

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-194360

(43)公開日 平成5年(1993)8月3日

| | | | | |
|--------------------------|------|--------------------|-----|--------|
| (51)Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
| C 0 7 C 275/28 273/18 | | 6917-4H 6917-4H | | |

審査請求 未請求 請求項の数10(全 9 頁)

(21)出願番号 特願平4-216793

(22)出願日 平成4年(1992)8月14日

(31)優先権主張番号 A 1 6 1 6 / 9 1

(32)優先日 1991年8月16日

(33)優先権主張国 オーストリア (A T)

(71)出願人 390014199

ヘミー・リンツ・ゲゼルシャフト・ミッ

ト・ベシュレンクテル・ハフツング

CHEMIE LINZ GESELLS

CHAFT MIT BESCHRANK

TER HAFTUNG

オーストリア国、リンツ、ザンクト・ペー

ターストラッセ、25

(72)発明者 クルト・アルフレート・ハックル

オーストリア国、リンツ、アンツエンブル

ーベルストラッセ、3

(74)代理人 弁理士 江崎 光史 (外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 純粋なN, N' -非対称置換されたフェニル尿素類の製造方法

(57)【要約】

【構成】 フェニル- (NH-CO-NR₁ R₂)

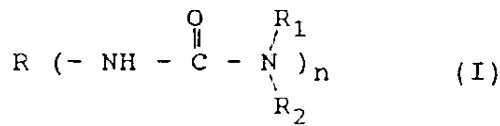
〔式中、フェニルは無置換のまたは置換されたフェニル-またはフェニレン基でありそしてR₁ およびR₂ は互いに同じであってアルキル基であるかまたは互いに異なっていて、R₁ が水素原子またはアルキル基でそしてR₂ がアルキル-またはフェニル基であるか、あるいはR₁ およびR₂ は窒素原子と一緒に成って、脂肪族のヘテロ環でありそしてnは1または2の数である。〕の純粋なフェニル系尿素類を、式フェニル- (NH-CO-NH₂)_n のフェニル尿素と式NR₁ R₂ Hのアミンとを100~200℃の温度で、反応条件のもとで不活性の希釈剤中で反応させ、副生成物を生じる前に中止しそして生じる尿素類を原料から分離して製造する。未反応原料を反応系に戻してもよい。

【効果】 副生成物を生じることなしに純粋なN, N' -非対称置換されたフェニル尿素類を得ることができる。

【特許請求の範囲】

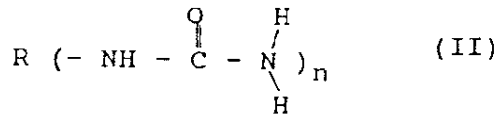
【請求項1】 式

【化1】



〔式中、Rは無置換のまたは反応条件のもとで不活性である基で置換されたフェニル-またはフェニレン基でありそしてR₁ およびR₂ は互いに同じであってアルキル基であるかまたは互いに異なっていて、R₁ が水素原子またはアルキル基でそしてR₂ がアルキル-またはフェニル基であるか、あるいはR₁ およびR₂ は窒素原子と一緒に成って、脂肪族のヘテロ環でありそしてnは1または2の数である。〕で表される純粋なN, N'-非対称置換されたフェニル尿素類の製造方法において、式

【化2】



〔式中、Rおよびnが上記の意味を有する。〕で表されるフェニル尿素を式

【化3】



〔式中、R₁ およびR₂ は上記の意味を有する。〕で表されるアミンと、反応条件のもとで不活性である希釈剤中で100~200℃で反応させ、副生成物が生じる前に反応を中止し、式IのN, N'-非対称置換されたフェニル尿素を反応混合物から除きそして場合によっては式IIおよびIIIの未反応出発化合物を反応系に戻すことを特徴とする、上記方法。

【請求項2】 Rが無置換のフェニル基または、ハロゲン原子、炭素原子数1~6のアルキルまたは、各アルキル基中炭素原子数1~3のジアルキルアミノ基で置換されているフェニル基である、式IIの尿素を使用する請求項1に記載の方法。

【請求項3】 R¹ およびR² が互いに同じであり、それぞれ炭素原子数1~18のアルキル基である、式IIIのアミンを使用する請求項1に記載の方法。

【請求項4】 R₁ が水素原子でありそしてR₂ が炭素原子数1~22のアルキル基または無置換のフェニル基または、ハロゲン原子または各アルキル基中炭素原子数1~3のジアルキルアミノ基で置換されたフェニル基である式IIIのアミンを使用する請求項1に記載の方法。

【請求項5】 R₁ およびR₂ が窒素原子と一緒に、酸素原子、硫黄原子または窒素原子によって中断されてい

てもよい炭素原子数5または6の脂肪族ヘテロ環である一般式IIIのアミンを使用する請求項1に記載の方法。

【請求項6】 式IIの尿素および式IIIのアミンを当量使用する請求項1に記載の方法。

【請求項7】 反応を使用する不活性希釈剤の還流温度で実施する請求項1に記載の方法。

【請求項8】 反応の間に生じるアンモニアをガスとして除く請求項1に記載の方法。

【請求項9】 芳香族炭化水素を不活性希釈剤として使用する請求項1に記載の方法。

【請求項10】 副生成物が生じる時間を予備試験で確かめる請求項1に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、フェニル尿素類およびアミン類から純粋なN, N'-非対称置換されたフェニル尿素類の製造方法に関する。

【0002】

【従来技術】N, N'-非対称置換されたフェニル尿素類は生物学的に活性でありそして除草剤として使用される。アルキル尿素および場合によっては置換されたアミンからのN, N'-非対称置換されたフェニル尿素類の製法は、例えばドイツ特許第1,064,051号明細書から公知である。この文献には、尿素を水性溶液中で当量のモノ-またはジアルキルアミンと反応させそしてアルキル尿素を、アンモニアの発生が終了するまで当量のアニリンと一緒に加熱することが記載されている。

【0003】米国特許第4,814,499号明細書によると、N, N'-非対称置換されたフェニル尿素類は、水酸基を含有していない溶剤中で尿素をアニリンおよび適当な第二アミンと同時に反応させることによって製造される。ソビエト連邦特許第178,367号明細書には、尿素をトリクロロベンゼン中で過剰のp-クロロアニリンと反応させそして次に大過剰のジメチルアミンを反応混合物中に175~202℃の温度で導入することによってN-p-クロロフェニル-N', N'-ジメチル尿素を製造することが開示されている。しかしながら上記方法を用いて形成される各生成物は、除去することが困難である副生成物によって何時も汚染されている。Davis等、J. Am. Chem. Soc. 44, 2595, 1922によると尿素をアミンと一緒に加熱してイソシアヌル酸を得、そしてモノ置換尿素をアミンと一緒に加熱して、N, N'-非対称置換されたフェニル尿素への転化が生じ得る前に、相応するイソシアネートが中間体として得られるので、これは驚くことではない。イソシアヌル酸およびイソシアネート類は非常に反応性であり、非特異的方法で反応して、副生成物、例えばビュレット誘導体の形成が反応開始時から正に発生するはずである。所望のフェニル尿素を汚染するか、副生成物は一般に非常に分離が困難であるが、不可能

ではない。

【0004】思いがけなく、本発明者は、不活性溶剤中で100～200℃の温度でのフェニル尿素とアミンとの反応が非常に広範囲の副生成物を形成する原因である中間体のイソシアネートを經由して進行せずに、求核的置換によって直接的に進行することを見出した。原料の濃度に関連する反応速度が速度を落とさない限り、即ち原料の濃度が十分に大きい限り、副生成物は少しも生じない。反応混合物の原料混合物が消耗し過ぎる時まで、反応混合物は純粋な原料、純粋な最終生成物および使用した溶剤しか含有していない。

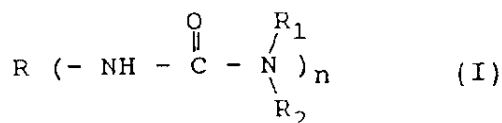
【0005】それ故に、フェニル尿素類とアミンとの反応が、反応で原料が消費する前に終了する場合には、純粋な原料と純粋な最終生成物との混合物が実質的に副生成物を含まずに得られる。N, N' - 非対称置換されたフェニル尿素はその特異な化学系構造の為に非常に容易に原料から——即ちフェニル尿素とアミンとから——分離できるので、非常に純粋なN, N' - 非対称置換されたフェニル尿素がこのようにして得られる。非常に純粋な状態で存在している未反応の原料は、生じるN, N' - 非対称置換されたフェニル尿素の除去後に一緒に反応に戻し、その結果最終的に非常に純粋なN, N' - 非対称置換されたフェニル尿素が実質的に定量的に製造できる。この方法においては、フェニル尿素をアミンと反応させそしてアルキル尿素をアニリンと反応させないことが重要である。事実、アルキル尿素とアニリンとの反応は一般に、フェニル尿素とアルキルアミンとの反応よりも高い温度でしか進行せず、副生成物が初めから生じる。

【0006】

【発明の構成】従って本発明は、式

【0007】

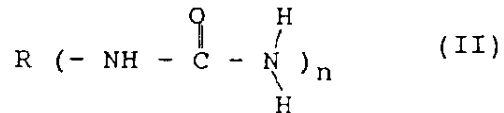
【化4】



〔式中、Rは無置換のまたは反応条件のもとで不活性である基で置換されたフェニル—またはフェニレン基でありそしてR₁ およびR₂ は互いに同じであってアルキル基であるかまたは互いに異なっていて、R₁ が水素原子またはアルキル基でそしてR₂ がアルキル—またはフェニル基であるか、あるいはR₁ およびR₂ は窒素原子と一緒に成って、脂肪族、ヘテロ環でありそしてnは1または2の数である。〕で表される純粋なN, N' - 非対称置換されたフェニル尿素類の製造方法において、式

【0008】

【化5】



〔式中、Rおよびnが上記の意味を有する。〕で表されるフェニル尿素を式

【0009】

【化6】



〔式中、R₁ およびR₂ は上記の意味を有する。〕で表されるアミンと、反応条件のもとで不活性である希釈剤中で100～200℃で反応させ、副生成物が生じる前に反応を中止し、式IのN, N' - 非対称置換されたフェニル尿素を反応混合物から除きそして場合によっては式IIおよびIIIの未反応出発化合物を反応系に戻すことを特徴とする、上記方法に関する。

【0010】式I中、Rは無置換のまたは反応条件のもとで不活性の基で置換されたフェニル—またはフェニレン基である。反応条件のもとで不活性の基には、例えばハロゲン原子、アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、反応条件のもとで不活性である基——例えば、アルキル—、アリール—、ニトロ基——で置換されたアミノ基がある。アルキル—、アリール—、アルコキシ—またはアリールオキシ基はそれぞれ上記の如き不活性基で置換されていてもよい。ハロゲン原子は特に弗素原子、塩素原子または臭素原子を意味しそしてアルキル—またはアルコキシ基は直鎖状の、分岐したまたは環状のアルキルまたはアルコキシ基を意味する。

【0011】Rは無置換のフェニル—またはフェニレン基または、ハロゲン原子、炭素原子数1～6のアルキル基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基またはジアルキルアミノ基、炭素原子数1～6、特に炭素原子数1～3のアルキル基で置換されたフェニル—またはフェニレン基である。

【0012】R¹ およびR² が互いに同じであり、それぞれ無置換のまたは反応条件の下で不活性の基で置換されたアルキル基、例えば上記のものであるかまたはR¹ およびR² が互いに相違し、R₁ が水素原子またはアルキル基でそしてR₂ がアルキルまたはフェニル基である。その際、アルキル基および/またはフェニル基は無置換でもまたは反応条件のもとで不活性の基、例えば上述の基で置換されていてもよい。あるいはR₁ およびR₂ は窒素原子と一緒に成って、脂肪族ヘテロ環であり、更にヘテロ原子を含有していてもよく、無置換であってもまたは反応条件のもとで不活性の基、例えば上述の基で置換されていてもよい。脂肪族のヘテロ環の例には例え

ばピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チアゾリジン、チオモルホリン環がある。nは1または2の数である。この例において、アルキル基は直鎖状の、分岐したまたは環式のアルキル基、好ましくは直鎖状のまたは分岐したアルキル基を意味する。R₁ および R₂ が互いに同じ場合には、R₁ および R₂ は好ましくは炭素原子数1~18、特に1~12の無置換の直鎖状アルキル基である。R₁ および R₂ が異なる場合には、R₁ が好ましくは水素原子でそして R₂ が炭素原子数1~22の直鎖状アルキル基、炭素原子数1~8、特に1~6の分岐したアルキル基または無置換のフェニル基または、ハロゲン原子、炭素原子数1~6のアルキル基、アルコキシ基または、アルキル基中炭素原子数1~6のジアルキルアミノ基で置換されたフェニル基である。R₁ および R₂ が窒素原子と一緒に脂肪族ヘテロ環である場合には、特にピロリジン、ピペリジンまたはモルホリン環であるのが有利である。

【0013】式IのN, N'-非対称置換されたフェニル尿素類を製造する為には、式IIのフェニル尿素を反応条件のもとで不活性の希釈剤中で式IIIのアミンと100~200℃の温度で反応させる。

【0014】式IIのフェニル尿素類は、例えば適当な置換アニリン類からイソシアヌル酸との反応によって、例えば米国特許第5,043,444号明細書に開示された方法によって製造できる。式IIIのアミン類は公知であるかまたは公知の方法を用いて得ることができる。

【0015】式IIのフェニル尿素を、反応条件のもとで不活性の希釈剤中に導入しそして式IIIのアミンで処理する。アミンは固体、液体または気体の状態で添加するかまたは不活性の希釈剤に溶解してもよい。式IIIのアミンは式IIのフェニル尿素に対して当量で使用するのが好ましいが、過剰のある反応成分または他の反応成分が有利である。nが2である式IIの尿素を用いる場合には、当量、即ち遊離アミノ基1モル当たり式IIIのアミン1モルを使用するのが同様に有利である。適する希釈剤は反応条件のもとで不活性でありそして100℃より上に沸点を有する希釈剤である。かかる希釈剤の例には炭化水素、ハロゲン化炭化水素、好ましくは芳香族炭化水素および特に好ましくはトルエンまたはキシレン類がある。

【0016】反応混合物は激しい攪拌下に、場合によっては加圧下に100~200℃、好ましくは110~160℃の温度に、特に好ましくは用いる不活性希釈剤の還流温度に加熱するのが有利である。反応を加圧下に実施する場合には、オートクレーブ中で自然発生圧のもで行うのが有利である。

【0017】このように式Iの尿素および、生じる1モルの尿素当たり1モルのアンモニアが、如何なる副生成物も得られることなしに生じる。反応の開始以降、反応混合物は純粋な出発化合物、用いる溶剤およびあるいは

アンモニアと一緒に純粋な最終生成物だけを含有している。反応物質が反応して枯渇し過ぎるようになる時点からしか副生成物が生じない。この時点は、溶剤の種類、反応温度および初期濃度、個々の出発化合物のモル比および化学的性質に依存しており、且つ本発明に従うあらゆる所望の反応について、分析的モニタリング、例えばクロマトグラフィー、特にガスクロマトグラフィーによつての予備試験により容易に決めることができる。次に本発明の反応を予備試験と同様に行いそして、予備試験で決められた通り、副生成物が得られる時点に達する僅か前に中断する。

【0018】反応を好都合な時点で任意に終了させる為には、この方法の間には実質的に副生成物が得られない。反応の過程で生じるアンモニアはガスとして連続的に除くかまたは、反応を加圧下に行う場合には、反応の終了後に除く。アンモニアは集めて通例の用途で使用できる。

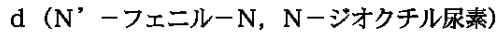
【0019】反応機構を研究する為には、4-メトキシフェニル尿素を沸騰トルエン中で加熱する。4-メトキシフェニルイソシアネートが生じることが予想できたが、代わりに4-メトキシフェニル尿素が全く無変化のまま残留した。沸騰トルエン中で4-メトキシフェニル尿素を1当量のジオクチルアミンの添加下に加熱した時、N, N'-ジオクチル-N'-4-メトキシフェニル尿素が1時間後に60%の収率で生じ、副生成物、特にイソシアネート類またはそれから誘導される副生成物は生じない。反応がイソシアネートを経て進行しないことの証明は、¹H-NMRおよび¹³C-NMRスペクトロスコーピーを用いて得られる。

【0020】反応の方向を決める為には、反応速度論研究が沸騰トルエン中でのフェニル尿素およびジオクチルアミンの反応の間に行われた。サンプルを特別な時間間隔で反応混合物から取り、溶剤を留去し、残留物を取りそしてCDCl₃に溶解する。フェニル尿素は重水素置換したクロロホルム中に実質的に不溶であるが、ジオクチルアミンおよびN-フェニル-N', N'-ジオクチル尿素は良好に溶解し、ジオクチルアミンとN-フェニル-N', N'-ジオクチル尿素との特定のモル比および転化の程度はCDCl₃。溶離物中で、¹H-NMRスペクトロスコーピーを用いてN-CH₂プロトンからの信号を積分することによって直接的に測定できる(ジオクチルアミン2.57ppm、N-フェニル-N', N'-ジオクチル尿素3.28ppm)。

【0021】A. A. FrostおよびR. G. Pearson, "Kinetics and mechanism of homogeneous reactions (均一系反応の速度論および機構)", Chemie出版社、ワインハイム、1984に従い速度論研究を評価する時、反応速度がジオクチルアミンの濃度とフェニル尿素のその両方に依存しておりそして測定結果

が二次的反應機構と相關關係があることが分かった。他の觀察は、直接的求核置換(二分子反應)を指し

示しており、以下の關係が保たれていることが分かった:



$$d t$$

$$= k_2 \cdot (\text{フェニル尿素}) \cdot (\text{ジオクチルアミン})$$

この場合、 K_2 は約0.3リットル/ $m \circ l \cdot$ 秒である。この式は1リットル当たり約0.1~0.2 $m \circ l$ の濃度に当てはまる。それ故に反應は第二次反應として進行する。

【0022】この反應は加熱を中止することによっておよび場合によっては反應混合物を冷却することによって停止される。反應停止後にN, N' -非対称置換された尿素は、場合によっては未だ存在するアンモニアを排除した後に、式IIおよびIIIの未反應出發化合物から分離する。

【0023】多くの場合に、式IIのフェニル尿素が冷却時にしばしば沈澱し、一方N, N' -非対称置換尿素および式IIIのアミンが溶液中に残留しているので、反應混合物を冷却することによってしか分離できない。式IIの尿素を除去した後に、次いで式IIIのアミンを抽出によってまたは蒸発によって除くことができそして式IのN, N' -非対称置換された尿素が純粋な状態で得られる。

【0024】しかしながら反應混合物も抽出分離してもよい。N-フェニル-N' -アルキルおよびN-フェニル-N' -ジアルキル尿素は、アルキル基が3個以上の炭素原子を持つ鎖を持つ場合には例えばクロロホルムに溶解し、一方、N-フェニル尿素は溶解し難い。N-フェニル-N' -フェニル尿素は一般に水で抽出することによってフェニル尿素から分離できる。更に反應混合物はクロマトグラフィー法を用いて、例えばクロム-クロマトグラフィーによってまたは所望の場合には結晶学的方法、例えば分別結晶法によって分離することもできる。

【0025】反應はバッチ式または連続的に行うことができる。本發明の方法の過程で副生成物が生じるので、N, N' -非対称置換された尿素は非常に純粋な状態で得られる。反應混合物中に非常に純粋な状態で残留する式IIおよびIIIの出發化合物は、生成物を反應混合物から除いた後に、本發明に従って再度導入する。

【0026】N, N' -非対称置換されたフェニル尿素類は上述の反應操作において副生成物なしに且つそれ故に非常に純粋な形および實質的に定量的に製造することができる。それ故にこの方法は種類が豊富である。

【0027】

【実施例】

実施例1

1.36gのフェニル尿素(10 $m \circ l$)および2.41gのジオクチルアミン(10 $m \circ l$)を50 $m l$

のキシレン中で激しい攪拌下に還流しながら加熱し。30分後に70%の転化率および60分後に83%の転化率が、副生成物を生じることなしに達成される。反應の間に生じるアンモニアはガス状で除かれる。

【0028】60分後に反應を中断しそして溶剤を留去する。残留物をクロロホルムに取りそして不溶性のフェニル尿素を除去する。クロロホルムを汙液から蒸発させそして未反應のジオクチルアミンを高減圧下に蒸留によって除く。

【0029】このようにして、實質的に100%の純度の3.00g(理論値の83%)のN-フェニル-N', N' -ジオクチル尿素が得られる。

^1H-NMR (200MHz; $CDCl_3$; TMS):

7.378(m; 2H; フェニル-2および6; $J_{2,3-ortho} = 8.4 Hz$; $J_{meta} = 1.3 Hz$);

7.264(m; 2H; フェニル-3および5; $J_{2,3-ortho} = 8.4 Hz$; $J_{3,4-ortho} = 7.2 Hz$);

7.002(m; 1H; フェニル-4; $J_{meta} = 1.3 Hz$; $J_{3,4-ortho} = 7.2 Hz$);

6.294(s; 1H; NH); 3.274(t; 4H; オクチル-1; $J_{CH_2CH_2} = 7.4 Hz$);

1.605(tt; 4H; オクチル-2; $J_{CH_2CH_2} = 7.4 Hz$);

1.294(m; 20H; オクチル-3-7; $J_{CH_2CH_2} = 6.3 Hz$);

0.882(t; 6H; オクチル-8; $J_{CH_2CH_3} = 6.3 Hz$) ppm.

【0030】更に、用いた量の17 $m \circ l$ である0.23gのフェニル尿素および用いた量の17 $m \circ l$ である0.41gのジオクチルアミンが回収される。

実施例1a~1d

フェニル尿素およびジオクチルアミンをキシレン中で激しい攪拌下に種々の条件のもとで加熱する。サンプルを特定の反應時間の後に混合物から取り、溶剤を各々のサンプルから減圧下に65°Cで蒸発させそして残留物を、フェニル尿素が實質的に不溶でありそして一方、N-フェニル-N', N' -ジオクチル尿素およびジオクチルアミンを完全に溶解する $CDCl_3$ に取る。沈澱するフェニル尿素を除去しそして汙液の ^1H-NMR スペクトルを取る。ジオクチルアミンと生じるN-フェニル-N', N' -ジオクチル尿素との個々のモル比が、ジオクチルアミンの-N- CH_2 プロトンによる信号(2.75ppm)および生じるN-フェニル-N', N' -ジオクチル尿素の信号(3.28ppm)を積分することによって決められる。これから転化率が誘導される。

【0031】実施例1aに、反應成分のフェニル尿素

(A)とジオクチルアミン(B)の異なる初期濃度での転化率(C)を溶剤で測定する。この測定は何れの場合

にも15分後に行う。表1 aに示した値はこの方法で得られた:

表1 a

| A (mol/l) | B (mol/l) | C (15分後) (%) |
|-----------|-----------|--------------|
| 0.1 | 0.1 | 41.5 |
| 0.2 | 0.2 | 44.6 |
| 1.0 | 1.0 | 56.0 |

実施例1 bにおいて、Cを反応成分AとBとの種々の初期モル比で測定した。この測定は何れの場合にも15分

後に行う。結果を表1 bに示した:

表1 b

| A (mol/l) | B (mol/l) | A : B | C (15分後) (%) |
|-----------|-----------|---------|--------------|
| 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 |

実施例1 cにおいて、Cを異なる反応時間(t)の後に、反応成分AとBとの同じ初期モル比で測定し、表1

cに示した値を得た:

表1 b

| A (mol/l) | B (mol/l) | t (分) | C (%) |
|-----------|-----------|-------|-------|
| 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 |

実施例1 dにおいて、Cを二つの異なる反応温度(T)で同じ反応時間(t)の後に、溶剤中の反応成分の初期

濃度をそれぞれ0.2mol/lで測定し、表1 dに示した値を得た:

表1 d

| t (分) | T (°C) | 転化率 (%) |
|-------|--------|---------|
| 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 |

実施例2

実施例1に記載したように行うが、フェニル尿素の代わりに4-メトキシフェニル尿素を用い、N-(4-メトキシフェニル)-N', N'-ジオクチル尿素を得る。30分後の転化率は約60%である。

【0032】¹H-NMR (200MHz; DMSO; TMS): 7.944 (s; 1H; NH); 7.305 および6.780 (m; 各々2H; メトキシフェニル-2, 3, 5および6; J_{ortho} = 0.9Hz); 3.681 (s; 3H; メトキシ-CH₃); 3.223

(t; 4H; オクチル-1; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 7.2\text{ Hz}$); 1.462 (m; 4H; オクチル-2; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 7.2\text{ Hz}$); 1.236 (m; 20H; オクチル-3-7; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 6.4\text{ Hz}$); 0.838 (t; 6H; オクチル-8; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 6.4\text{ Hz}$) ppm。

【0033】実施例3

実施例1と同様に行うが、ジオクチルアミンの代わりにジエチルアミンをそしてフェニル尿素の代わりにクロロフェニル尿素を用い、N-(4-クロロフェニル)-N', N'-ジエチル尿素を得る。

【0034】 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz; CDC Cl_3 ; TMS): 7.336および7.198 (m; 各々2H; フェニル-2, 3, 5および6; $J_{\text{ortho}} = 9.0\text{ Hz}$); 6.473 (s; 1H; NH); 3.344 (q; 4H; エチル-1; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.0\text{ Hz}$); 1.191 (t; 6H; エチル-2; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.0\text{ Hz}$) ppm。

【0035】実施例4

実施例1と同様に行うが、フェニル尿素の代わりに4-クロロフェニル尿素を用い、N-(4-クロロフェニル)-N', N'-ジオクチル尿素を得る。30分後の転化率は約20%である。

【0036】 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz; DMSO; TMS): 8.231 (s; 1H; NH); 7.477および7.235 (m; 各々2H; クロロフェニル-2, 3, 5および6; $J_{\text{ortho}} = 8.9\text{ Hz}$); 3.244 (t; 4H; オクチル-1; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 7.2\text{ Hz}$); 1.459 (m; 4H; オクチル-2; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 7.2\text{ Hz}$); 1.226 (m; 20H; オクチル-3-7; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 6.4\text{ Hz}$); 0.830 (t; 6H; オクチル-8; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 6.4\text{ Hz}$) ppm。

【0037】実施例5

1.36gのフェニル尿素(10mmol)および0.73gの第三ブチルアミン(10mmol)を50mlのキシレン中で激しい攪拌下に還流しながら加熱し。この様にして生じるアンモニアをガスとして除く。30分後に約50%の転化率が、副生成物を生じることなしに達成され、そして反応を中断し、溶剤および未反応第三ブチルアミンを減圧下に蒸発除去しそして残留物をクロロホルムに取る。従ってN-フェニル-N'-第三ブチル尿素が溶解され、一方、未反応のフェニル尿素が沈澱しそして分別される。このクロロホルム溶液を蒸発処理しそして残留物をエタノールで再結晶処理して、蒸発しなかった第三ブチル尿素を除く。

【0038】0.90gのN-フェニル-N'-第三ブチル尿素(理論値の47%)を実質的に100%の純度で得る。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz; DMSO; TMS): 8.205 (s; 1H; フェニル-NH); 7.343 (m; 2H; フェニル-2および6; $J_{2,3\text{-ortho}} =$

8.0Hz; $J_{\text{meta}} = 1.1\text{ Hz}$); 7.185 (m; 2H; フェニル-3および5; $J_{2,3\text{-ortho}} = 8.0\text{ Hz}$; $J_{3,4\text{-ortho}} = 7.3\text{ Hz}$); 6.847 (m; 1H; フェニル-4; $J_{\text{meta}} = 1.1\text{ Hz}$; $J_{3,4\text{-ortho}} = 7.3\text{ Hz}$); 5.965 (s; 1H; 第三ブチル-NH); 1.280 (s; 9H; 第三ブチル- CH_3) ppm。

【0039】更に、最初に用いた量の52mol%である0.38gのブチルアミンおよび最初に用いた量の53mol%である0.72gのフェニル尿素が回収される。

実施例6

実施例1と同様に行うが、ジオクチルアミンの代わりにオクタデシルアミンを使用して、N-フェニル-N'-オクタデシル尿素を得る。

【0040】 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz; ピリジン- d_5 ; TMS): 9.259 (s; 1H; フェニル-NH); 7.913 (m; 2H; フェニル-2および6; $J_{2,3\text{-ortho}} = 7.5\text{ Hz}$; $J_{\text{meta}} = 1.1\text{ Hz}$); 7.328 (m; 2H; フェニル-3および5; $J_{2,3\text{-ortho}} = 7.5\text{ Hz}$; $J_{3,4\text{-ortho}} = 7.3\text{ Hz}$); 7.000 (m; 1H; フェニル-4; $J_{\text{meta}} = 1.1\text{ Hz}$; $J_{3,4\text{-ortho}} = 7.3\text{ Hz}$); 6.564 (t; 1H; オクタデシル-NH; $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = 6.0\text{ Hz}$); 3.466 (dt; 2H; オクタデシル-1; $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = 6.0\text{ Hz}$; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 6.9\text{ Hz}$); 1.557 (tt; 2H; オクタデシル-2; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 6.9\text{ Hz}$); 1.274 (m; 30H; オクタデシル-3-17; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 6.1\text{ Hz}$); 0.873 (t; 3H; オクタデシル-18; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 6.1\text{ Hz}$) ppm。

【0041】実施例7

実施例5と同様に行うが、フェニル尿素の代わりに4-メトキシフェニル尿素を使用しそして第三ブチルアミンの代わりにエチルアミンを導入し、N-(4-メトキシフェニル)-N'-エチル尿素を得る。

【0042】 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz; CDC Cl_3 ; TMS): 7.646 (s; 1H; フェニル-NH); 7.108および6.732 (m; 各々2H; フェニル-2, 3, 5および6; $J_{\text{ortho}} = 8.9\text{ Hz}$); 5.807 (t; 1H; エチル-NH; $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = 5.1\text{ Hz}$); 3.710 (s; 3H; メトキシ- C_6H_5); 3.150 (dq; 2H; エチル-1; $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = 5.1\text{ Hz}$; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.2\text{ Hz}$); 1.029 (t; 3H; エチル-2; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.2\text{ Hz}$) ppm。

【0043】実施例8

実施例5と同様に行うが、フェニル尿素の代わりに(4-N, N-ジメチルアミノ)-フェニル尿素を使用しそして第三ブチルアミンの代わりにプロピルアミンを導入

し、N-(4-(N,N-ジメチルアミノ)-フェニル)-N'-プロピル尿素を得る。

【0044】 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz; CDC Cl_3 ; TMS): 7.251 (s; 1H; フェニル-NH); 7.105 (m; 2H; フェニル-2および6; $J_{\text{ortho}}=8.9\text{Hz}$); 6.627 (m; 2H; フェニル-3および5; $J_{\text{ortho}}=8.9\text{Hz}$); 5.566 (t; 1H; プロピル-NH; $J_{\text{CH}_2\text{NH}}=5.6\text{Hz}$); 3.082 (dt; 2H; プロピル-1; $J_{\text{CH}_2\text{NH}}=5.6\text{Hz}$; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2}=7.2\text{Hz}$); 2.864 (s; 6H; ジメチルアミノ- CH_3); 1.420 (tq; 2H; プロピル-2; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2}=J_{\text{CH}_2\text{CH}_3}=7.2\text{Hz}$); 0.836 (t; 3H; プロピル-3; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3}=7.2\text{Hz}$) ppm.

【0045】実施例9

実施例8と同様に行うが、プロピルアミンの代わりにイソプロピルアミンを使用し、N-(4-(N,N-ジメチルアミノ)-フェニル)-N'-イソプロピル尿素を得る。

【0046】 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz; DMSO; TMS): 7.890 (s; 1H; フェニル-NH); 7.170 (m; 2H; フェニル-2および6; $J_{\text{ortho}}=9.0\text{Hz}$); 6.632 (m; 2H; フェニル-3および5; $J_{\text{ortho}}=9.0\text{Hz}$); 5.780 (d; 1H; イソプロピル-NH; $J_{\text{CHNH}}=7.6\text{Hz}$); 3.728 (dse; 1H; イソプロピル-CH; $J_{\text{CHNH}}=7.6\text{Hz}$; $J_{\text{CHCH}_3}=6.5\text{Hz}$); 2.780 (s; 6H; ジメチルアミノ- CH_3); 1.065 (d; 6H; イソプロピル- CH_3 ; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3}=6.5\text{Hz}$) ppm.

【0047】実施例10

1.36gのフェニル尿素(10mmol)および2.41gの2,6-ジイソプロピルアニリン(14mmol)を50mlのキシレン中に溶解しそして還流しながら加熱する。生じるアンモニアをガスとして除く。30分後に13%の転化率が、副生成物を生じることなしに達成される。

【0048】反応混合物を室温に冷却し、未反応フェニル尿素を沈澱除去する。濾過後に溶剤を蒸発除去しそして残留物をクロロホルムで再結晶処理する。0.38gのN-フェニル-N'-(2,6-ジイソプロピル)フェニル)尿素(理論値の13%)を実質的に100%の純度で得る。

【0049】 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz; DMSO; TMS): 8.757 (s; 1H; フェニル-NH); 8.318 (s; 1H; DIPPP-NH); 7.467 (m; 2H; フェニル-2および6; $J_{2,3\text{-ortho phenyl}}=7.6\text{Hz}$; $J_{\text{meta phenyl}}=1.0\text{Hz}$); 7.243 (m; 2H; フェニル-3および5; $J_{3,4\text{-ortho phenyl}}=7.3\text{Hz}$; $J_{2,3\text{-ortho phenyl}}=7.6\text{Hz}$); 6.914 (m; 1H; フェニル-4; $J_{3,4\text{-ortho phenyl}}=7.3\text{Hz}$; $J_{\text{meta phenyl}}=1.0\text{Hz}$); 7.280 (m; 1H; DIPPP-4; $J_{3,4\text{-ortho DIPPP}}=6.8\text{Hz}$); 7.166 (m; 2H; DIPPP-3および5; $J_{3,4\text{-ortho DIPPP}}=6.8\text{Hz}$); 3.209 (se; 2H; イソプロピル-CH; $J_{\text{CHCH}_3}=6.9\text{Hz}$); 1.165 (d; 12H; イソプロピル- CH_3 ; $J_{\text{CHCH}_3}=6.9\text{Hz}$) ppm.

【0050】更に、最初に用いた量の85%である1.15gの未反応フェニル尿素および最初に用いた量の83mol%である2.00gの2,6-ジイソプロピルアニリンが回収される。

【0051】実施例11

実施例10と同様に行うが、フェニル尿素の代わりに4-メトキシフェニル尿素をそして2,6-ジイソプロピルアニリンの代わりにN,N-ジメチル-1,4-フェニレンジアミンを使用し、N-(4-メトキシフェニル)-N'-(4-(N,N-ジメチルアミノ)-フェニル)-尿素を得る。

【0052】実施例12

実施例10と同様に行うが、フェニル尿素の代わりに(N,N-ジメチルアミノ)-フェニル尿素をそして2,6-ジイソプロピルアニリンの代わりに4-クロロフェニルアミンを使用し、N-(4-(N,N-ジメチルアミノ)-フェニル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素を得る。

【0053】 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz; DMSO; TMS): 8.323および8.205 (2s; 各々1H; NH); 7.262 (m; 2H; DMAP-2および6; $J_{\text{ortho DMPA}}=9.0\text{Hz}$); 7.352および6.852 (2m; 各々2H; メトキシフェニル-H; $J_{\text{ortho MP}}=9.0$); 6.688 (m; 2H; DMAP-3および5; $J_{\text{ortho DMPA}}=9.0\text{Hz}$); 3.706 (s; 3H; メトキシ- CH_3); 2.819 (s; 6H; ジメチルアミノ- CH_3) ppm.

【0054】実施例13

実施例10と同様に行うが、フェニル尿素の代わりに(N,N-ジメチルアミノ)-フェニル尿素をそして2,6-ジイソプロピルアニリンの代わりに4-クロロフェニルアミンを使用し、N-(4-(N,N-ジメチルアミノ)-フェニル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素を得る。

【0054】 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz; DMSO; TMS): 8.667 (s; 1H; クロロフェニル-NH); 8.323 (s; 1H; DMAP-NH); 7.479および7.255 (2m; 各々2H; クロロフェニル-2,3,5および6; $J_{\text{ortho CP}}=8.9\text{Hz}$); 7.297 (m; 2H; DMAP-2および6; $J_{\text{ortho DMPA}}=9.0\text{Hz}$); 6.679 (m; 2H; DMAP-3および5; $J_{\text{ortho DMPA}}=9.0\text{Hz}$); 2.809 (s; 6H; ジメチルアミノ- CH_3) ppm.

【0055】実施例13

1.36gのフェニル尿素(10mmol)および0.71gのピロリジン(10mmol)を50mlのキシレンに溶解しそして激しい攪拌下に還流しながら加熱す

る。この様にして生じるアンモニアをガスとして除く。30分後に副生成物は生じていない ($^1\text{H-NMR}$ および $^{13}\text{C-NMR}$ でチェックする)、40%の転化率が達成された。

【0056】次いで溶剤およびアミンを減圧下に留去しそして残留物をクロロホルムと一緒に十分に攪拌する。生じるN-ピロリジンカルボキシアニリンが溶解し、フェノール尿素が沈澱する。滷過後に溶剤を減圧下に留去する。

【0057】1.1g (理論値の58%)のN-ピロリジンカルボキシアニリンが100%の純度で得られる。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz; CDCl_3 ; TMS): 7.414 (m; 2H; フェニル-2および6; $J_{ortho} = 8.1\text{Hz}$; $J_{meta} = 1.2\text{Hz}$); 7.223 (m; 2H; フェニル-3および5; $J_{2,3-ortho} = 8.1\text{Hz}$; $J_{3,4-ortho} = 7.5\text{Hz}$); 6.969 (m; 1H; フェニル-4; $J_{meta} = 1.2\text{Hz}$; $J_{3,4-ortho} = 7.5\text{Hz}$); 6.543 (s; 1H; NH); 3.380 (t; 4H; ピロリジン-2および5; $J_{pyr23} = 6.7\text{Hz}$); 1.860 (tt; 4H; ピロリジン-3および4; $J_{pyr23} = 6.7\text{Hz}$) ppm.

【0058】更に、最初に用いた量の42モル%である0.30gの未反応ピロリジンおよび最初に用いた量の42モル%である0.57gの未反応フェノール尿素が回収される。

【0059】実施例14

実施例13と同様に行うが、ピロリジンの代わりにモルホリンを使用し、N-モルホリノカルボキシー4-アニリドを得る。30分後の転化率は約85%である。

【0060】 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz; CDCl_3 ; TMS): 7.342~7.194 (m; 4H; フェニル-2, 3, 5および6; $J_{3,4-ortho} = 8.2\text{Hz}$; $J_{2,3-ortho} = 7.3\text{Hz}$); 7.072 (s; 1H; NH); 7.062~6.984 (m; 1H; フェニル-4; $J_{3,4-ortho} = 8.2\text{Hz}$); 3.585

(t; 2H; モルホリン- CH_2-O ; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 4.7\text{Hz}$); 3.366 (1t; 2H; モルホリン- CH_2-N ; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 4.7\text{Hz}$) ppm.

【0061】実施例15

1モルの2,4-トルエン-ジ尿素当たり2モルのエチルアミンを、2,4-トルエン-ジ尿素をキシレンに溶解した溶液に添加しそしてこの溶液を還流しながら激しい攪拌下に加熱する。反応過程で生じるアンモニアをガスとして除く。30分後に副生成物は生じなかった ($^1\text{H-NMR}$ および $^{13}\text{C-NMR}$ でチェックする)。次いで溶剤とアミンを減圧下に留去する。

【0062】2,4-ビス-(ジエチルアミノカルバモイル)トルエンが得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz; CDCl_3 ; TMS): 7.605 (d; フェニル-3; $J_{meta} = 2.2\text{Hz}$); 7.389 (dd; 1H; フェニル-5; $J_{meta} = 2.2\text{Hz}$; $J_{ortho} = 8.2\text{Hz}$); 7.032 (d; 1H; フェニル-6; $J_{ortho} = 8.2\text{Hz}$); 6.371および6.187 (2s; 各々1H; NH); 3.409~3.292 (2q; 各々4H; エチル-1; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.2\text{Hz}$); 2.175 (s; 3H; トルエン- CH_3); 1.254~1.157 (2t; 各々6H; エチル-2; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.2\text{Hz}$) ppm.

【0063】更に、少しも副生成物なしにトルエン-2,4-ジ尿素、N,N-ジエチルトルイレン-2,4-ジ尿素およびエチルアミンが、反応混合物中で同定された。

【0064】実施例16

実施例15と同様に行うが、オートクレーブ中で自然発生圧のもとで140°Cで実施する。生じたアンモニアの他に、反応混合物中に以下のものが検出された: 2,4-ビス-(ジエチルアミノカルバモイル)トルエン、N,N-ジエチルトルイレン-2,4-ジ尿素、2,4-トルエン-ジ尿素およびエチルアミン。副生成物は少しも検出されなかった。

フロントページの続き

(72)発明者 ハイイツ・ファルク
オーストリア国、リンツ、レオンフェルト
ネルストラーセ、151/13