



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 251 341 A1

4(51) C 07 C 127/19

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 C / 292 734 2

(22) 22.07.86

(44) 11.11.87

(71) VEB Fahlberg-List Chemische und Pharmazeutische Fabriken, Alt Salbke 60–63, Magdeburg, 3013, DD

(72) Jumar, Alfred, Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.; Klepel, Manfred, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Schulze, Wilfried, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von N-3-Aminophenyl-N'-cyclohexylharnstoff

(57) Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung des N-3-Aminophenyl-N'-cyclohexylharnstoff zu schaffen, das unter Vermeidung mehrstufiger Synthesewege und aufwendiger Trennprozesse, den als Zwischenprodukt für die Synthese von Substanzen mit potentieller biologischer Wirkung geeigneten N-3-Aminophenyl-N'-cyclohexylharnstoff in genügender Reinheit und auf rationelle Weise herzustellen. Die Aufgabe wird durch das erfindungsgemäße Verfahren gelöst, nach dem der N-3-Aminophenyl-N'-cyclohexylharnstoff in einer einstufigen Reaktion durch Addition von Cyclohexylisocyanat an 1,3-Phenylendiamin in einem inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittels, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 40°C und 80°C und Reaktionszeiten von 0,5 Stunden bis 1 Stunde hergestellt werden kann.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von N-3-Aminophenyl-N'-cyclohexylharnstoff, **gekennzeichnet dadurch**, daß man in einem geeigneten Reaktionsmedium an einer Aminogruppe des 1,3-Phenylendiamins Cyclohexylisocyanat addiert.
2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzung in einem inerten organischen Lösungs- oder Verdünnungsmittel bei Temperaturen zwischen 10°C und dem Siedepunkt des Lösungs- oder Verdünnungsmittels, vorzugsweise zwischen 40°C und 80°C, vorgenommen wird.
3. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die einzuhaltende Reaktionszeit bis zu 3 Stunden, vorzugsweise 0,5 Stunden bis 1 Stunde, beträgt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-3-Aminophenyl-N'-cyclohexylharnstoff, das als Zwischenprodukt für die Synthese biologisch aktiver Substanzen verwendbar ist.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß sich N'-alkylierte Derivate des N-3-Aminophenylharnstoffs ausgehend von 3-Nitranilin herstellen lassen. Hiernach müssen zunächst durch Phosgenierung entweder des 3-Nitranilins das 3-Nitrophenyl-carbamoyl-chlorid bzw. -isocyanat oder des Cyclohexylamins das Cyclohexylcarbamoylchlorid bzw. -isocyanat hergestellt werden, die man anschließend mit Cyclohexylamin bzw. 3-Nitranilin zum N-3-Nitrophenyl-N'-cyclohexylharnstoff umsetzt. Aus diesem ist durch Reduzierung der Nitrogruppe nach bekannten Reduktionsmethoden schließlich der gewünschte N-3-Aminophenyl-N'-cyclohexylharnstoff herstellbar. Weiterhin ist aus Liebigs Ann. Chem. 228, 219-225 bekannt, daß die Addition von Isocyanaten an 1,2-Phenylendiamin ausschließlich an einer Aminogruppe erfolgt und zu N-2-Aminophenyl-N'-alkyl- bzw. N'-arylharnstoffen führt, während im Gegensatz hierzu beim 1,3-Phenyldiamin diese Reaktion nicht selektiv verläuft. Hierbei werden stets Gemische aus Mono- und Diadditionsprodukten erhalten, aus denen durch aufwendige Aufarbeitungsmethoden das N-3-Aminophenylharnstoffderivat von dem in erheblichen Anteilen enthaltenem Additionsprodukt abgetrennt werden muß.

Diese Verfahren weisen eine Reihe von Nachteilen auf, die ihre Anwendung einschränken.

Nachteile der geschilderten Verfahren sind zum einen der aufwendige mehrstufige Reaktionsweg und zum anderen die Schwierigkeiten und der Aufwand, welche mit einer fabrikationstechnischen Trennung des Gemisches der Isocyanatadditionsprodukte verbunden sind. Das bei der Trennung der Isocyanatadditionsprodukte in erheblicher Menge anfallende unerwünschte Diadditionsprodukt verschlechtert merklich die Materialökonomie des Verfahrens. Dieses Abprodukt erfordert entweder die Auffindung einer neuen Verwendungsmöglichkeit oder eine Vernichtung bzw. Deponie.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung von N-3-Amino-phenyl-N'-cyclohexylharnstoff zu schaffen, das gegenüber den bekannten Verfahren ermöglicht, unter Vermeidung mehrstufiger Synthesewege bzw. zusätzlicher Reduktionsstufen und technisch-ökonomisch aufwendiger Trennprozesse, den N-3-Aminophenyl-N'-cyclohexylharnstoff als Zwischenprodukt für die Synthese von Substanzen mit potentieller biologischer Wirkung auf rationellere Weise herzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein einfaches Verfahren zur Herstellung von N-3-Aminophenyl-N'-cyclohexylharnstoff als Zwischenprodukt für die Synthese von Substanzen mit potentieller biocider Wirksamkeit zu entwickeln, bei dem die Reaktion eindeutig, d. h. ohne nennenswerte Neben- oder Folgereaktionen verläuft und nach dem das Zielprodukt in hoher Ausbeute und guter Reinheit entsteht, wodurch die Abtrennung unerwünschter Abprodukte entfällt.

Es wurde gefunden, daß der N-3-Aminophenyl-N'-cyclohexylharnstoff in einer einstufigen Reaktion durch Addition von Cyclohexylisocyanat an 1,3-Phenylendiamin hergestellt werden kann, wenn in einem inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittel gearbeitet wird und bestimmte Reaktionstemperaturen und -zeiten eingehalten werden. Daß bei Addition von Cyclohexylisocyanat an 1,3-Phenylendiamin eindeutig und ohne Bildung von Diadditionsprodukten verläuft, war überraschend und nach dem Stand der Technik nicht vorauszusehen.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wird die Reaktion in einem Flüssigkeitsmedium durchgeführt, in dem das 1,3-Phenylendiamin ganz oder teilweise löslich ist. Der bei der Reaktion entstehende N-3-Aminophenyl-N'-cyclohexylharnstoff soll jedoch zweckmäßiger Weise bei der angewandten Reaktionstemperatur in dem Flüssigkeitsmedium nur geringe Löslichkeit besitzen, um hierdurch einer Addition von Cyclohexylisocyanat an bereits entstandenem N-3-Aminophenyl-N'-cyclohexylharnstoff entgegenzuwirken.

Geeignete Lösungs- und Verdünnungsmittel sind beispielsweise aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzen, Toluol, Xylen und Chloraromaten, wie Chlorbenzen oder Di- und Trichlorbenzen. In den Lösungsmitteln evtl. enthaltenes Wasser ist wegen einer Reaktion mit dem Isocyanat zuvor zu entfernen.

Das erfindungsgemäße Verfahren verläuft unter Normaldruck und wird bei Temperaturen zwischen 10°C und dem Siedepunkt des Lösungs- und Verdünnungsmittels, vorzugsweise im Temperaturbereich zwischen 40°C und 80°C, ausgeführt. Die Addition des Cyclohexylisocyanates mit dem 1,3-Phenylendiamin verläuft in dem angegebenen Temperaturbereich so schnell, daß Reaktionszeiten bis 3 Stunden, vorzugsweise 0,5 Stunden bis 1 Stunde, für den vollständigen Umsatz des Isocyanats ausreichen.

Abweichungen von den für das erfindungsgemäße Verfahren angegebenen Reaktionsparametern, vor allem die Erhöhung der Reaktionstemperatur und die Verlängerung der Reaktionszeit, bewirken eine erhebliche Zunahme an unerwünschtem 1,3-Bis-(cyclohexylureido)-benzen im Reaktionsprodukt; denn dieses entsteht nicht nur in einer Folgereaktion durch Addition von Cyclohexylisocyanat an bereits entstandenem N-3-Aminophenyl-N'-cyclohexylharnstoff, sondern auch durch Disproportionierung des N-3-Aminophenyl-N'-cyclohexylharnstoffs.

Das folgende Beispiel soll die Erfindung erläutern, ohne sie zu beschränken.

Beispiel

190 g (1,75 Mol) 1,3-Phenylendiamin löst man in 1,5 Liter trockenem Toluol und erwärmt die Lösung auf 70°C. In die intensiv gerührte Lösung werden 218 g (1,75 Mol) frisch destilliertes Cyclohexylisocyanat in einem Zeitraum von ca. 0,5 Stunden zügig getropft. Bereits während des Zutropfens beginnt das Auskristallisieren des N-3-Aminophenyl-N'-cyclohexylharnstoffs. Nachdem alles Cyclohexylisocyanat zugetropft ist, läßt man das Reaktionsgemisch 0,5 Stunden bei 70°C nachreagieren. Zur Abtrennung des N-3-Aminophenyl-N'-cyclohexylharnstoffs wird das 70°C warme Reaktionsgemisch auf eine Filternutsche gegeben. Der abgesaugte rohe N-3-Aminophenyl-N'-cyclohexylharnstoff wird getrocknet.

Ausbeute: 381 g (94% d. Th.); F. 194–196°C.

Wenn erforderlich, kann zur Reinigung des rohen N-3-Aminophenyl-N'-cyclohexylharnstoffs dieser aus Ethanol umkristallisiert werden.
