

203601

公告本

|      |           |
|------|-----------|
| 申請日期 | 81.7.31   |
| 案 號  | 8710607f  |
| 類 別  | 107C273/8 |

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

|        |               |                                                                                 |
|--------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 一、發明名稱 | 中 文           | 純N,N'-不對稱取代之苯基尿素之製備方法                                                           |
|        | 英 文           | Process for the preparation of pure N,N'-asymmetrically substituted phenylureas |
| 二、發明人  | 姓 名           | (1)庫爾特A.海克<br>(2)海茲·費爾克                                                         |
|        | 籍 貫<br>(國籍)   | 奧地利                                                                             |
|        | 住、居所          | (1)奧地利林茲·安倫古魯勃街3號<br>(2)奧地利林茲·里昂費爾德納街151/13號                                    |
| 三、申請人  | 姓 名<br>(名稱)   | 奧商·林茲化學股份有限公司                                                                   |
|        | 籍 貫<br>(國籍)   | 奧地利                                                                             |
|        | 住、居所<br>(事務所) | 奧國林茲·聖彼得街25號                                                                    |
|        | 代表人<br>姓 名    | (1)安德瑞斯·康斯奇<br>(2)哈瑞德·雷納                                                        |

經濟部中央標準局印製

## 五、發明說明 ( )

本發明有關由苯脲類及胺類製備之純質N,N'-不對稱取代之苯脲類之方法。

N,N'-不對稱取代之苯脲類具有生物學活性，例如可用作殺草劑。由烷脲或任意取代胺製備N,N'-不對稱取代苯脲類之方法，例如由德國第1064051號專利案為已知。此案描述脲與等量一-或二-烷胺於水溶液內反應；而烷脲與等莫耳量苯胺加熱至氨之溢出停止為止。

依據US-PS4,814,499，經由令脲與苯胺及適當二級胺於不含鹼基之溶劑內同時反應，可製備N,N'-不對稱取代之苯脲類。SU-178 367說明N-對-氯苯基-N,N'-二甲脲之製法，係經由令脲於三氯苯內與過量對氯苯胺反應，及隨後於175至202℃之溫度，將大為過量之二甲胺引進反應混合物內而製備。然而，使用前述方法所生成之產物經常污染有難以去除的副產物。依據Davis et al., J. Am. Chem. Soc. 44, 2595, 1922所述，此種結果並不意外，脲與胺共同加熱生成異氰尿酸，以及一取代脲與胺共同加熱生成對應之異氰酸鹽作中間物，此種反應係出現於轉化成N,N'-非對稱取代苯脲之前。由於異氰尿酸與異氰酸鹽極為具有反應性，係以非專一的方式反應，故反應一開始必然生成副產物，例如縮二脲衍生物。此等副產物污染期望的苯脲，通常難以分離，（即使並非不可能）。

出人意外地，今日發現苯脲與胺於惰性溶劑內，於由100至200℃之溫度反應，不會經由中間物異氰酸鹽（異氰酸鹽乃生成極為廣泛副產物範圍的“板機”）進行，反而

(請先閱讀背面之注意事項再填寫)

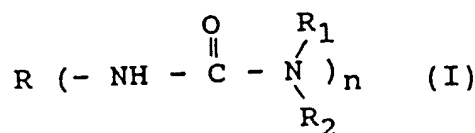
裝  
訂  
線

## 五、發明說明 ( )

直接進行親核取代反應。只要反應速率（反應速率與起始物料的濃度有關）未減慢，換言之，只要起始物料的濃度夠高，則絲毫也不會生成副產物。直到反應混合物完全耗盡起始物料為止，反應混合物內永遠僅含純起始物料，純終產物及所用溶劑。

因此，若苯脲與胺之反應係於反應耗盡起始物料之前終止，則獲得純起始物料與純終產物之混合物，事實上不含任何副產物。由於N,N'-不對稱取代苯脲具有特定化學組成，可極為容易地從起始物料中分離，換言之，從苯脲及胺中分離，故藉此方式可得極為純質的N,N'-非對稱取代苯脲。未反應的起始化合物也以極為純質的形式存在，於去除所生成的N,N'-非對稱取代苯脲後，被一起送回反應中，因此最後可以實質定量方式製備極為純質的N,N'-非對稱取代苯脲。要緊地，於此種方法中，苯脲係與胺反應，而非烷脲與苯胺反應。事實上，烷脲與苯胺之反應通常僅可於，比較苯脲與烷胺之反應更為升高的溫度下進行，且一開始即產生副產物。

因此，本發明有關一種製備如下式之純質N,N'-非對稱取代苯脲之方法



[式中R代表苯基或苯撐基，其為無取代或取代以於反應條件下呈惰性之基；而R<sub>1</sub>與R<sub>2</sub>或為相同且各自代表烷基；

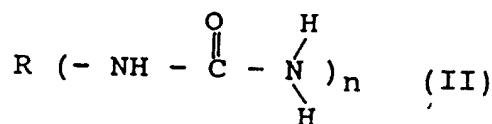
(請先閱讀背面之注意事項再填寫)

心

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 ( )

或為不同， $R_1$ 代表氫原子或烷基，而 $R_2$ 代表烷基或苯基；  
或 $R_1$ 與 $R_2$ 與氮原子共同代表脂肪族雜環；而 $n$ 為數目1或  
2 ]，該方法包括令如下式之苯脲



[式中 $R$ 及 $n$ 具有前述定義]與如下式之胺



[式中 $R_1$ 與 $R_2$ 具有前述定義]，於100至200℃之溫度下，  
於反應條件下呈惰性之稀釋劑內反應；於副產物之生成前  
終止反應，由反應混合物中移出式I之 $N, N'$ -非對稱取代  
苯脲，及若屬適宜，將未反應之式II及III之起始化合物送  
回製程中。

式I中， $R$ 代表苯基或苯撐基，其為無取代，或取代  
以於反應條件下呈惰性之基。反應條件下呈惰性之基有，  
例如鹵原子，烷基，芳基，烷氧基，芳氧基，胺基，其取  
代以於反應條件下呈惰性之基，如烷基-，芳基-，硝基  
。烷基，芳基，烷氧基或芳氧基又可取代以惰性基，如前  
述者。鹵原子特別代表氟，氯或溴，而烷基烷氧基代表直  
鏈，支鏈或環形烷基或烷氧基。

$R$ 較好代表苯基或苯撐基，其為無取代或取代以鹵原  
子，1至6C原子之烷基，三氟甲基，烷氧基，或二烷胺  
基；具有1至6C原子之烷基，特別較好1至3C原子。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 ( )

$R_1$ 與 $R_2$ 或為相同且各自代表烷基，其為無取代或取代以於反應條件下呈惰性之基，例如前述者；或 $R_1$ 與 $R_2$ 為相異且 $R_1$ 代表氫原子或烷基，而 $R_2$ 代表烷基或苯基；烷基及／或苯基可能為無取代，或取代以於反應條件下呈惰性之基，如前述者；或 $R_1$ 與 $R_2$ 連同氮原子共同代表脂肪族雜環，其可包括其他雜原子且可為無取代或取代以於反應條件下呈惰性之基，例如前述者。脂肪族雜環之例例如有吡咯啉，哌啉，哌啶，嗎啉，噻唑啉，硫嗎啉環。 $n$ 為數目1或2。此種情況下烷基代表直鏈，支鏈或環形烷基，較好直鏈或支鏈烷基。若 $R_1$ 與 $R_2$ 相同，則 $R_1$ 與 $R_2$ 較好代表具有1至18，特好具有1至12 C 原子之無取代直鏈烷基。若 $R_1$ 與 $R_2$ 相異，則 $R_1$ 代表氫原子而 $R_2$ 代表具有1至22 C 原子之直鏈烷基，具有1至8，特好1至6 C 原子之支鏈烷基或苯基其為無取代或取代以鹵原子，具有1至6 C 原子之烷基，烷氧基或二烷基基，其中之烷基具有1至6 C 原子者。若 $R_1$ 與 $R_2$ 連同氮原子共同代表脂肪族雜環，則特好為吡咯啉，哌啉或嗎啉環。

欲製備式 I 之  $N, N'$ - 非對稱取代苯脲，令式 II 苯脲與式 III 胺，於由100至200℃之溫度，於反應條件下呈惰性之稀釋劑內反應。

式 II 苯脲例如可經由與異氰尿酸反應，例如藉 US-PS 5,043,444 所揭示之程序反應，而例如由適當取代之苯胺製備而定。式 III 胺類為已知或可使用已知方法獲得。

式 II 之苯脲被引進於反應條件下呈惰性之稀釋劑內，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 ( )

及使用式Ⅲ胺處理。胺可就此呈固態，液態或氣態加入，或溶解於惰性稀釋劑內加入。式Ⅲ胺較好使用與式Ⅱ苯脲等當量，但反應物中之一者或另一者過量可能有利。若使用其中n為數目2之式Ⅱ脲時，若使用等量，換言之，對每莫耳游離胺基使用一莫耳式Ⅲ胺也同樣較佳。適當稀釋劑為：於反應條件下呈惰性且具有沸點高於100℃之稀釋劑。此等稀釋劑之例有烴類，鹵化烴類，較好芳香烴類，特好甲苯或二甲苯類。

反應混合物有利地係藉激烈攪拌加熱，若屬適宜，於加壓下，於100至200℃，較好由110至160℃之溫度下，特好於所用惰性稀釋劑之回流溫度下加熱。若反應係加壓進行，則較好於壓熱鍋內，於自生壓力下進行。

藉此方式，式Ⅰ脲及，相對於每莫耳生成之脲為，1莫耳氮可被生成而不會產生任何副產物。由反應一開始，反應混合物中僅含純終產物，連同純起始化合物，所用溶劑即可能含有氮。僅在反應中過度耗盡起始物料時才會生成副產物。此時間依據溶劑類別，反應溫度及特定起始化合物之初濃度，莫耳比及化學性質而定，對依據本發明之任何期望的反應而言可利用初步試驗方便地決定；初步試驗例如可藉層析，特別氣相層析作分析監測。然後，依據本發明之反應如初步試驗般進行，且於到達會獲得副產物之時間（於初步試驗所測知者）前不久中止反應。

事實上，由於可隨時任意終止反應，故反應過程不會獲得任何副產物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 ( )

反應過程中所產生之氨或呈氣體連續去除，或，若反應係加壓進行，則於反應結束後去除。可收集氨用於一般用途。

欲研究反應機轉，將4-甲氧基苯脲於沸騰甲苯內加熱。預期將生成4-甲氧基苯基異氰酸酯，但反而4-甲氧基苯脲完全保持未改變。將4-甲氧基苯脲於沸騰甲苯內加熱同時添加一當量二辛胺時，經1小時後生成N,N'-二辛基-N'-4-甲氧基苯脲，產率60%，由其中未產生任何副產物，特別異氰酸鹽或由異氰酸鹽衍生之副產物。使用 $^1\text{H-NMR}$ 及 $^{13}\text{C-NMR}$ 光譜分析，證實反應並未通過異氰酸鹽。

欲測定反應級數，當苯胺與二辛胺於沸騰甲苯內反應期間，進行動力學研究。經特定時間後，由反應混合物中抽出樣品，蒸發去除溶劑，攝取殘渣，並於 $\text{CDCl}_3$ 中浸煮。由於苯脲實質上不溶於氘化氯仿，但二辛胺及N-苯基-N',N'-二辛脲極為可溶，故使用 $^1\text{H-NMR}$ 光譜術，藉著積分得自N-CH<sub>2</sub>質子之信號（二辛胺2.57ppm，N-苯基-N',N'-二辛脲3.28ppm），可於 $\text{CDCl}_3$ 抽取物中直接測定二辛胺及N-苯基-N',N'-二辛脲之特定莫耳比，因而可測定轉化度。

當依據A.A. Frost及R.G. Pearson，“均質反應之動力學及機轉”，Verlag Chemie, Weinheim, 1984進行動力學評估研究時，發現反應速率依據二辛胺濃度及苯脲濃度而定，且測量值結果與第二級反應機轉有密切關係。所有其他觀察也指向直接親核取代反應（雙分子反應），發

（請先閱讀背面之注意事項再填寫）

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 ( )

現具有如下關係式：

$d(N'\text{-苯基-N,N-二辛脲})$

$$\frac{d(N'\text{-苯基-N,N-二辛脲})}{dt} = K_2 \cdot (\text{苯脲}) \cdot (\text{二辛胺})$$

其中  $K_2$  約為  $0.3 \text{ l mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ 。該關係式於濃度介於 0.1 至  $0.2 \text{ mol/l}$  間極為吻合。因此反應係以 2 級反應進行。

反應係藉終止加熱而中斷，若有所需，可藉著冷卻反應混合物而中斷。反應中斷後，N,N'-非對稱取代脲與式 II 及 III 之未轉化起始化合物分開，若有所需，可排除任何仍然存在的氨。

許多情況下，反應中斷可單獨藉著冷卻反應混合物而完成，此乃由於式 II 苯脲經常於冷卻時沈澱出，而 N,N'-非對稱取代脲及式 III 胺保留於溶液中之故。過濾去除式 II 脲後，式 III 胺可藉抽取或蒸餾去除，而以純質形式獲得式 I 之 N,N'-非對稱取代脲。

然而，反應混合物也可藉抽取分離。若烷基為具有 3 或 3 以上 C 原子之鏈，則 N-苯基-N'-烷基-及 N-苯基-N'-二烷基脲類例如可溶解於氯仿，但 N-苯脲類幾乎不可溶。通常以水抽取而將 N-苯基-N'-苯脲與苯脲分開。此外，反應混合物也可使用層析方法例如藉柱式層析，或若屬期望，藉結晶學方法例如分段結晶而分離。

反應可分批進行或連續進行。

由於依據本發明之反應過程中未生成任何副產物，故

(請先閱讀背面之注意事項再填寫)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 ( )

N,N'-非對稱取代脲以極為純質之形式獲得。由反應混合物中移出產物後，以極為純質之形式殘留於反應混合物內之式Ⅱ及式Ⅲ起始化合物被再度引進依據本發明之反應內。

N,N'-非對稱取代脲可被製備而未生成任何副產物，因此可以極為純質形式且以大體定量方式，於所述反應程序中製備。因而該方法構成業界之一大創進。

實施例 1

1.36g 苯脲(10mmol)及2.41g 二辛胺(10mmol)於50ml 二甲苯內藉激烈攪拌回流加熱。30分鐘後達成70%轉化率，及60分鐘後達成83%轉化率，未生成任何副產物。反應過程中生成之氨，係以氣體形式去除。

60分鐘後，中止反應及蒸發去除溶劑。殘渣攝取於氯仿，及過濾去除不溶性苯脲。由濾液中蒸發去除氯仿，而未轉化的二辛胺藉高度真空蒸餾去除。

藉此方式獲得3.00g實質100%純度之N-苯基-N',N'-二辛脲，佔理論值之83%。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; TMS): 7.378 (m; 2H; 苯基-2及6;  $J_{2,3-\text{ortho}}=8.4$  Hz;  $J_{\text{meta}}=1.3$  Hz); 7.264 (m; 2H; 苯基-3及5;  $J_{2,3-\text{ortho}}=8.4$  Hz;  $J_{3,4-\text{ortho}}=7.2$  Hz); 7.002 (m; 1H, 苯基-4;  $J_{\text{meta}}=1.3$  Hz;  $J_{3,4-\text{ortho}}=7.2$  Hz); 6.294 (s; 1H; NH); 3.274 (t; 4H; 辛基-1;  $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2}=7.4$  Hz); 1.605 (tt; 4H; 辛基-2;  $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2}=7.4$  Hz); 1.294 (m; 20H; 辛基-3-7;  $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2}=6.3$  Hz); 0.882 (t;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 ( )

6H, 辛基-8;  $J_{CH_2CH_3} = 6.3 \text{ Hz}$ ) ppm.

又復, 回收 0.23g 苯脲, 佔用量之 17mol% 及 0.41g 二辛胺, 佔用量之 17mol%。

實施例 1a-1d

苯脲及二辛胺於各種條件下, 藉激烈攪拌於二甲苯加熱。經特定反應時間後, 由混合物中取出樣品, 於 65℃ 於真空下, 由各樣品內蒸發去除溶劑, 而殘渣攝取於  $CDCl_3$ ; 苯脲實質不溶於其中, 相反地, N-苯基-N',N'-二辛脲與二辛胺完全可溶解於其中。過濾去除沈澱出的苯脲及準備濾液之  $^1H$ -NMR 光譜。藉著積分得自二辛胺 (2.75 ppm) 及所生成的 N-苯基-N',N'-二辛脲 (3.28 ppm) 之  $-N-CH_2$  質子之信號可測定二辛胺對所生成的 N-苯基-N',N'-二辛脲之特定莫耳比, 由此衍生得轉化度。

例 1a 中, 於溶劑內測量於反應物苯脲 (A) 及二辛胺 (B) 之不等初濃度之轉化度 (C), 各例中測量係於 15 分鐘後進行。藉此獲得表 1a 列舉之值:

表 1a

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

例 1b 中, 於反應物 A 及 B 中之不同初莫耳比之下測量 C, 各例中測量係於 15 分鐘後進行。結果列於表 1b:

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

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本)

裝訂線

## 五、發明說明 ( )

|     |     |       |      |
|-----|-----|-------|------|
| 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 |

例 1c 中，C 係於不同反應時間 (t) 之後測量，而反應物 A 及 B 之初濃度完全相同，獲得表 1c 所示之結果。

表 1c

| A (mol/l) | B (mol/l) | t (分鐘) | C (%) |
|-----------|-----------|--------|-------|
| 0.1       | 0.1       | 5      | 12.9  |
| 0.1       | 0.1       | 10     | 28.1  |
| 0.1       | 0.1       | 15     | 41.5  |
| 0.1       | 1.1       | 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  |

例 1d 中，C 係經過不同的反應時間 (t) 後於兩種不同的反應時間 (T) 測量，各例中反應物於溶劑內之初濃度為 0.2 mol/l，獲得表 1d 所示之值：

|        |        |         |
|--------|--------|---------|
| t (分鐘) | T (°C) | 轉化率 (%) |
|--------|--------|---------|

(請先閱讀背面之注意事項再填寫)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 ( )

|    |     |      |
|----|-----|------|
| 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 |

實施例 2

本例係如例 1 所述進行，但使用 4-甲氧基苯脲取代苯脲，獲得 N-(4-甲氧基苯基)-N',N'-二辛脲。30 分鐘後轉化率約 60%。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz; DMSO; TMS): 7.944 (s; 1H; NH); 7.305 及 6.780 (m; 各 2H; 甲氧基苯基-2,3,5 及 6;  $J_{ortho} = 0.9$  Hz); 3.681 (s; 3H; 甲氧基-CH<sub>3</sub>); 3.223 (t; 4H; 辛基-1;  $J_{CH_2CH_2} = 7.2$  Hz); 1.462 (m; 4H; 辛基-2;  $J_{CH_2CH_2} = 7.2$  Hz); 1.236 (m; 20H, 辛基-3-7;  $J_{CH_2CH_3} = 6.4$  Hz); 0.838 (t; 6H; 辛基-8;  $J_{CH_2CH_3} = 6.4$  Hz) ppm.

實施例 3

本例係如例 1 所述進行，但使用二乙胺取代二辛胺及氯苯脲取代苯脲，獲得 N-(4-氯苯基)-N',N'-二乙脲。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>; TMS): 7.336 及 7.198 (m; 各

(請先閱讀背面之注意事項再填寫)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 ( )

2H; 苯基-2,3,5及6;  $J_{ortho}=9.0$  Hz); 6.473 (s; 1H; NH); 3.344 (q; 4H; 乙基-1;  $J_{CH_2CH_3}=7.0$  Hz); 1.191 (t; 6H; 乙基-2;  $J_{CH_2CH_3}=7.0$  Hz) ppm.

實施例 4

本例係如例 1 所述進行，但使用 4-氯苯脲取代苯脲，獲得 N-(4-氯苯基)-N',N'-二辛脲。30 分鐘後轉化率約 20%。

$^1H$ -NMR (200 MHz; DMSO; TMS): 8.231 (s; 1H; NH); 7.477 及 7.235 (m; 各 2H; 氯苯基-2,3,5 及 6;  $J_{ortho}=8.9$  Hz); 3.244 (t; 4H; 辛基-1;  $J_{CH_2CH_2}=7.2$  Hz); 1.459 (m; 4H; 辛基-2;  $J_{CH_2CH_2}=7.2$  Hz); 1.226 (m; 20 H, 辛基-3-7;  $J_{CH_2CH_3}=6.4$  Hz); 0.830 (t; 6H; 辛基-8;  $J_{CH_2CH_3}=6.4$  Hz) ppm.

實施例 5

1.36g 苯脲 (10mmol) 及 0.73g 三級丁胺 (10mmol) 於 50 ml 二甲苯內藉激烈攪拌回流加熱。所生成之氨呈氣體去除。30 分鐘後達成約 50% 轉化率，未生成任何副產物，中止反應，真空蒸發去除溶劑及未轉化的三級丁胺，而殘渣攝取於氯仿。如此 N-苯基-N'-三級丁脲溶解，而未轉化的苯脲沈澱出且被過濾去除。將氯仿溶液蒸發，及殘渣由乙醇中再結晶，俾去除任何未被蒸發的三級丁脲。

獲得 0.90g 純度實質為 100% 之 N-苯基-N'-三級丁脲，佔理論值之 47%。

$^1H$ -NMR (200 MHz; DMSO; TMS): 8.205 (s, 1H; 苯基-NH)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 ( )

; 7.343 (m; 2H; 苯基-2 及 6 ;  $J_{2,3-ortho}=8.0$  Hz);  $J_{meta}=1.1$  Hz); 7.185 (m; 2H; 苯基-3及5;  $J_{2,3-ortho}=8.0$  Hz;  $J_{3,4-ortho}=7.3$  Hz); 6.847 (m; 1H; 苯基-4;  $J_{meta}=1.1$  Hz;  $J_{3,4-ortho}=7.3$  Hz); 5.965 (s; 1H; 三級丁基-NH); 1.280 (s; 9H; 三級丁基-CH<sub>3</sub>) ppm.

此外，回收0.38g 三級丁胺佔最初用量之52mol% , 及0.72g 苯脲佔最初用量之53mol%。

實施例 6

本例係以類似例 1 之方式進行，但使用十八胺取代二辛胺，獲得N-苯基-N'-十八脲。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz; 吡啶-d<sub>5</sub>; TMS): 9.259 (s; 1H; 苯基-NH); 7.913 (m; 2H; 苯基-2及6;  $J_{2,3-ortho}=7.5$  Hz;  $J_{meta}=1.1$  Hz); 7.328 (m; 2H; 苯基-3及5;  $J_{2,3-ortho}=7.5$  Hz;  $J_{3,4-ortho}=7.3$  Hz); 7.000 (m; 1H; 苯基-4;  $J_{meta}=1.1$  Hz;  $J_{3,4-ortho}=7.3$  Hz); 6.564 (t; 1H; 十八基-NH;  $J_{CH_2NH}=6.0$  Hz); 3.466 (dt; 2H, 十八基-1;  $J_{CH_2NH}=6.0$  Hz;  $J_{CH_2CH_2}=6.9$  Hz); 1.557 (tt; 2H; 十八基-2;  $J_{CH_2CH_2}=6.9$  Hz); 1.274 (m; 30H; 十八基-3-17;  $J_{CH_2CH_3}=6.1$  Hz); 0.873 (t; 3H; 十八基-18;  $J_{CH_2CH_3}=6.1$  Hz) ppm.

實施例 7

本例係以例 5 之方式進行，但使用4-甲氧基苯脲取代苯脲且引進乙胺取代三級丁胺，獲得N-(4-甲氧基苯基)-N'-乙脲。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 ( )

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; TMS): 7.646 (s, 1H; 苯基-NH); 7.108 及 6.732 (m; 各 2H; 苯基-2,3,5及6;  $J_{\text{ortho}} = 8.9$  Hz); 5.807 (t; 1H; 乙基-NH;  $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = 5.1$  Hz); 3.710 (s; 3H; 甲氧基- $\text{CH}_3$ ); 3.150 (dq; 2H; 乙基-1;  $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = 5.1$  Hz;  $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.2$  Hz) 1.029 (t; 3H; 乙基-2;  $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.2$  Hz) ppm.

實施例 8

本例係如例 5 進行，但使用 (4-N,N-二甲胺基) - 苯脲取代苯脲及使用丙胺取代三級丁胺，獲得 N-(4-(N,N-二甲胺基) 苯基) -N'-丙脲。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; TMS): 7.251 (s, 1H; 苯基-NH); 7.105 (m; 2H, 苯基-2 及 6;  $J_{\text{ortho}} = 8.9$  Hz); 6.627 (m; 2H; 苯基-3及5;  $J_{\text{ortho}} = 8.9$  Hz); 5.566 (t; 1H; 丙基-NH;  $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = 5.6$  Hz); 3.082 (dt; 2H; 丙基-1;  $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = 5.6$  Hz;  $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 7.2$  Hz); 2.864 (s; 6H; 二甲胺基- $\text{CH}_3$ ); 1.420 (tq; 2H; 丙基-2;  $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.2$  Hz); 0.836 (t; 3H; 丙基-3;  $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.2$  Hz) ppm.

實施例 9

本例係如例 8 進行，但使用異丙胺取代丙胺，獲得 N-(4-(N,N-二甲胺基) - 苯基) -N'-異丙脲。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz;  $\text{DMSO}$ ; TMS): 7.890 (s, 1H; 苯基-NH); 7.170 (m; 2H; 苯基-2 及 6;  $J_{\text{ortho}} = 9.0$  Hz); 6.632 (m; 2H, 苯基-3及5;  $J_{\text{ortho}} = 9.0$  Hz); 5.780 (d; 1H; 異

(請先閱讀背面之注意事項再填寫)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 ( )

丙基-NH;  $J_{\text{CHNH}} = 7.6 \text{ Hz}$ ); 3.728 (des; 1H; 異丙基-CH;  
; $J_{\text{CHNH}} = 7.6 \text{ Hz}$ ;  $J_{\text{CHCH}_3} = 6.5 \text{ Hz}$ ); 2.780 (s; 6H; 二  
甲胺基-CH<sub>3</sub>); 1.065 (d; 6H; 異丙基-CH<sub>3</sub>;  $J_{\text{CHCH}_3} = 6.5$   
Hz) ppm.

實施例 10

1.36g 苯脲 (10mmol) 及 2.41g 2,6-二異丙基苯胺 (14  
mmol) 於 50ml 二甲苯內溶解及於回流下加熱。生成之氬呈  
氣體去除。30分鐘後獲得 13% 轉化率，但未生成副產物。

反應混合物冷卻至室溫，未轉化的苯脲沈澱出。過濾  
後，蒸發去除溶劑，而殘渣由氬仿中再結晶。

獲得 0.38g N-苯基-N'-((2,6-二異丙基)苯基)-脲  
對應於理論值之 13%，實質具有 100% 純度。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz; DMSO; TMS): 8.757 (s, 1H; 苯基-NH)  
; 8.318 (s; 1H; DIPP-NH); 7.467 (m; 2H; 苯基-2及6;  
 $J_{3,5}$ -鄰苯基 = 7.6 Hz;  $J_{\text{間苯基}} = 1.0 \text{ Hz}$ ); 7.243 (m; 2H;  
苯基-3及5;  $J_{3,4}$ -鄰苯基 = 7.3 Hz;  $J_{3,5}$ -鄰苯基 = 7.6 Hz)  
; 6.914 (m; 1H; 苯基-4;  $J_{3,4}$ -鄰苯基 = 7.3 Hz;  $J_{\text{間苯基}} = 1.0 \text{ Hz}$ ); 7.280 (m; 1H; DIPP-4;  $J_{3,4}$ -ortho DIPP =  
6.8 Hz); 7.166 (m; 2H; DIPP-3 及 5;  $J_{3,4}$ -ortho DIPP =  
6.8 Hz); 3.209 (se; 2H; 異丙基-CH;  $J_{\text{CHCH}_3} = 6.9 \text{ Hz}$ );  
1.165 (d; 12H; 異丙基-CH<sub>3</sub>;  $J_{\text{CHCH}_3} = 6.9 \text{ Hz}$ ) ppm.

此外，回收 1.15g 未轉化之苯脲佔最初用量之 85%，  
及 2.00g 2,6-二異丙基苯胺佔最初用量之 83%。

實施例 11

(請先閱讀背面之注意事項再填寫)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 ( )

本例係如例10進行，但使用4-甲氧基苯脲取代苯脲及以N,N-二甲基-1,4-苯撐二胺取代2,6-二異丙基苯胺，獲得N-(4-甲氧基苯基)-N'-(4-(N,N-二甲胺基)苯基)脲。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz; DMSO; TMS): 8.323及8.205 (2s; 各1H, NH); 7.262 (m; 2H; DMAP-2及6;  $J_{\text{ortho DMPA}}=9.0$  Hz); 7.352及6.852 (2m; 各2H; 甲氧基苯基-H;  $J_{\text{ortho MP}}=9.0$  Hz); 6.688 (m; 2H; DMAP-3及5;  $J_{\text{ortho DMPA}}=9.0$  Hz); 3.706 (s; 3H, 甲氧基-CH<sub>3</sub>); 2.819 (s; 6H; 二甲胺基-CH<sub>3</sub>) ppm.

實施例12

本例係如例10進行，但使用(N,N-二甲胺基)苯脲取代苯脲及使用4-氯苯胺取代2,6-二異丙基胺，獲得N-(4-(N,N-二甲胺基)苯基)-N'-(4-氯苯基)脲。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz; DMSO; TMS): 8.667 (s; 1H; 氯苯基-NH); 8.323 (s; 1H; DMAP-NH); 7.479及7.255 (2m; 各2H; 氯苯基-2,3.5及6;  $J_{\text{ortho CP}}=8.9$  Hz); 7.297 (m; 2H; DMAP-2及6;  $J_{\text{ortho DMAP}}=9.0$  Hz); 6.679 (m; 2H; DMAP-3及5;  $J_{\text{ortho DMAP}}=9.0$  Hz); 2.809 (s; 6H; 二甲胺基-CH<sub>3</sub>) ppm.

實施例13

1.36g 苯脲(10mmol)及0.71g 吡咯啉(10mmol)溶解於50ml二甲苯內及藉激烈攪拌回流加熱。藉此生成之氨呈氣體去除。30分鐘後，未產生副產物 ( $^1\text{N-NMR}$ 及 $^{13}\text{C-NMR}$  檢

(請先閱讀背面之注意事項再填寫)

○

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 ( )

視) 及達成40%轉化率。

然後，真空蒸發去除溶劑及胺，且殘渣以氯仿徹底攪拌。生成之N-吡咯啉羧替苯胺溶解而苯脲沈澱出。過濾後，於真空下蒸發去除溶劑。

獲得1.1g N-吡咯啉羧替苯胺，佔理論值之58%，純度實質為100%。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; TMS): 7.414 (m; 2H; 苯基-2及6;  $J_{\text{ortho}}=8.1$  Hz;  $J_{\text{meta}}=1.2$  Hz); 7.223 (m; 2H; 苯基-3及5;  $J_{2,3-\text{ortho}}=8.1$  Hz;  $J_{3,4-\text{ortho}}=7.5$  Hz); 6.969 (m; 1H; 苯基-4;  $J_{\text{meta}}=1.2$  Hz;  $J_{3,4-\text{ortho}}=7.5$  Hz); 6.543 (s; 1H; NH) 3.380 (t; 4H; 吡咯啉-2及5;  $J_{\text{pyr23}}=6.7$  Hz); 1.860 (tt; 4H; 吡咯啉-3及4;  $J_{\text{pyr23}}=6.7$  Hz) ppm.

此外，0.30g 未轉化之吡咯啉佔最初使用量之42mol%，及0.57g 未轉化之苯脲佔初用量之42mol%。

## 實施例14

本例係如例13所述進行，但使用嗎啉取代吡咯啉，獲得N-嗎啉基羧基-4-醯替苯胺。30分鐘後之轉化率約為85%。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; TMS): 7.342- 7.194 (m; 4H; 苯基-2,3,5 及6;  $J_{3,4-\text{ortho}}=8.2$  Hz;  $J_{2,3-\text{ortho}}=7.3$  Hz); 7.072 (s, 1H, NH), 7.062- 6.984 (m; 1H; 苯基-4;  $J_{3,4-\text{ortho}}=8.2$  Hz); 3.585 (t; 2H, 嗎啉- $\text{CH}_2\text{-O}$ ;  $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2}=4.7$  Hz); 3.366 (t; 2H, 嗎啉- $\text{CH}_2\text{-N}$ ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 ( )

$J_{CH_2CH_2} = 4.7 \text{ Hz}$  ppm.

實施例 15

對每莫耳 2,4-甲苯二脲，將 2mol 乙胺加入 2,4-甲苯二脲於二甲苯之溶液內，藉激烈攪拌回流加熱。反應過程中生成之氨呈氣體去除。30 分鐘後未產生任何副產物 ( $^1H$ -NMR 及  $^{13}C$ -NMR 檢視)。然後，於真空下蒸發去除溶劑及胺。

獲得 2,4-貳 (二乙胺基胺甲醯基) 甲苯。

$^1H$ -NMR (300 MHz;  $CDCl_3$ ; TMS): 7.605 (d; 1H; 苯基-3;  $J_{meta}=2.2 \text{ Hz}$ ); 7.389 (dd; 1H; 苯基-5;  $J_{meta}=2.2 \text{ Hz}$ ;  $J_{ortho}=8.2 \text{ Hz}$ ); 7.032 (d; 1H; 苯基-6;  $J_{ortho}=8.2 \text{ Hz}$ ); 6.371 及 6.187 (2s; 各 1H; NH); 3.409-3.292 (2q; 各 4H; 乙基-1;  $J_{CH_2CH_3}=7.2 \text{ Hz}$ ); 2.175 (s; 3H; 甲苯- $CH_3$ ); 1.254-1.157 (2t; 各 6H; 乙基-2;  $J_{CH_2CH_3}=7.2 \text{ Hz}$ ) ppm.

此外，於反應混合物中鑑別出甲苯-2,4-二脲，N,N-二乙基-甲苯撐-2,4-二脲及乙胺，但絲毫也不含任何副產物。

實施例 16

本例係以類似例 15 之方式進行，但於壓熱鍋內於自生壓力下於  $140^\circ C$ 。於反應混合物內測得下列各者，及生成之氨：2,4-貳 (二乙胺基胺甲醯基) - 甲苯，N,N-二乙基甲苯撐-2,4-二脲，2,4-甲苯二脲及乙胺，但絲毫也不含任何副產物。

## 四、中文發明摘要(發明之名稱：純N,N'-不對稱取代之苯基尿素之製備方法)

製備極為純質之式苯基-(NH-CO-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)<sub>n</sub>之脲類之方法，式中苯基代表無取代或取代之苯基或苯撐基；而R<sub>1</sub>與R<sub>2</sub>或為相同且各自代表烷基；或為不同，其中R<sub>1</sub>代表氫原子而R<sub>2</sub>代表烷基或苯基；或R<sub>1</sub>與R<sub>2</sub>連同氮原子共同代表一個脂肪族雜環；而n為數字1或2，此種製法係經由令式苯基-(NH-CO-NH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>之苯脲與式NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N胺，於由100至200℃之溫度時，於反應條件下為惰性之稀釋劑內反應，於副產物生成前終止反應，所生成的脲由起始化合物中移出，若屬適宜，則將未反應之起始化合物送回方法製程中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

英文發明摘要(發明之名稱：)

附註：本案已向奧地利 國(地區) 申請專利，申請日期 1991,8,16 案號 A 1616/91

203681-3-8

# 公告本

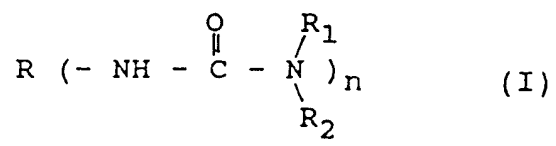
A7  
B7  
C7  
D7

## 六、申請專利範圍

第81106079號專利申請案申請專利範圍修正本

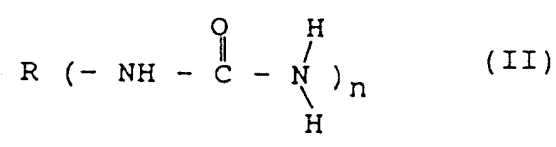
修正日期：82年3月

1. 一種製備具式 I 之純質 N, N'-非對稱取代的苯脲之方法：



其中 R 代表一苯基或苯撐基，該苯基或苯撐基為未取代的或為下列基團取代者：鹵素原子，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基，苯基，為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或苯基取代之胺基，硝基；而 R<sub>1</sub> 與 R<sub>2</sub> 可為相同且各代表一 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基，或者其彼此不同，R<sub>1</sub> 代表氫原子或一 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，而 R<sub>2</sub> 代表一 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基或苯基；或者 R<sub>1</sub> 與 R<sub>2</sub> 與氮原子合起來代表一具 5 或 6 個碳原子之脂族雜環（其中可予以插入氧或氮）；以及 n 為 1 或 2

該方法包括於 100 至 200℃ 之溫度下令具式 II 之苯脲



其中 R 及 n 具有前述之定義

與具式 III 之胺



其中 R<sub>1</sub> 與 R<sub>2</sub> 具有前述之定義，

在一於反應條件下係為惰性的稀釋劑內起反應；在形成

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝訂線

## 六、申請專利範圍

副產物之前中斷反應，從反應混合物中移出該具式 I 之 N,N'-非對稱取代的苯脲以及，若為適宜，將該未反應的具式 II 及 III 之起始化合物送回該製程中。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其包括使用一具式 II 之脲，其中 R 代表一苯基，該苯基為未取代的或為下列基團取代：鹵原子，具有 1 至 6 個 C 原子之烷基或者二烷基基（該烷基具有 1 至 3 個 C 原子）。
3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其包括使用一具式 III 之胺，其中 R<sub>1</sub> 與 R<sub>2</sub> 係為相同且各代表一具 1 至 12 個 C 原子之烷基。
4. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其包括使用一式 III 之胺，其中 R<sub>1</sub> 代表一氫原子而 R<sub>2</sub> 代表一具有 1 至 22 個 C 原子之烷基，或一苯基（其為未取代的或取代以鹵素或二烷基基（該烷基具有 1 至 3 個 C 原子））。
5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其包括使用等量之具式 II 之脲與具式 III 之胺。
6. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其包括在所使用的惰性稀釋劑之回流溫度下進行該反應。
7. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其包括在反應過程中去除所生成的呈氣體型式之氨。
8. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其包括使用一芳族烴作惰性稀釋劑。
9. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其包括在一初步試驗中測定副產物開始被生成之時間。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝  
訂  
線