

Dr. W/Ke. 1397

Krefeld-Uerdingen, den 22.11.1944

B.A.G. Target

3414 30/4.17

Verfahren zur Herstellung von asymmetrisch N,N'-substituierten
Harnstoffen.

Asymmetrisch N,N'-substituierte Harnstoffe werden durch Umsetzung von substituierten Harnstoffchloriden oder Isocyanaten mit solchen primären bzw. sekundären Aminen gewonnen, die andere Substituenten führen als die ersterwähnten Ausgangsstoffe.

Sowohl die erwähnten Harnstoffchloride als auch die Isocyanate sind in der Regel nur schwer zugänglich. Es wurde nun gefunden, dass man in technisch bemerkenswert einfacher Weise aus den leicht zugänglichen N-substituierten Carbamidsäure-o-oxyarylestern durch Umsetzung mit solchen primären oder sekundären Aminen, die am Stickstoff andere Substituenten führen als die jeweils zur Anwendung gelangenden Carbamidsäureester, zu asymmetrisch N,N'-substituierten Harnstoffen gelangen kann.

Unter den N-substituierten Carbamidsäure-o-oxyarylestern, die als Ausgangsstoffe für das vorliegende Verfahren geeignet sind, seien z.B. die sich von Brenzkatechin und 1,2-Dioxynaphthalin und deren Alkylhomologen ableitenden Ester, wie z.B. N-Phenylcarbamidsäure-o-oxyphenylester, N-(p-Tolyl)-, N-Cyclohexyl- und N-Benzylcarbamidsäure-o-oxyphenylester genannt. Diese Carbamidsäureester sind leicht durch Umsetzung der cyclischen Carbonate der o-Dioxyverbindungen mit den entsprechenden Aminen erhältlich.

Die gekennzeichneten Ester können mit primären oder sekundären Aminen der verschiedensten Art, wie z.B. Methyl-, Äthyl-, n-Butyl-, i-Hexyl-, Cyclohexyl-, Benzyl-, Diäthyl-, Äthyl-butylamin, ferner Anilin, Toluidin, N-Äthylanilin, Chloranilin, Nitranilin und Piperidin umgesetzt werden.

Im allgemeinen empfiehlt es sich, die Umsetzung in Gegenwart inerte Lösungsmittel, wie hochsiedender Äther, insbesondere aber aromatischer oder fettaromatischer Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Benzol, Toluol, Xylol, Mesitylbenzol, Tetrahydronaphthalin usw. durchzuführen. Die Umsetzung verläuft in der Regel am besten bei Temperaturen zwischen etwa 80 und etwa 150°.

Beispiel 1. 229 Gewichtsteile N-Phenylcarbamidsäure-o-oxyphenylester werden im Gemisch mit 750 Gewichtsteilen Toluol und 107 Gewichtsteilen p-Soluidin unter Rühren und Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach einer Stunde scheiden sich aus der anfangs klaren Lösung die ersten Kristalle ab. Man lässt das Reaktionsprodukt über Nacht erkalten, saugt den Kristallbrei ab, wäscht mit Toluol und etwas Petroläther nach und trocknet. Es werden 288 Gewichtsteile eines grauen, kristallinen Rohproduktes (F.P. 150-171°) erhalten, das durch Behandlung mit 700 Gewichtsteilen warmen 90%igen Methanols von den Nebenprodukten befreit wird. Man erhält auf diese Weise 185 Gewichtsteile N-Phenyl-N'-(p-tolyl)-harnstoff als weisses, kristallines Pulver (F.P. 211-213°), entsprechend einer Ausbeute von annähernd 82% d.Th.

Beispiel 2. Eine Lösung von 229 Gewichtsteilen N-Phenylcarbamidsäure-o-oxyphenylester in 450 Gewichtsteilen Toluol wird zum Sieden erhitzt. Dann werden unter Rühren langsam 73 Gewichtsteile n-Butylamin eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird noch 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man entfernt das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck und lässt das als öligen Destillationsrückstand verbleibende Reaktionsprodukt über Nacht erkalten. Es erstarrt zu einem festen Kristallkuchen, der pulverisiert und mit Äther behandelt wird. Man erhält auf diese Weise als Rückstand 163 Gewichtsteile N-Phenyl-N'-(n-butyl)-harnstoff als weisses, kristallines Pulver (F.P. 129-130°). Die Ausbeute beträgt nahezu 85% d.Th.

Beispiel 3. 235 Gewichtsteile N-Cyclohexyl-carbamidsäure-o-oxyphenylester werden in 550 Gewichtsteilen o-Xylol bei etwa 129° unter Rühren am Rückflusskühler gelöst. Dann lässt man in etwa 1 Minute 90 Gewichtsteile Piperidin zulaufen. Die Reaktionstemperatur steigt ohne weitere Wärmezufuhr von selbst auf etwa 139°. Es wird noch 1 Stunde zum Sieden erhitzt und, da auch beim Erkalten kein Niederschlag entsteht, das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Als Rückstand verbleiben 295 Gewichtsteile eines dunkelbraunen Öles, das kurz mit warmer, verdünnter Natronlauge behandelt wird. Hierbei entsteht ein kristalliner Niederschlag, der abgesaugt, mit Wasser und wenig 90%igem Methanol gewaschen wird. Nach dem Trocknen werden 195 Gewichtsteile N-Cyclohexyl-N'-cyclopentamethylen-harnstoff (F.P. 138-139°) erhalten. Die Ausbeute beträgt etwa 93% d.Th.

Analyse:

Berechnet für $C_{12}H_{22}ON_2$: C = 68,6% H = 10,51% N = 13,32%
Gefunden: C = 68,85% H = 10,39% N = 13,51%

Beispiel 4. 235 Gewichtsteile N-Cyclohexyl-carbaminsäure-o-oxy-phenylester werden in 450 Gewichtsteilen heissem Toluol gelöst. Dann lässt man bei etwa 100° in etwa 1 Minute 93 Gewichtsteile Anilin unter Rühren zulaufen. Das Reaktionsgemisch wird noch 6 $\frac{1}{2}$ Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Man lässt über Nacht erkalten, saugt die abgeschiedenen Kristalle ab, wäscht mit Toluol und warmem 90%igen Methanol nach. Nach dem Trocknen erhält man 117 Gewichtsteile N-Cyclohexyl-N'-phenylharnstoff (F.P. $182-183^{\circ}$).

Aus dem Toluolfiltrat lassen sich durch Abdestillieren des Lösungsmittels und Behandlung des festen, kristallinen Rückstandes mit Äther noch 60 Gewichtsteile N-Cyclohexyl-N'-phenylharnstoff in Form eines weissen, kristallinen Pulvers (F.P. $181-182^{\circ}$) gewinnen.

Die Ausbeute beträgt demnach insgesamt 177 Gewichtsteile, das sind etwa 81% d.Th.

Patentanspruch: Verfahren zur Herstellung von asymmetrisch N,N'-substituierten Harnstoffen, dadurch gekennzeichnet, dass man N-substituierte Carbaminsäure-o-oxyarylester mit solchen primären oder sekundären Aminen umsetzt, die am Stickstoff andere Substituenten führen als die Carbaminsäureester.