



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 125/00
C 07 D 223/20

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

619 448

⑮① Gesuchsnummer: 1544/76

⑮② Anmeldungsdatum: 09.02.1976

⑮③ Priorität(en): 12.02.1975 DE 2505714

⑮④ Patent erteilt: 30.09.1980

⑮⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 30.09.1980

⑮⑦ Inhaber:
Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen (DE)

⑮⑧ Erfinder:
Dr. Erich Klauke, Odenthal-Hahnenberg (DE)
Dr. Horst Jäger, Leverkusen (DE)

⑮⑨ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑮④ Verfahren zur Herstellung von neuem 2-Chlormethylphenylcarbaminsäurefluorid.

⑮⑤ Durch Umsetzung von 2-Chlormethylphenylisocyanat mit wasserfreier Flusssäure wird 2-Chlormethylphenylcarbaminsäurefluorid erhalten. Aus 2-Chlormethylphenylcarbaminsäurefluorid wird 2-Amino-diphenylmethan-2'-carbonsäurelactam hergestellt, indem man die Verbindung mit wasserfreier Flusssäure unter Druck umsetzt. Die erhaltene Verbindung kann als Ausgangsprodukt für die Synthese einer Reihe von Pharmazeutika verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuem 2-Chlormethylphenylcarbamidsäurefluorid, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-Chlormethylphenylisocyanat mit wasserfreier Fluss-säure umsetzt.

2. Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-diphenylmethan-2'-carbonsäure-lactam, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 2-Chlormethylphenylcarbamidsäurefluorid herstellt und dann mit wasserfreier Flussäure unter Druck umsetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung bei Temperaturen von 0° bis 180°C durchführt.

4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung bei Drucken von 1 bis 50 bar durchführt.

5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass 2-Chlormethylphenylcarbamidsäurefluorid in Benzol gelöst ist.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuem Carbamidsäurefluorid 2-Chlormethylphenylcarbamidsäurefluorid.

Ebenfalls betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-diphenylmethan-2'-carbonsäurelactam.

Die Herstellung bestimmter Arylcarbamidsäurefluoride durch Anlagerung von Fluorwasserstoff an die entsprechenden Isocyanate ist bekannt. So beschreibt Houben-Weyl, 4. Auflage, Band V/3, Seite 113 ff, die Herstellung von beispielsweise Phenyl-carbamidsäurefluorid durch Umsetzung von Phenylisocyanat mit Flussäure.

Es wurde nun gefunden, dass man 2-Chlormethylphenylcarbamidsäurefluorid erhält, indem man 2-Chlormethylphenylisocyanat mit wasserfreier Flussäure umsetzt.

Dass die Umsetzung von 2-Chlormethylphenylisocyanat mit Flussäure in derart einfacher Weise und ohne Nebenreaktionen zu dem entsprechenden stabilen Carbamidsäurefluorid führt, war überraschend, da im allgemeinen bekanntlich Verbindungen mit Benzylchloridcharakter sehr heftig mit Friedel-Crafts-Katalysatoren unter Bildung von Polybenzylen reagieren (s. Beilstein, E III 5, S. 638).

Im allgemeinen geht man bei der erfindungsgemässen Herstellung von 2-Chlormethylphenylcarbamidfluorid so vor, dass man die wasserfreie Flussäure bei Temperaturen von 0 bis 10°C vorlegt und dann auf 0,5 bis 1 Mol Flussäure 1 Mol 2-Chlormethylisocyanat hinzugibt. Nach erfolgter Zugabe lässt man die Temperatur des Reaktionsgemisches im allgemeinen langsam auf Zimmertemperatur ansteigen und belässt dort für einen längeren Zeitraum, im allgemeinen bis zur vollständigen Kristallisation des Reaktionsgemisches. Das Kristallat wird einmal mit Petroläther überdeckt und sodann auf einer Nutsche trockengesaugt.

2-Chlormethyl-phenylisocyanat ist bekannt und beispielsweise durch Seitenkettenchlorierung von 2-Tolylisocyanat in guter Ausbeute und mit hoher Reinheit zu erhalten (vgl. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Band V/3, Seite 746, (1968).

Die wasserfreie Flussäure kann in den handelsüblichen Qualitäten eingesetzt werden.

Das erfindungsgemäss erhaltene 2-Chlormethylphenylcarbamidsäurefluorid besitzt einen Schmelzpunkt von 64°C. Das IR-Spektrum zeigt eine C=O-Bande bei 1762 cm⁻¹ und charakteristische N-H-Adsorptionen bei 3272 und 1525 cm⁻¹. Das ¹⁹F-Kernresonanz-Spektrum zeigt eine Resonanz bei

–71.3 ppm (gemessen gegen CF₃COOH als externen Standard). Im Massenspektrum erscheint der Molpeak bei 187 m/e.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man 2-Chlormethylphenylisocyanat mit wasserfreier Flussäure umsetzt.

2-Amino-diphenylmethan-2'-carbonsäure-lactam wird erfindungsgemäss hergestellt, indem man zuerst 2-Chlormethylphenylcarbamidsäurefluorid, wie weiter oben beschrieben, herstellt und dann mit wasserfreier Flussäure unter Druck umsetzt. Dabei geht man im allgemeinen so vor, dass man wasserfreie Flussäure und 2-Chlormethylphenylcarbamidsäurefluorid gelöst in Benzol bei niedrigen Temperaturen in einen Autoklaven gibt, den Autoklaven verschliesst und erwärmt. 2-Chlormethylphenylcarbamidsäurefluorid wird dabei, bezogen auf Flussäure, im allgemeinen in Mengen von 0,1 bis 0,2 Mol eingesetzt. Benzol ist, bezogen auf eingesetztes 2-Chlormethylphenylcarbamidsäurefluorid, gewöhnlich im Überschuss zugegen, wobei man im allgemeinen Molverhältnisse Carbamidsäurefluorid zu Benzol von 1 zu 2–5 wählt. Die Mischung von Carbamidsäurefluorid/Benzol und Flussäure erfolgt im allgemeinen bei Temperaturen von 0 bis 5°C, während die eigentliche Umsetzung bei höheren Temperaturen, beispielsweise bei Temperaturen von Zimmertemperatur bis 180°C erfolgt, wobei Temperaturen von 40 bis 120°C vorteilhaft sind. Die Reaktionszeit beträgt im allgemeinen 1/2 bis 12 Stunden, wobei Reaktionszeiten von 1 bis 2 Stunden bevorzugt sind. Nach erfolgter Umsetzung können Flussäure und Benzol in an sich bekannter Weise abdestilliert werden, der verbleibende Rückstand mit Alkalilauge, im allgemeinen Kaliumhydroxyd gewaschen, filtriert und getrocknet. Das so erhaltene 2-Amino-diphenylmethan-2'-carbonsäurelactam ist ein wichtiges Ausgangsprodukt für die Synthese einer Reihe von Pharmazeutika. So ist beispielsweise bekannt, dass N-Dialkyl-aminoalkylderivate des 2-Amino-diphenylmethan-2'-carbonsäure-lactam eine gute antispasmodische Wirkung besitzen (Journal of Medical Chemistry, Bd. 8, Seite 76 [1965]).

In einer besonders vorteilhaften Ausführungsform der Herstellung von 2-Amino-diphenylmethan-2'-carbonsäurelactam wird das 2-Chlormethylphenylcarbamidsäurefluorid nicht gesondert isoliert. Man geht z. B. dann dabei so vor, dass man in einem Autoklaven bei Temperaturen von –10 bis +10°C Flussäure in Mengen von 2 bis 10 Mol vorlegt und hierzu 2-Chlormethylphenylisocyanat gelöst in Benzol zutropfen lässt. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung dann gewöhnlich auf höhere Temperaturen, beispielsweise auf Temperaturen von 20 bis 180°C bevorzugt auf 40 bis 120°C erwärmt. Dabei stellt sich im Autoklaven im allgemeinen ein Druck von 2 bis 50 atü ein. Nach dem Abkühlen und Entspannen kann bis zu einer Innentemperatur von 50°C Flussäure und Benzol drucklos abdestilliert und der Autoklavenrückstand auf Eis gegeben werden. Man wäscht vorzugsweise mit verdünnter Alkalilauge, im allgemeinen mit wässriger Kaliumhydroxidlösung, saugt ab, wäscht gründlich mit Wasser nach und trocknet. 2-Amino-diphenylmethan-2'-carbonsäurelactam kann so in technisch vorteilhafter Weise in einem Arbeitsgang direkt durch die Umsetzung von 2-Chlormethylphenylisocyanat mit Flussäure erhalten werden.

Beispiel 1

In einem Rührgefäss aus Edelstahl werden 5 g wasserfreie Flussäure vorgelegt und bei 0 bis 10°C 41,5 g 2-Chlormethylphenylisocyanat zutropft. Man lässt das Reaktionsgemisch sich auf Raumtemperatur erwärmen und lässt dabei über Nacht stehen. Der durchkristallisierte Ansatz wird einmal mit Petroläther abgedeckt und anschliessend über einer Nutsche trockengesaugt. Ausbeute: 44 g (91% d. Th.), Schmelzpunkt: 64°C

Beispiel 2

In einem Autoklaven werden 40 ml wasserfreier Flussäure vorgelegt und hierzu 41 g 2-Chlorphenylcarbamidsäurefluorid gelöst in 68 g Benzol bei 0 bis 5°C hinzugegeben. Der Autoklav wird verschlossen und 1 Stunde lang auf 100°C erwärmt. Flussäure und Benzol werden abdestilliert, der verbleibende Rückstand mit wässriger Kaliumhydroxidlösung gewaschen, filtriert und getrocknet. Man erhält so 44 g (=96% d. Th.) 2-Amino-diphenylmethan-2'-carbonsäurelactam vom Schmelzpunkt 193–196°C.

Beispiel 3

In einem Autoklaven aus Edelstahl mit Rührer werden bei

etwa 0°C 400 ml HF wasserfrei vorgelegt. Hierzu tropft man in 45 Minuten die Lösung von 340 g 2-Chlormethylphenylisocyanat in 800 ml Benzol, wobei man die Temperatur bis auf 15°C ansteigen lässt. Nach beendeter Zugabe wird noch 15 Minuten nachgerührt, dann der Autoklav verschlossen und 15 Minuten auf 100°C aufgeheizt. Dabei stellt sich ein Druck von ca. 16 atü ein. Nach dem Abkühlen und Entspannen wird bis zu einer Innentemperatur von 50°C drucklos abdestilliert und der noch flüssige Autoklavenrückstand auf Eis gegeben. Nach Waschen mit verdünnter wässriger KOH saugt man ab, wäscht gründlich mit Wasser nach und trocknet.

Ausbeute: 408 g (96,2% d. Th.) 2-Amino-diphenylmethan-2'-carbonsäurelactam vom Schmelzpunkt 196–199°C.