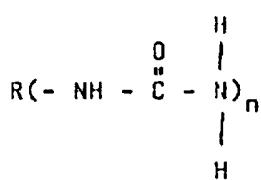
(74) Zástupce:
 Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
 1, 11000;

(54) Název vynálezu:
**Způsob výroby čistých N,N'-nesymetricky
substituovaných derivátů fenylmočoviny**

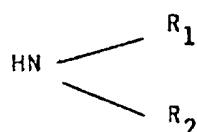
(57) Anotace:
 Způsob výroby čistých N,N'-nesymetricky substituovaných derivátů fenylmočoviny obecného vzorce I, v němž jednotlivé symboly mají význam, uvedený v hlavním nároku, spočívá v tom, že se nechá reagovat fenylmočovina obecného vzorce II, v němž R a n mají svrchu uvedený význam, s aminem obecného vzorce III, v němž R₁ a R₂ mají svrchu uvedený význam, v ředidle, inertním za reakčních podmínek, při teplotě 100 až 200 °C, reakce se přeruší ještě před vznikem vedlejších produktů, výsledný produkt vzorce I se z reakční směsi oddělí a nezreagované výchozí složky obecných vzorců II a III se použijí pro další reakci.



(I)



(II)



(III)

Způsob výroby čistých N,N'-nesymetricky substituovaných derivátů fenylmočoviny

Oblast techniky

5

Vynález se týká způsobu výroby čistých N,N'-nesymetricky substituovaných derivátů fenylmočoviny z fenylmočoviny a aminů.

10 Dosavadní stav techniky

N,N'-nesymetricky substituované deriváty fenylmočoviny jsou biologicky účinné látky a užívají se například jako herbicidy. Způsob výroby těchto látek při použití alkylmočoviny a aminu, popřípadě substituovaného, je znám například z DE 1 064 051. V tomto patentovém spisu se popisuje postup, při němž se močovina uvádí do reakce s ekvivalentním množstvím monoalkylaminu nebo dialkylaminu ve vodném roztoku a získaná alkylmočovina se zahřívá s ekvimolárním množstvím anilinu tak dlouho, až se přestane vyvíjet amoniak.

Podle DOS 3 602 657 je možno získat N,N'-asymetricky substituované fenylmočovinové deriváty současnou reakcí močoviny s anilinem a odpovídajícím sekundárním aminem v rozpouštědle, prostém hydroxylových skupin. Podle SU 178 367 je možno získat N-p-chlorfenyl-N',N'-dimethylmočovinu tak, že se uvede do reakce v trichlorbenzenu močovina s přebytkem p-chloranilinu a pak se přivádí do reakční směsi ve velkém přebytku dimethylamin při teplotě 175 až 202 °C.

25

Z EP 0 427 963 je znám způsob výroby nesymetricky substituované močoviny, například N-(4-isopropylfenyl)-N,N'-dimethylmočoviny, reakcí N-alkyl- nebo N,N-dialkylmočoviny (jako N,N-dimethylmočoviny) s aminem, například 4-isopropylmočovinou v přítomnosti přebytku alkylaminu se stejným alkylovým substituentem, jaký má použitá N-alkyl- nebo N,N-dialkylmočovina, postup je popřípadě možno provádět v přítomnosti ředidla.

Produkty, získané svrchu uvedenými postupy, jsou však vždy znečištěny vedlejšími produkty, které je možno jen velmi obtížně odstranit. Toto není překvapující, neboť podle publikace Davis a další, J. Am. Chem. Soc., 44, 2595, 1922, se při zahřívání močoviny s aminem vytváří jako meziprodukt kyselina isokyanatá a při zahřívání monosubstituované močoviny s aminem se jako meziprodukt tvoří odpovídající isokyanát a pak teprve je možno dovršit reakci až k získání N,N'-nesymetricky substituovaných derivátů fenylmočoviny. Vzhledem k tomu, že kyselina isokyanatá a isokyanáty jsou velmi reaktivní látky a reagují značně nespecificky, je nutno již od začátku reakce počítat s tvorbou vedlejších produktů, například biuretových derivátů. Tyto vedlejší produkty, které působí znečištění požadovaného derivátu fenylmočoviny, je možno jen velmi nesnadno odstranit a v některých případech jsou neodstranitelné.

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že reakce fenylmočoviny s aminem v inertním rozpouštědle při teplotě 100 až 200 °C neprobíhá přes isokyanát jako meziprodukt, který pak vede k tvorbě nejrůznějších vedlejších produktů, nýbrž probíhá přímo nukleofilní substitucí. Pokud reakční rychlosť, která závisí na koncentraci výchozích látek, nepoklesne, to znamená, pokud je koncentrace výchozích látek dostatečně vysoká, nedochází ke tvorbě žádných vedlejších produktů. Až do okamžiku, v němž dojde k příliš velkému snížení koncentrace výchozích látek v reakční směsi, je možno získat z reakční směsi, obsahující pouze čisté výchozí látky a použité rozpouštědlo, jen čistý výsledný produkt.

V případě, že se reakce fenylmočoviny s aminem přeruší před okamžikem, v němž dojde k příliš velkému poklesu výchozích látek v reakční směsi, získá se směs čistých výsledných látek a čistého výsledného produktu, v podstatě prostá vedlejších produktů. Vzhledem k tomu, že

N,N'-nesymetrické substituované deriváty fenyločoviny je vzhledem ke specifické chemické konstituci velmi snadné oddělit od výchozích látek, to znamená od fenyločoviny a aminu, získají se tímto způsobem velmi čisté N,N'-nesymetricky substituované deriváty fenyločoviny. Nezreagované výchozí látky, které se ve směsi nacházejí rovněž ve velmi čisté formě, je možno po oddělení výsledného produktu znova použít pro následující reakci, čímž je možno získat velmi čisté N,N'-nesymetricky substituované deriváty fenyločoviny. Nezreagované výchozí látky, které se ve směsi nacházejí rovněž ve velmi čisté formě, je možno po oddělení výsledného produktu znova použít pro následující reakci, čímž je možno získat velmi čisté N,N'-nesymetricky substituované deriváty fenyločoviny v prakticky kvantitativním výtěžku. Pro tento postup je podstatné, aby fenyločovina byla uvedena do reakce s aminem, není možno uvést do reakce alkylmočovinu s anilinem. Reakce alkylmočoviny s anilinem probíhá zejména teprve při velmi vysokých teplotách jako reakce fenyločoviny s alkylaminem a od začátku vznikají vedlejší produkty.

15

Podstata vynálezu

Podstata vynálezu tedy tvoří způsob výroby čistých N,N'-nesymetricky substituovaných derivátů fenyločoviny obecného vzorce I

20



25

kde

R znamená fenylovou nebo fenylenovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou substituenty ze skupiny atom halogenu, alkylový zbytek o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxyksupina o 1 až 6 atomech uhlíku, aminoskupina nebo nitroskupina, a

R₁ a R₂ jsou stejné a znamenají alkylové zbytky o 1 až 18 atomech uhlíku, nebo jsou různé, a pak R₁ znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek o 1 až 22 atomech uhlíku, a R₂ znamená alkylový zbytek o 1 až 22 atomech uhlíku nebo fenylový, nebo tvoří R₁ a R₂ spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, alifatický heterocyklický kruh o 5 nebo 6 atomech, popřípadě přerušený atomem kyslíku, síry nebo dusíku, a

30

n znamená celé číslo 1 nebo 2,

35

který spočívá v tom, že se uvede do reakce fenyločovina obecného vzorce II

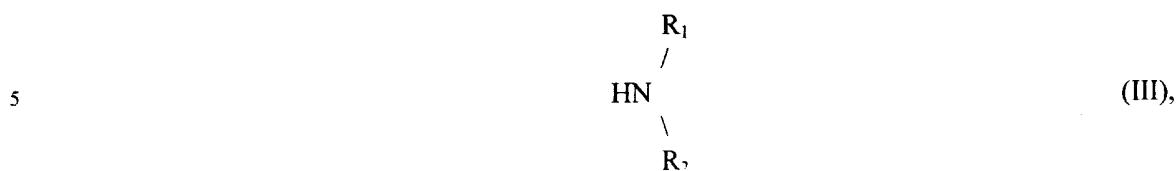
45



50

kde R a n mají svrchu uvedený význam,

s aminem obecného vzorce III



kde R_1 a R_2 mají svrchu uvedený význam,

v rozpuštědle, inertním za reakčních podmínek, při teplotě 100 až 200 °C, a reakce se přeruší ještě před vznikem vedlejších produktů, načež se N,N'-nesymetricky substituované deriváty fenylmočoviny obecného vzorce I z reakční směsi oddělí a nezreagované výchozí látky obecných vzorců II a III se použijí pro další reakci.

Je zřejmé, že substituenty na fenylové nebo fenylenové skupině ve významu R jsou voleny tak, že jsou za reakčních podmínek inertní. Z alkylových skupin a alkoxyksupin je možno použít skupiny s přímým i rozvětveným řetězcem, z atomů halogenu jsou vhodné zejména atomy fluoru, chloru nebo bromu.

S výhodou znamená R fenylovou nebo fenylenovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou atomy halogenu, alkylovými zbytky o 1 až 6 atomech uhlíku, trifluormethylovou skupinou, alkoxyksupinou nebo dialkylaminosupinou, přičemž alkylové skupiny obsahují 1 až 6 atomů uhlíku, zvláště 1 až 3 atomy uhlíku.

R_1 a R_2 mohou být stejné a znamenají alkylové skupiny, nesubstituované nebo substituované skupinami, inertními za reakčních podmínek, tak jak byly svrchu uvedeny, nebo mají tyto symboly odlišný význam a pak znamená R_1 atom vodíku nebo alkylový zbytek a R_2 znamená alkylový zbytek nebo fenylový zbytek, přičemž alkylové skupiny a/nebo fenylová skupina jsou nesubstituované, nebo mohou být substituovány skupinami, inertními za reakčních podmínek, tak jak byly svrchu uvedeny, nebo mohou symboly R_1 a R_2 spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, tvořit alifatický heterocyklický kruh, popřípadě přerušený dalšími heteroatometry, nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami, inertními za reakčních podmínek, tak, jak byly svrchu uvedeny. Příkladem alifatických heterocyklických kruhů mohou být pyrrolidinový kruh, piperidinový, piperazinový, morfolinový, thiazolidinový nebo thiomorfolinový kruh. Symbol n znamená celé číslo 1 nebo 2. Alkylové skupiny mohou mít přímý, rozvětvený nebo cyklický řetězec, s výhodou jde o alkylové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem.

V případě, že jsou symboly R_1 a R_2 stejné, jde s výhodou o nesubstituované alkylové zbytky s přímým řetězcem, obsahující 1 až 18, zvláště 1 až 12 atomů uhlíku. V případě, že tyto symboly mají odlišný význam, znamená R_1 s výhodou atom vodíku a R_2 alkylový zbytek s přímým řetězcem o 1 až 22 atomech uhlíku, alkylový zbytek s rozvětveným řetězcem o 1 až 8, zvláště o 1 až 6 atomech uhlíku, nebo fenylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou atomy halogenu, alkylovými zbytky o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxyksupinami nebo dialkylaminosupinami vždy o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylových částech. V případě, že R_1 a R_2 tvoří společně s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, alifatický heterocyklický kruh, jde s výhodou o pyrrolidinový, piperidinový nebo morfolinový kruh.

Při výrobě N,N'-nesymetricky substituovaných derivátů fenylmočoviny obecného vzorce I se nechá reagovat fenylmočovina obecného vzorce II s aminem obecného vzorce III v ředitle, inertním za reakčních podmínek, při teplotě v rozmezí 100 až 200 °C.

Deriváty fenylmočoviny obecného vzorce II je možno vyrobit například z odpovídajícím způsobem substituovaných anilinů reakcí s kyselinou isokyanatou, například způsobem podle

EP 410 168. Aminy obecného vzorce III jsou známé, nebo je možno je získat známými postupy.

Fenylmočovina obecného vzorce II se smísí s ředidlem, inertním za reakčních podmínek, a pak s aminem obecného vzorce III. Amin je možno přivést jako takový, v pevném stavu, ve formě kapaliny nebo v plynné formě, nebo také v roztoku v inertním ředidle. Amin obecného vzorce III se s výhodou užije v ekvivalentním množství vzhledem k fenylmočovině obecného vzorce II, v některých případech však může být výhodné použít přebytek jedné nebo druhé reakční složky. V případě, že se užije derivát močoviny obecného vzorce II, v němž n znamená 2, užijí se rovněž s výhodou ekvivalentní množství, to znamená na 1 mol volné aminoskupiny 1 mol aminu obecného vzorce III. Jako ředidla připadají v úvahu ředidla, inertní za reakčních podmínek, s teplotou varu vyšší, než 100 °C. Příkladem takových ředidel mohou být uhlovodíky, halogenované uhlovodíky a s výhodou aromatické uhlovodíky, zvláště toluen nebo xyleny.

Reakční směs se s výhodou zahřívá za energického míchání a popřípadě za zvýšeného tlaku na teplotu 100 až 200, s výhodou 110 až 160 °C, a zvláště na teplotu varu použitého inertního ředidla pod zpětným chladičem. V případě, že se reakce provádí za zvýšeného tlaku, je výhodné provádění v autoklávu za autogenního tlaku.

Tímto způsobem se získá derivát močoviny obecného vzorce I a na 1 mol vzniklé močoviny 1 mol amoniaku, aniž by nejprve vznikaly jakékoli vedlejší produkty. V reakční směsi se nacházejí od počátku reakce pouze čisté výsledné produkty, čisté výchozí látky, použité rozpouštědlo a popřípadě amoniak. Teprve v okamžiku, kdy v reakční směsi je již příliš málo výchozích látek, počnou se tvořit vedlejší produkty. Tento okamžik závisí na povaze rozpouštědla, teplotě reakční směsi, počáteční koncentraci, molárním poměru a chemické povaze jednotlivých výchozích látek a je možno jej pro každou reakční směs snadno stanovit pomocí předběžných pokusů analyticky, například chromatograficky a zvláště pomocí plynové chromatografie. Reakce podle vynálezu se pak provádí stejně, jako při předběžných pokusech a krátce před okamžikem, v němž se podle předběžných pokusů počnou tvořit vedlejší produkty, se reakce zastaví.

V časném přerušením reakce je možno dosáhnout toho, že se v průběhu způsobu podle vynálezu nevytvoří prakticky žádné vedlejší produkty.

Amoniak, vytvořený v průběhu reakce, se odvádí kontinuálně ve formě plynu nebo v případě, že se reakce provádí při zvýšeném tlaku, je možno jej odstranit po ukončení reakce. Amoniak je možno zachytit a použít jakýmkoliv obvyklým způsobem.

Aby bylo možno podrobněji studovat mechanismus reakce, byla 4-methoxyfenylmočovina zahřáta ve vroucím toluenu. Přitom nedošlo, jak by bylo možno očekávat, ke tvorbě 4-methoxyfenylisokyanátu, nýbrž 4-methoxyfenylmočovina zůstane zcela nezměněna. Při zahřátí též výchozí látky ve vroucím toluenu za přidání ekvivalentního množství dioktylamINU se po 1 hodině vytvořila ve výtěžku 60 % N,N-dioktyl-N'-4-methoxyfenylmočovina, aniž by se vytvořily jakékoli vedlejší produkty, zejména nedošlo ke tvorbě žádných isokyanátů nebo z nich odvozených vedlejších produktů. Zjištění, že reakce neprobíhá přes isokyanáty, bylo potvrzeno pomocí ¹H-NMR, popřípadě ¹³C-NMR-spektroskopie.

Ke stanovení průběhu reakce byly prováděny kinetické pokusy při reakci fenylmočoviny s dioktylaminem ve vroucím toluenu. Z reakční směsi byly v určených časových úsecích odebrány vzorky, rozpouštědlo bylo odpařeno, odpárek byl rozpuštěn v CDCl₃ a digerován. Vzhledem k tomu, že je fenylmočovina v deuterovaném chloroformu prakticky nerozpustná, avšak dioktylamin a N-fenyl-N',N"-dioktylmočovina velmi dobře rozpustné, bylo možno v extraktu CDCl₃ stanovit pomocí ¹H-NMR-spektroskopie vždy okamžitý molární poměr dioktylamINU a N-fenyl-N',N"-dioktylmočoviny integrací signálů N-CH₂-protonů (dioktylamin 2,57 ppm, N-fenyl-N',N"-dioktylmočovina 3,28 ppm) a tím i množství zreagovaných složek.

Při vyhodnocení kinetických pokusů podle publikace A. A. Frost a R. G. Pearson, "Kinetik und Mechanismus homogener Reaktionen", Verlag Chemie, Weinheim, 1984 se ukázalo, že reakční rychlosť je závislá jak na koncentraci dioktylaminu, tak na koncentraci fenylmočoviny, a že je možno výsledky měření snadno uvést do korelace s reakčním mechanismem druhého řádu. Také všechna další pozorování potvrzovala přímou nukleofilní substituci (bimolekulární reakci), přičemž bylo prokázáno, že existuje následující vztah

$$\frac{d(N'-fenyl-N,N\text{-dioktylmočovina})}{dt} = k_2 \cdot (\text{fenylmočovina}) \cdot (\text{dioktylamin}),$$

přičemž k_2 v tomto případě je přibližně 0,3 litrů mol⁻¹ s⁻¹. Uvedený vzorec platí pro koncentrace v rozmezí přibližně 0,1 až 0,2 mol na 1 litr. Reakce tedy probíhá jako reakce druhého řádu.

Přerušení reakce je možno uskutečnit ukončením zahřívání a popřípadě zchlazením reakční směsi. Po přerušení reakce se, popřípadě po vypuzení ještě přítomného amoniaku, oddělí takto získaná N,N'-nesymetricky substituovaná močovina od nezreagovaných výchozích sloučenin obecných vzorců II a III.

V mnoha případech stačí zchlazení reakční směsi k tomu, aby došlo k vysrážení fenylmočoviny obecného vzorce II, kdež to výsledný N,N'-nesymetricky substituovaný derivát močoviny obecného vzorce I a amin obecného vzorce III zůstávají v roztoku. Po odfiltrování derivátu močoviny obecného vzorce II je možno odstranit amin obecného vzorce III extrakcí nebo pomocí destilace, čímž se získá N,N'-nesymetricky substituovaný derivát močoviny vzorce I v čisté formě.

Reakční směs je však možno rozdělit na jednotlivé složky také pomocí extrakce. N-fenyl-N'-alkylové a N-fenyl-N'-dialkylové deriváty močoviny jsou podle délky řetězce přítomných alkylových skupin od délky 3 atomy uhlíku rozpustné například v chloroformu, kdežto N-fenylmočovinové deriváty jsou nesnadno rozpustné. N-fenyl-N'-fenylmočovina se oddělí od fenylmočoviny zpravidla pomocí extrakce vodou. Dále je možno reakční směs dělit také pomocí chromatografických postupů, například pomocí chromatografie na sloupci a popřípadě také krystalografickými metodami, například frakční krystalizací.

Způsob podle vynálezu je možno provádět diskontinuálně nebo kontinuálně.

Vzhledem k tomu, že se při provádění způsobu podle vynálezu nevytvářejí žádné vedlejší produkty, je možno získat N,N'-nesymetricky substituované deriváty močoviny ve velmi čisté formě. Výchozí sloučeniny obecných vzorců II a III, které zůstávají v reakční směsi rovněž ve velmi čisté formě, je možno po izolaci produktu z reakční směsi opět použít k dalšímu provádění postupu.

Popsaným způsobem provádění reakce je tedy možno získat N,N'-nesymetricky substituované deriváty fenylmočoviny bez vedlejších produktů s vysokou čistotou v prakticky kvantitativním výtěžku. Způsob podle vynálezu tedy představuje podstatný technický pokrok.

Praktické provádění způsobu podle vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5

1,36 g, 10 mmol fenylmočoviny a 2,41 g, 10 mmol dioktyl aminu se zahřívá za energického míchání v 50 ml xylenu na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po 30 minutách se do sáhne uskutečnění reakce na 70 % a po 60 minutách na 83 %, aniž by došlo ke tvorbě vedlejších produktů. Amoniak, který se v průběhu reakce tvoří, se odvádí v plynné formě.

10

Po 60 minutách se reakce přeruší a rozpouštědlo se odpaří. Odperek se rozpustí v chloroformu a nerozpustná fenyl močovina se odfiltruje. Z filtrátu se odpaří chloroform a nezreagovaný dioktylamin se odstraní destilací ve vysokém vakuu.

15

Tímto způsobem se ve výtěžku 83 % teoretického množství získá 3,00 g N-fenyl-N',N'-dioktylmočoviny s prakticky 100 % čistotou.

20

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS): 7,378 (m, 2H, fenyl-2 a 6, J_{ortho₂₃} = 8,4 Hz, J_{meta} = 1,3 Hz), 7,264 (m, 2H, fenyl-3 a 5, J_{ortho₂₃} = 8,4 Hz, J_{ortho₃₄} = 7,2 Hz), 7,002 (m, 1H, fenyl-4, J_{meta} = 1,3 Hz, J_{ortho₃₄} = 7,2 Hz), 6,294 (s, 1H, NH), 3,274 (t, 4H, oktyl-1, J CH₂CH₂ = 7,4 Hz), 1,605 (tt, 4H, oktyl-2, J CH₂CH₂ = 7,4 Hz), 1,294 (m, 20H, oktyl-3-7, J CH₂CH₂ = 6,3 Hz), 0,882 (t, 6H, oktyl-8, J CH₂CH₃ = 6,3 Hz) ppm.

25

Dále se získá zpět 0,23 g fenylmočoviny, to znamená 17 mol % použitého množství a 0,41 g dioktylamINU, tj. 17 mol % použitého množství.

Příklad 1a - 1d

30

Fenylmočovina a dioktylamin se zahřívají za různých podmínek za energického míchání v xylenu. Po určených reakčních dobách se ze směsi odebírají vzorky, rozpouštědlo se z každého vzorku odpaří ve vakuu při teplotě 65 °C a odperek se rozpustí v CDCl₃, v němž je fenylmočovina prakticky nerozpustná, kdežto N-fenyl-N',N'-dioktylmočovina a dioktylamin zcela rozpustné. Sraženina fenylmočoviny se odfiltruje a filtrát se použije k získání ¹H-NMR-spektra. Z integrace signálů -N-CH₂-protonů dioktylamINU (2,75 ppm) a získané N-fenyl-N',N'-dioktylmočoviny (3,28 ppm) se sta noví molární poměr dioktylamINU ke vzniklé N-fenyl-N',N'-dioktylmočovině a z tohoto poměru i míra dovršení reakce.

35

V příkladu 1a byla prováděna reakce U při různých počátečních koncentracích reakčních složek, fenylmočoviny A a dioktylaminu B v rozpouštědle, přičemž každých 15 minut byla stanovena míra dovršení reakce U. Získané výsledky jsou shrnuty v následující tabulce 1a:

Tabulka 1a

A (mol/l)	B (mol/l)	U po 15 minutách %
0,1	0,1	41,5
0,2	0,2	44,6
1,0	1,0	56,0

45

V příkladu 1b bylo měřeno dovršení reakce U při po užití různých molárních poměrů reakčních složek A a B, při čemž měření bylo prováděno vždy po 15 minutách. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 1b.

Tabulka 1b

A (mol/l)	B (mol/l)	A : B	U po 15 minutách (%)
0,1	0,1	1 : 1	41,5
0,1	0,2	1 : 2	40,4
0,1	0,5	1 : 5	56,0
0,1	1,0	1 : 10	73,3
0,2	0,2	1 : 1	44,6
0,2	0,4	1 : 2	55,3
0,7	0,5	14 : 10	44,2
0,7	1,0	7 : 10	59,6

V příkladu 1c bylo sledováno dovršení reakce U při stejných počátečních koncentracích reakčních složek A a B po různých dobách reakce t. Získané výsledky jsou shrnuty v tabulce 1c:

V příkladu 1d bylo sledováno dovršení reakce U při použití dvou odlišných reakčních teplot T po různých reakčních dobách t, přičemž počáteční koncentrace obou reakčních složek v rozpouštědle byla ve všech případech 0,2 mol/l. Získané výsledky jsou shrnuty v následující tabulce 1d:

Tabulka 1c

A (mol/l)	B (mol/l)	t (min)	U (%)
0,1	0,1	5	12,9
0,1	0,1	10	28,1
0,1	0,1	15	41,5
0,1	0,1	20	49,1
0,1	0,1	25	58,9
0,1	0,1	30	68,6
0,1	0,1	40	75,6
0,1	0,1	60	83,3

Tabulka 1d

t (min)	T (°C)	U (%)
3	120	1,6
	130	11,7
13	120	8,9
	130	29,4
23	120	16,6
	130	42,1
33	120	22,7
	130	47,2
43	120	29,3
	130	53,9

Příklad 2

Reakce se provádí obdobným způsobem jako v příkladu 1, avšak místo fenylmočoviny se užije 4-methoxyfenylmočovina, čímž se získá N-(4-methoxyfenyl)-N',N'-dioktylmočovina. Po 30 minutách je reakce dovršena na 60 %.

¹H-NMR (200 MHz, UMSO, TMS): 7,994 (s, 1H, NH), 7,305 a 6,780 (m, vždy 2H, methoxyfenyl-2, 3, 5 a 6, J ortho = 0,9 Hz), 3,681 (s, 3H, methoxy-CH₃), 3,223 (t, 4H, oktyl-1, J CH₂CH₂ = 7,2 Hz, 1,462 (m, 4H, oktyl-2, J CH₂CH₂ = 7,2 Hz), 1,236 (m, 20H, oktyl-3-7, J CH₂CH₃ = 6,4 Hz), 0,838 (t, 6H, oktyl-8, J CH₂CH₃ = 6,4 Hz) ppm.

5

Příklad 3

Reakce se provádí obdobným způsobem jako v příkladu 1, avšak místo dioktylaminu se užije diethylamin a místo fenylmočoviny se užije 4-chlorfenylmočovina, čímž se získá N-(4-chlorfenyl)-N',N'-diethylmočovina.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS): 7,336 a 7,198 (m, vždy 2H, fenyl-2, 3, 5 a 6, J ortho = 9,0 Hz), 6,473 (s, 1H, NH), 3,344 (q, 4H, ethyl-1, J CH₂CH₃ = 7,0 Hz), 1,191 (t, 6H, ethyl-2, J CH₂CH₃ = 7,0 Hz) ppm.

Příklad 4

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 1, avšak místo fenylmočoviny se užije 4-chlorfenylmočovina, čímž se získá N-(4-chlorfenyl)-N',N'-dioktylmočovina. Po 30 minutách je reakce dovršena přibližně na 20 %.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO, TMS): 8,231 (s, 1H, NH), 7,477 a 7,235 (m, je vždy 2H, chlorfenyl-2, 3, 5 a 6, J ortho = 8,9 Hz), 3,244 (t, 4H, oktyl-1, J CH₂CH₂ = 7,2 Hz), 1,459 (m, 4H, oktyl-2-, J CH₂CH₂ = 7,2 Hz), 1,226 (m, 20H, oktyl-3-7, J CH₂CH₃ = 6,4 Hz), 0,830 (t, 6H, oktyl-B, J CH₂CH₃ = 6,4 Hz) ppm.

Příklad 5

1,36 g, 10 mmol fenylmočoviny a 0,73 g, 10 mmol terc.butylaminu se zahřívá v 50 ml xylenu za energického míchání na teplotu varu pod zpětným chladičem. Vznikající amoniak se odvádí ve formě plynu. Po 30 minutách je reakce dovršena na přibližně 50 %, aniž by došlo ke tvorbě vedlejších produktů. Reakce se přeruší, rozpouštědlo a nezreagovaný terc.butylamin se odparí ve vakuu a odpadek se rozpustí v chloroformu. Vzniklá N-fenyl-N'-terc.butylmočovina se rozpustí, kdežto nezreagovaná fenylmočovina se vysráží a je možno ji odfiltrovat. Chlorofomový roztok se odparí a odpadek se nechá překrystalovat z ethanolu k odstranění neodpařené terc.butylmočoviny.

Tímto způsobem se ve výtěžku 47 % teoretického množství získá 0,90 g N-fenyl-N'-terc.butylmočoviny s čistotou prakticky 100 %.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO, TMS): 8,205 (s, 1H, fenyl-NH), 7,343 (m, 2H, fenyl-2 a 6, J ortho₂₃ = 8,0 Hz, J meta = 1,1 Hz), 7,185 (m, 2H, fenyl-3 a 5, J ortho₂₃ = 8,0 Hz, J ortho₃₄ = 7,3 Hz), 6,847 (m, 1H, fenyl-4, J meta = 1,1 Hz, J ortho₃₄ = 7,3 Hz), 5,965 (s, 1H, terc.butyl-NH), 1,280 (s, 9H, terc.butyl-CH₃) ppm.

Dále bylo získáno zpět 0,38 g terc.butylaminu, to znamená 52 mol % použitého množství a 0,72 g fenylmočoviny, to znamená 53 mol % použitého množství.

Příklad 6

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 1, avšak místo dioktylaminu se užije oktadecylamin, čímž se získá N-fenyl-N'-oktadecylmočovina.

- ⁵ ¹H-NMR (200 MHz, pyridin-d₅, TMS): 9,259 (s, 1H, fenyl-NH), 7,913 (m, 2H, fenyl-2 a 6, J ortho₂₃ = 7,5 Hz, J meta = 1,1 Hz), 7,328 (m, 2H, fenyl-3 a 5, J ortho₂₃ = 7,5 Hz, J ortho₃₄ = 7,3 Hz), 7,000 (m, 1H, fenyl-4, J meta = 1,1 Hz, J ortho₃₄ = 7,3 Hz), 6,564 (t, 1H, oktadecyl-NH, J CH₂NH = 6,0 Hz), 3,466 (dt, 2H, oktadecyl-1, J CH₂NH = 6,0 Hz, J CH₂CH₂ = 6,9 Hz), 1,557 (tt, 2H, oktadecyl-2, J CH₂CH₂ = 6,9 Hz), 1,274 (m, 30H, oktadecyl-3-17, J CH₂CH₃ = 6,1 Hz), 0,873 (t, 3H, oktadecyl-18, J CH₂CH₃ = 6,1 Hz) ppm.
- ¹⁰

Příklad 7

- ¹⁵ Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 5, avšak místo fenylmočoviny se užije 4-methoxyfenylmočovina a místo terc.butylaminu se užije ethylamin, čímž se získá N-(4-methoxyfenyl)-N'-ethylmočovina.

- ²⁰ ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS): 7,646 (s, 1H, fenyl-NH), 7,108 a 6,732 (m, vždy 2H, fenyl-2, 3, 5 a 6, J ortho = 8,9 Hz), 5,807 (t, 1H, ethyl-NH, J CH₂NH = 5,1 Hz), 3,710 (s, 3H, methoxy-CH₃), 3,150 (dq, 2H, ethyl-1, J CH₂NH = 5,1 Hz, J CH₂CH₃ = 7,2 Hz), 1,029 (t, 3H, ethyl-2, J CH₂CH₃ = 7,2 Hz) ppm.

Příklad 8

- ²⁵ Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 5, avšak místo fenylmočoviny se užije (4-N,N-dimethylamino)fenylmočovina a místo terc.butylaminu se užije propylamin, čímž se získá N-(4-(N,N-dimethylamino)fenyl)-N'-propylmočovina.

- ³⁰ ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS): 7,251 (s, 1H, fenyl-NH), 7,105 (m, 2H, fenyl-2 a 6, J ortho = 8,9 Hz), 6,627 (m, 2H, fenyl-3 a 5, J ortho = 8,9 Hz), 5,566 (t, 1H, propyl-NH, J CH₂NH = 5,6 Hz), 3,082 (dt, 2H, propyl-1, J CH₂NH = 5,6 Hz J CH₂CH₂ = 7,2 Hz), 2,864 (s, 6H, dimethylamino-CH₃), 1,420 (tq, 2H, propyl-2, J CH₂CH₂ = J CH₂CH₃ = 7,2 Hz), 0,836 (t, 3H, propyl-3, J CH₂CH₃ = 7,2 Hz) ppm.

Příklad 9

- ³⁵ Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 8, avšak místo propylaminu se užije isopropylamin, čímž se získá N-(4-(N,N-dimethylamino)fenyl)-N'-isopropylmočovina.

- ⁴⁰ ¹H-NMR (200 MHz, DMSO, TMS): 7,890 (s, 1H, fenyl-NH), 7,170 (m, 2H, fenyl-2 a 6, J ortho = 9,0 Hz), 6,632 (m, 2H, fenyl-3 a 5, J ortho = 9,0 Hz), 5,780 (d, 1H, isopropyl-NH, J CHNH - 7,6 Hz), 3,728 (dse, 1H, isopropyl-CH, J CHNH - 7,6 Hz, J CHCH₃ - 6,5 Hz), 2,780 (s, 6H, dimethylamino-CH₃), 1,065 (d, 6H, isopropyl-CH₃, J CHCH₃ = 6,5 Hz) ppm.

Příklad 10

1,36 g, 10 mmol fenylmočoviny a 2,41 g, 14 mmol 2,6-diisopropylanilinu se rozpustí v 50 ml xylenu a směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Vznikající amoniak se odvádí v plynné formě. Po 30 minutách je reakce dovršena ze 13 %, aniž by vznikaly jakékoliv

vedlejší produkty.

Reakční směs se zchladí na teplotu místnosti, čímž dojde k vysrážení nezreagované fenylmočoviny. Po jejím od filtrování se rozpouštědlo odparí a odperek se nechá překrystalovat z chloroformu.

Tímto způsobem se ve výtěžku 13 % teoretického množství získá 0,38 g N-fenyl-N'-(2,6-diisopropyl)fenyl)močoviny s čistotou prakticky 100 %.

10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO, TMS): 8,757 (s, 1H, fenyl-NH), 8,318 (s, 1H, DIPP-NH), 7,467 (m, 2H, fenyl-2 a 6, J fenyl-ortho₂₃ = 7,6 Hz, J fenyl-meta = 1,0 Hz), 7,243 (m, 2H, fenyl-3 a 5, J fenyl-ortho₃₄ = 7,3 Hz, J fenyl-ortho₂₃ = 7,6 Hz), 6,914 (m, 1H, fenyl-4, J fenyl-ortho₃₄ = 7,3 Hz, J fenyl-met = 1,0 Hz), 7,280 (m, 1H, DIPP-4, J DIPP-ortho₃₄ = 6,8 Hz), 7,166 (m, 2H, DIPP-3 a 5, J DIPP-ortho₃₄ = 6,8 Hz), 3,209 (se, 2H, isopropyl-CH, J CHCH₃ = 6,9 Hz), 1,165 (d, 12H, isopropyl-CH₃, J CHCH₃ = 6,9 Hz) ppm.

Dále se získá zpět 1,15 g nezreagované fenylmočoviny, to znamená 85 % původního množství a 2,00 g 2,6-diisopropylanilinu, to znamená 83 % použitého množství.

20 Příklad 11

Postupuje se stejným způsobem jako v příkladu 10, avšak místo fenylmočoviny se užije (4-methoxyfenyl)močovina a místo 2,6-diisopropylanilinu se užije N,N-dimethyl-1,4-fenylendiamin, čímž se získá N-(4-methoxyfenyl)-N'-(4(N,N-dimethylamino)fenyl)močovina.

10 $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO, TMS): 8,323 a 8,205 (2s, vždy 1H, NH), 7,262 (m, 2H, DMAP-2 a 6, J DMPA-ortho = 9,0 Hz), 7,352 a 6,852 (2M, vždy 2H, methoxyfenyl-H, J MP-ortho = 9,0 Hz), 6,688 (m, 2H, DMAP-3 a 5, J DMAP-ortho = 9,0 Hz), 3,706 (s, 3H, methoxy-CH₃), 2,819 (s, 6H, dimethylamino-CH₃) ppm.

5 Příklad 12

35 Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 10, avšak užije se (N,N-dimethyl)fenylmočovina místo fenylmočoviny a místo 2,6-diisopropylaminu se užije 4-chlorfenylamin, čímž se získá N-(4(N,N-dimethylamino)fenyl)-N'-(4-chlorfenyl)močovina.

40 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO, TMS): 8,667 (s, 1H, chlorfenyl-NH), 8,323 (s, 1H, DMAP-NH), 7,479 a 7,255 (2m, vždy 2H, chlorfenyl-2, 3, 5 a 6, J CP-ortho = 8,9 Hz), 7,297 (m, 2H, DMAP-2 a 6, J DMAP-ortho = 9,0 Hz), 6,679 (m, 2H, DMAP-3 a 5, J DMAP-ortho = 9,0 Hz), 2,809 (s, 6H, dimethylamino-CH₃) ppm.

45 Příklad 13

1,36 g, 10 mmol fenylmočoviny a 0,71 g, 10 mmol pyrrolidinu se rozpustí v 50 ml xylenu a směs se za energického míchání zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem. Vzniklý amoniak se odvádí v plynné formě. Po 30 minutách ještě nedojde ke tvorbě žádných meziproduktů při kontrole pomocí $^1\text{H-NMR}$ a $^{13}\text{C-NMR}$ a je dosaženo 40 % přeměny.

Rozpouštědlo a amin se odparí ve vakuu a odperek se důkladně promíchá s chloroformem. Vzniklý anilid kyseliny N-pyrrolidinkarboxylové se rozpustí, kdežto fenylmočovina se vysráží.

Po jejím odfiltrování se ze směsi odpaří rozpouštědlo ve vakuu.

Ve výtěžku 58 % teoretického množství se tímto způsobem získá 1,1 g výsledného anilidu kyseliny N-pyrrolidinkarboxylové s čistotou prakticky 100 %.

⁵ ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS): 7,414 (m, 2H, fenyl-2 a 6, J ortho = 8,1 Hz, J meta = 1,2 Hz), 7,223 (m, 2H, fenyl-3 a 5, J ortho₂₃ = 8,1 Hz, J ortho₃₄ = 7,5 Hz), 6,969 (m, 1H, fenyl-4, J meta = 1,2 Hz, J ortho₃₄ = 7,5 Hz), 6,543 (s, 1H, NH), 3,380 (t, 4H, pyrrolidin-2 a 5, J pyr₂₃ = 6,7 Hz), 1,860 (tt, 4H, pyrrolidin-3 a 4, J pyr₂₃ = 6,7 Hz) ppm.

¹⁰ Dále se získá zpět 0,30 g nezreagovaného pyrrolidinu, to znamená 42 mol % použitého množství, a 0,57 g nezreagované fenylmočoviny, to znamená 42 mol % použitého množství.

¹⁵ Příklad 14

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 13, avšak místo pyrrolidinu se užije morfolin, čímž se získá 4-anilid kyseliny N-morfolinkarboxylové. Po 30 minutách je reakce dovršena na 85 %.

²⁰ ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS): 7,324 - 7,194)m, 4H, fenyl-2, 3,5 a 6, J ortho₃₄ = 8,2 Hz, J ortho₂₃ = 7,3 Hz), 7,072 (s, 1H, NH), 7,062 - 6,984 (m, 1H, fenyl-4, J ortho₃₄ = 8,2 Hz), 3,585 (t, 2H, morfolin-CH₂-O, J CH₂CH₂ = 4,7 Hz), 3,366 (t, 2H, morfolin-CH₂-N, J CH₂CH₂ = 4,7 Hz) ppm.

²⁵ Příklad 15

³⁰ K roztoku 2,4-toluendimočoviny v xylenu se na 1 mol 2,4 -toluendimočoviny přidají 2 mol ethylaminu a roztok se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem za energického míchání. Amoniak, vytvořený v průběhu reakce, se odvádí v plynné formě. Po 30 minutách ještě nevzniknou žádné vedlejší produkty, jak bylo potvrzeno kontrolou pomocí ¹H-NMR a ¹³C-NMR-spektra. Rozpouštědlo a amín se pak oddestilují ve vakuu. Tímto způsobem se získá 2,4-bis-(diethylaminokarbamoyl)toluen.

³⁵ ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): 7,605 (d, 1H, fenyl-3, J meta = 2,2 Hz), 7,389 (dd, 1H, fenyl-5, J meta = 2,2 Hz, J ortho = 8,2 Hz), 7,032 (d, 1H, fenyl-6, J ortho = 8,2 Hz), 6,371 a 6,187 (2s, vždy 1H, NH), 3,409 - 3,292 (2q, vždy 4H, ethyl-1, J CH₂CH₃ = 7,2 Hz), 2,175 (s, 3H, toluol-CH₃), 1,254 - 1,157 (2t, vždy 6H, ethyl-2, J CH₂CH₃ = 7,2 Hz) ppm.

⁴⁰ Dále byly v reakční směsi prokázány toluen-2,4-dimočovina, N,N-diethyltoluyl-2,4-dimočovina a ethylamin, avšak žádné vedlejší produkty.

⁴⁵ Příklad 16

Postupuje se způsobem podle příkladu 15, avšak postup se provádí v autoklávu při teplotě 140 °C za autogenního tlaku. V reakční směsi je pak možno kromě vzniklého amoniaku prokázat 2,4-bis-(diethylaminokarbamoyl)toluen, N,N-diethyltoluyl-2,4-dimočovinu, 2,4-toluendimočovinu a ethylamin, avšak žádné vedlejší produkty.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob výroby čistých N,N'-nesymetricky substituovaných derivátů fenylmočoviny obecného vzorce I

10



kde

15 R znamená fenylovou nebo fenylenovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou substituenty ze skupiny atom halogenu, alkylový zbytek o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxykskupina o 1 až 6 atomech uhlíku, aminoskupina nebo nitroskupina, a

20 R₁ a R₂ jsou stejné a znamenají alkylové zbytky o 1 až 18 atomech uhlíku, nebo jsou různé a pak R₁ znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek o 1 až 22 atomech uhlíku, a R₂ znamená alkylový zbytek o 1 až 22 atomech uhlíku nebo fenylo, nebo tvorí R₁ a R₂ spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, alifatický heterocyklický kruh o 5 nebo 6 atomech, popřípadě přerušený atomem kyslíku, síry nebo dusíku, a

25 n znamená celé číslo 1 nebo 2,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvede do reakce fenylmočovina obecného vzorce II

30



35 kde R a n mají svrchu uvedený význam,
s aminem obecného vzorce III

40



- 45 kde R₁ a R₂ mají svrchu uvedený význam,
v rozpouštědle, inertním za reakčních podmínek, při teplotě 100 až 200 °C, a reakce se přeruší ještě před vznikem vedlejších produktů, načež se N,N'-nesymetricky substituovaný derivát fenylmočoviny obecného vzorce I z reakční směsi oddělí a nezreagované výchozí složky obecných vzorců II a III se použijí pro další reakci.
- 50 2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se užije derivát močoviny obecného vzorce II, v němž R znamená fenylový zbytek, nesubstituovaný nebo substituovaný atomy halogenu, alkylovými zbytky o 1 až 6 atomech uhlíku nebo dialkylaminoskupinami s alkylovými částmi o 1 až 3 atomech uhlíku.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že se užije amin obecného vzorce III, v němž R₁ a R₂ jsou stejné a znamenají alkylové zbytky o 1 až 18 atomech uhlíku.
- 5 4. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že se užije amin obecného vzorce III, v němž R₁ znamená atom vodíku a R₂ znamená alkylový zbytek o 1 až 22 atomech uhlíku nebo fenylový zbytek, nesubstituovaný nebo substituovaný atomy halogenu nebo dialkylamino skupinami s alkylovými částmi o 1 až 3 atomech uhlíku.
- 10 5. Způsob podle nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že se močovina obecného vzorce II a amin obecného vzorce III užijí v ekvivalentním množství.
- 15 6. Způsob podle nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že se reakce provádí při teplotě varu použitého inertního rozpouštědla pod zpětným chladičem.
7. Způsob podle nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že se amoniak, tvořící se v průběhu reakce, odvádí v plynné formě.
- 20 8. Způsob podle nároků 1 až 7, **vyznačující se tím**, že se jako inertní rozpouštědlo použije aromatický uhlovodík.

25

Konec dokumentu
