



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **247 349 A3**4(51) C 07 D 215/42
C 07 D 401/12**AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

(21)	WP C 07 D / 282 384 1	(22)	04.11.85	(45)	08.07.87
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	VEB Berlin-Chemie, 1199 Berlin, Glienicker Weg 125, DD
(72)	Rudnick, Klaus; Thelen, Peter, Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von symm. Bis-(2-methyl-4-amino-chinoly-6)-carbamid

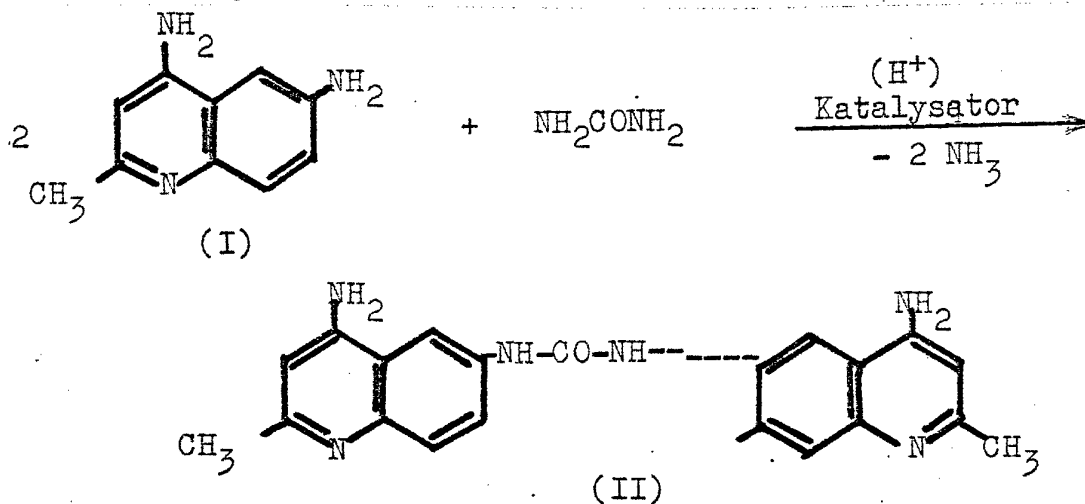
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von symm. Bis-(2-methyl-4-amino-chinoly-6)-carbamid durch Kondensation von 4.6-Diaminochinaldin mit Harnstoff. Das bisher zur industriellen Produktherstellung erforderliche giftige Phosgen wird bei der neuen Verfahrensweise nicht mehr gebraucht. Das Verfahren findet Anwendung in der pharmazeutischen Chemie. Das Produkt wird in Form seines Hydrochlorids als Depotkomponente für Insulin eingesetzt.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von symm. Bis-[2-methyl-4-aminochinoly-6]-carbamid durch Umsetzung von 4.6-Diaminochinaldin mit Harnstoff, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine wäßrig-salzsaurer Hydrochloridlösung von 4.6-Diaminochinaldin mit überschüssigem Harnstoff unter Zusatz von Triethylbenzylammoniumchlorid als Katalysator am Rückfluß gekocht wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzung am Rückfluß in vier aufeinanderfolgenden Reaktionsphasen unter Zugabe von Teilmengen Harnstoff und Salzsäure bei den einzelnen Phasen erfolgt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß auf 2 Mol 4.6-Diaminochinaldin insgesamt 3,85 Mol Harnstoff und eine für einen $\text{pH} < 7$ ausreichende Menge Salzsäure verwendet wird, wobei in der 1. Reaktionsphase 1,54 Mol Harnstoff und mindestens 4 Mol Salzsäure und in der 2., 3. und 4. Reaktionsphase je 0,77 Mol Harnstoff und je 1,8 Mol Salzsäure, bezogen auf 2 Mol 4.6-Diaminochinaldin, eingesetzt werden.
4. Verfahren nach Anspruch 1-3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Katalysatorkonzentration 0,5-1%, bezogen auf 4.6-Diaminochinaldin, beträgt.

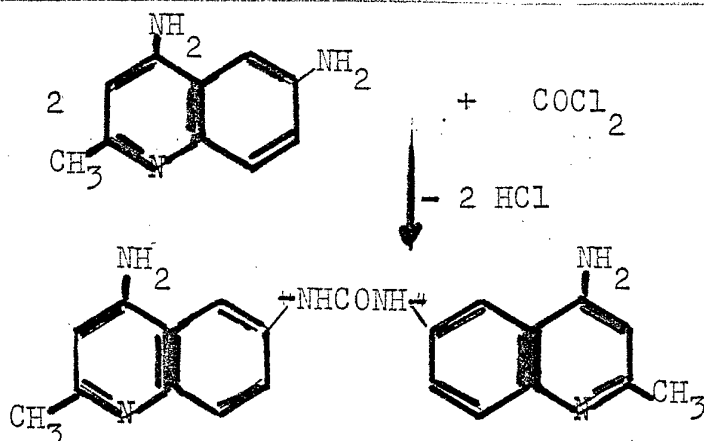
Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von symm. Bis-2-methyl-4-amino-chinoly-6-carbamid (Formel II) durch Kondensation von 4.6-Diaminochinaldin (Formel I) mit Harnstoff unter Verwendung eines Katalysators. Das Produkt (II) findet in Form des Hydrochlorids Anwendung als Depotkomponente für Insulin. (II) gehört zu den Surfenen, denen z. T. auch eine gewebdesinfizierende Funktion zugeschrieben werden. Das Verfahren zur Herstellung von (II) wird im Bereich der pharmazeutischen Produktion angewendet.

**Charakteristik der bekannten technischen Lösungen**

Die Verbindung (II) wird nach dem bekannten Stand der Technik durch Umsetzung von (I) in wäßriger Suspension mit Phosgen unter Zusatz von Natriumacetat hergestellt. Üblicherweise wird dabei durch Ansäuern mit Salzsäure und Aussalzen mit einem Alkali- oder Ammoniumchlorid das Hydrochlorid isoliert. Das Chlorid von (II) hat in Wasser eine bessere Löslichkeit als die freie Base und reagiert in wäßriger Lösung nur sehr schwach sauer. Daher eignet es sich in der Humanmedizin besser als die fast wasserunlösliche und stark alkalisch reagierende freie Base.

Die Umsetzung von (I) zu (II) mit Phosgen wurde bereits im DRP 591 480, Beispiel 10, sowie im GB-Patent 414,105 beschrieben.



Die im Houben-Weyl, Bd. VIII, S. 149-153, beschriebene allgemeine Methode zur Herstellung von symm. Carbamiden aus Aminen und Harnstoff konnte bisher für die Umsetzung von (I) zu (II) keine Anwendung finden, da die Reaktionsgeschwindigkeit

zur Bildung von (II) in wäßriger, essigsaurer oder salzsaurer Lösung bei den möglichen Reaktionstemperaturen 100°C niedriger ist als die Zersetzungsgeschwindigkeit des Harnstoffs zu Ammoniak und Kohlendioxid. Dabei tritt außerdem beim Einsatz der freien Base (I) in wäßriger Lösung unter dem Einfluß des abgespaltenen Ammoniaks zusätzlich eine teilweise Zersetzung von nicht umgesetzter Base ein. Bei Verwendung eines Salzes, z. B. des Hydrochlorids von (I), in wäßriger oder wäßrig-salzsaurer Lösung wird das Ausgangsprodukt nahezu quantitativ unumgesetzt wieder zurückgewonnen. Die lösungsmittelfreie Umsetzung mit Harnstoff nach dem Houben-Weyl oder wie sie in der DE-PS 896640 für verschiedene andere Amine beschrieben worden ist, gelingt sowohl wegen der oben angeführten Gründe nicht, als auch deswegen nicht, weil (I) ein temperatur-, alkali- und oxydationsempfindlicher Feststoff ist, der bei 195°C unter Zersetzung schmilzt. Aus den gleichen Gründen führt auch das Verfahren analog der DE-OS 2844962 zur Aminumsetzung mit Harnstoff im Falle von (I) nicht zum gewünschten Erfolg. Die Schwierigkeiten, die sich für die Bildung von (II) aus (I) mit Harnstoff ergeben, liegen ursächlich in der chemischen Struktur von (I) begründet. Als Diaminoverbindung des Chinolin-Grundgerüsts ist sie in freier Basenform besonders temperatur-, alkali- und oxydationsempfindlich. Die Salze von (I) sind zwar stabiler, haben aber bisher sowohl mit Harnstoffunter- oder überschuß bei der Reaktion hinsichtlich der Bildung von (II) zu keinen verwertbaren Ergebnissen geführt. Die Phosgenierung von (I), die sich als bislang einzig brauchbare Methode zur Gewinnung von (II) erwiesen hat, weist erhebliche Nachteile durch den notwendigen Einsatz des hochgiftigen Phosgens auf. Für den Transport, die Lagerung und die Verarbeitung von Phosgen sind umfangreiche Sicherheitsmaßnahmen erforderlich, und der persönliche Schutz der Beschäftigten ist zu gewährleisten. Emissionen des Giftgases durch plötzlich auftretende Leckstellen an einer Apparatur sind nicht auszuschließen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zu schaffen, das es gestattet, 4,6-Diaminochinaldin oder Salze davon mit Harnstoff zu Bis-[2-methyl-4-aminochinoly-6]-carbamid bei ökonomisch vertretbarem Aufwand und hoher Ausbeute umzusetzen und die Nachteile zu beseitigen, die durch den Einsatz des hochgiftigen Phosgens auftreten.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die zu lösende Aufgabe der Erfindung besteht darin, die Umsetzung von (I) oder seiner Salze mit Harnstoff zu (II) dadurch zu ermöglichen, daß die Reaktionsgeschwindigkeit zur Bildung von (II) durch Katalyse und geeignete Reaktionsbedingungen soweit erhöht werden kann, daß eine möglichst vollständige Umsetzung zu (II) in einfacher Weise erfolgt. Dabei ist eine mögliche teilweise Zersetzung von Harnstoff und ggf. dessen Ersatz durch Neuzugabe während der Reaktion derart zu berücksichtigen, daß für die Bildung der symm. Bis-Verbindung keine Nachteile, z. B. durch unvollständige Reaktion zu Mono-[2-methyl-4-aminochinoly-6]-ureid entstehen. Gleichzeitig sind Zersetzungserscheinungen von (I) oder seiner Salze weitgehend zu vermeiden.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß (I) auf bekannte Weise in überschüssiger wäßriger Salzsäure in das Hydrochlorid überführt wird und die erhaltene saure Lösung des Hydrochlorids von (I) mit Harnstoff unter Zusatz von Triethylbenzylammoniumchlorid (TEBA) als Katalysator am Rückfluß gerührt wird, wobei während der Reaktion thermisch zersetzter Harnstoff durch Neuzugabe ersetzt wird. Der Ersatz des Harnstoffs erfolgt jeweils, nachdem der pH-Wert der Reaktionslösung auf 5–6 angestiegen ist, wobei gleichzeitig erneut Salzsäure zugegeben wird. Es sind dreimal Neuzugaben nach etwa 7,5–8 Stunden erforderlich, so daß insgesamt vier Reaktionsphasen durchgeführt werden.

Nach einer Gesamtreaktionszeit von 30–32 Stunden ist die Umsetzung beendet und die Isolierung von (II) kann in freier Form oder als Hydrochlorid auf bekannte Weise erfolgen. Das als Katalysator verwendete TEBA wird in einer Konzentration von 0,5–1%, bezogen auf die vorgelegte Menge des 4,6-Diaminochinaldins (I), eingesetzt. Die Harnstoffmenge wird so gewählt, daß zu Beginn der Umsetzung 1,54 Mol Harnstoff auf 2 Mol Diaminochinaldin vorliegen, während die drei Zugabemengen jeweils 0,77 Mol Harnstoff betragen.

Insgesamt werden 3,85 Mol Harnstoff auf 2 Mol 4,6-Diaminochinaldin (I) eingesetzt. Die Reaktion wird bei einem pH < 7 durchgeführt, da oberhalb von pH 7 Verfärbungen mit Qualitäts- und Ausbeuteminderungen auftreten. Durch den Einsatz von mindestens 4 Mol Salzsäure zu Beginn der Reaktion und je 1,8 Mol Salzsäure bei den drei Zugaben, bezogen auf 2 Mol 4,6-Diaminochinaldin, wird ein hinreichend saures Reaktionsgemisch erzielt.

Die Vorteile, die sich aus der Möglichkeit der Umsetzung von (I) mit Harnstoff anstelle des hochgiftigen Phosgens zu (II) ergeben, wiegen die Nachteile der relativ langen Reaktionszeit auf. Die Sicherheitsmaßnahmen, die für den Umgang mit Phosgen zwingend sind, entfallen völlig. Das erfindungsgemäße Verfahren arbeitet ohne erhöhten Druck und kann in üblichen Reaktionsgefäßen der chemisch-pharmazeutischen Industrie durchgeführt werden.

Durch die verhältnismäßig milden Reaktionsbedingungen, die Rückflußsumpftemperatur beträgt 105–110°C und der pH-Bereich liegt < 7, wird die thermische Zersetzung des teuren 4,6-Diaminochinaldins weitgehend vermieden, während eine teilweise Zersetzung des Harnstoffs insofern unkritisch ist, da er als relativ billiger Einsatzstoff ergänzt werden kann und seine Zersetzungsprodukte CO₂ und NH₃ nicht in das Endprodukt gelangen. Überraschend war die Tatsache, daß trotz des erheblichen Harnstoffüberschusses praktisch nur die symm. Bis-Verbindung (II) gebildet wird. Die Ausbeute des ausgefallenen Hydrochlorids von (II) beträgt ca. 90% d. Th., bezogen auf (I). Eine anschließende Reinigung zur pharmazeutischen Qualität ergibt eine Ausbeute von ca. 87%, bezogen auf das Syntheseprodukt.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

300g (1,73 Mol) 4.6-Diaminochinaldin werden unter Rühren in 300 ml 36%iger Salzsäure (D: 1,19) \triangleq 3,52 Mol und 100 ml dest. Wasser eingetragen und zu der erhaltenen Hydrochloridmischung 80g Harnstoff \triangleq 1,33 Mol und 3g Triethylbenzylammoniumchlorid (TEBA) als Katalysator zugegeben. Das saure Reaktionsgemisch wird unter Rührung erhitzt. Bei ca. 90°C tritt vollständige Lösung ein. Die Reaktionslösung wird 7,5–8 Stunden am Rückfluß gerührt. Der pH-Wert steigt dabei auf 5–6 an, und es setzt Kristallbildung ein. Nach dieser 1. Reaktionsphase werden weitere 40g Harnstoff (0,67 Mol) und 135 ml 36%ige Salzsäure (1,58 Mol) zugefügt und erneut 7,5–8 Stunden am Rückfluß gerührt (pH \rightarrow 5–6). In analoger Weise wird nach der 2. Reaktionsphase die 3. und danach die 4. Reaktionsphase mit je 40g Harnstoff und 135 ml 36%iger Salzsäure durchgeführt. Die Rückflußsumpftemperatur liegt zu Beginn bei 105°C und steigt allmählich auf 110°C an. Zum Schluß der vier Reaktionsphasen wird die entstandene dicke Kristallsuspension mit 1,8 Liter dest. Wasser verdünnt, mit 300 ml 36%iger Salzsäure stark angesäuert und eine Lösung von 500g Ammoniumchlorid in 1,5 Liter dest. Wasser noch in der Wärme zugegeben.

Danach wird ohne Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt, das Hydrochlorid von (II) durch Vakuumfiltration abgetrennt, mit 3 Liter 1 N Salzsäure gewaschen und zur Ausbeutebestimmung getrocknet.

Ausbeute Syntheseprodukt (II):	345–350 g \triangleq 89,5–90,8 % d. Th., bez. auf 4.6-Diaminochinaldin		
	C	H	N
Gefunden:	55,60 %	5,09 %	18,53 %
Theoretische Werte:	56,65 %	4,98 %	18,87 %

Zur Erzielung pharmazeutisch reinen Produktes kann das Produkt mit 6 Liter Methanol durch 2 Stunden Kochen am Rückfluß, Abkühlung auf Raumtemperatur, Vakuumfiltration und Trocknung gereinigt werden.

Ausbeute: 300–310 g \triangleq 87,7–89,9% des Syntheseproduktes

Qualität = 2. AB DDR

Beispiel 2

Zu einer vorgelegten Menge von 2,250 kg 4.6-Diaminochinaldin \triangleq 13 Mol werden 2,250 Liter 36%ige Salzsäure (D = 1,19) \triangleq 26,4 Mol und 0,750 Liter dest. Wasser zugegeben. Die Mischung wird gerührt, mit 600g Harnstoff \triangleq 10 Mol versetzt und 11,5g Triethylbenzylammoniumchlorid (TEBA) als Katalysator zugefügt. Das saure Reaktionsgemisch wird unter Rühren erhitzt, wobei bei ca. 90°C vollständige Lösung eintritt. Nach Erreichen der Rückflußsumpftemperatur von 105°C wird 7,5–8 Stunden am Rückfluß gerührt. Gegen Ende dieser 1. Reaktionsphase setzt Kristallbildung ein und der pH-Wert steigt auf 5–6 an. Anschließend werden weitere 300g Harnstoff \triangleq 5 Mol und 1 Liter 36%ige Salzsäure \triangleq 11,7 Mol zugegeben und erneut 7,5–8 Stunden am Rückfluß gerührt (pH \rightarrow 5–6). Nach der 2. Reaktionsphase wird analog die 3. und danach die 4. Reaktionsphase mit je 300g Harnstoff und 1 Liter 36%iger Salzsäure durchgeführt. Die zum Schluß der vier Reaktionsphasen gebildete dicke Kristallsuspension mit einer Rückflußsumpftemperatur von 110°C wird auf 95–100°C abgekühlt, mit 13,5 Liter destilliertem Wasser verdünnt, mit 2,250 Liter 36%iger Salzsäure stark angesäuert und noch in der Wärme mit einer Lösung von 3,700 kg Ammoniumchlorid in 11 Liter destilliertem Wasser versetzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur ohne Rühren wird das Hydrochlorid von (II) durch Vakuumfiltration abgetrennt und mit 20 Liter 1 N Salzsäure nachgewaschen.

Für die Weiterverarbeitung zur pharmazeutischen Qualität kann das Hydrochlorid feucht eingesetzt werden. Zur Ausbeutebestimmung wird eine Probe getrocknet und auf die Feuchtmasse umgerechnet.

Ausbeute Syntheseprodukt (II): ca. 2,6 kg \triangleq 90 % d. Th., bez. auf 4.6-Diaminochinaldin

Zur Gewinnung pharmazeutisch reinen Produktes wird das feuchte Hydrochlorid mit 45 Liter Methanol 2 Stunden unter Rühren am Rückfluß gekocht, nach Abkühlung auf Raumtemperatur vakuumfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 2,250–2,300 kg \triangleq 86,5–88,5%

Qualität = 2. AB d. DDR