

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① N.º de publicación: **ES 2 069 783**

⑤ Int. Cl.⁵: C07C 275/06

C07C 273/18

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧ Número de solicitud europea: **91111914.7**

⑧ Fecha de presentación : **17.07.91**

⑧ Número de publicación de la solicitud: **0 471 983**

⑧ Fecha de publicación de la solicitud: **26.02.92**

⑤ Título: **Procedimiento para la n-alquilación de ureas.**

③ Prioridad: **14.08.90 AT 1691/90**

⑦ Titular/es: **Chemie Linz GmbH
St.Peter-Strasse 25
A-4021 Linz, AT**

④ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.05.95

⑦ Inventor/es: **Hackl, Kurt Alfred y
Falk, Heinz**

④ Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.05.95

⑦ Agente: **Gómez-Acebo y Pombo, J. Miguel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Procedimiento para la N-alquilación de ureas
La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de ureas N-alquiladas mediante reacción de una urea con un agente de alquilación.

Las ureas N-alquiladas tenían que prepararse hasta el presente de manera indirecta, concretamente por ejemplo a través de la obtención de una amina, que tenía que substituir de manera correspondiente a la urea deseada, y que se hacía reaccionar a continuación con la urea con intercambio de una parte de la urea-amina, o con un isocianato o cloruro de carbamilo correspondiente.

De este modo se ha descrito en R.A. Jacobson, J. Am. Chem. Soc. 58, 1984 (1936) que no se desarrolla con éxito el intento de alquilar ureas por reacción de ureas monosódicas con halogenuros de alquilo sobre el átomo de nitrógeno.

Se desprende de P. A. Ongley, Trans. Proc. Roy. Soc., New Zealand 77, 10 (1948) que en la alquilación de ureas con sulfatos de alquilo se forman alquilisoureas u no ureas N-alquiladas.

Estos resultados se certifican en F. Korte: Methodicum Chemicum, Tomo 7, 716 y 732, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974. Se describe en dicha publicación que las ureas son alquiladas siempre en el átomo de oxígeno y no en el átomo de nitrógeno en la reacción con halogenuros de alquilo y que se forman isoureas en la alquilación de ureas con sulfatos de dialquilo o con ésteres del ácido p-toluenosulfónico.

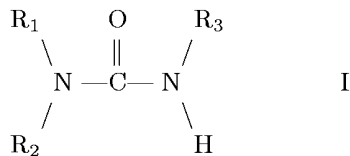
Igualmente U. Petersen y E. Kühle certifican también en E. Müller: Methoden der Organischen Chemie (HoubenWeyl); 4^o edición, tomo E4, 335 y siguientes y 594, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1983 y la literatura allí citada, la capacidad exclusiva de O-alquilación de las ureas.

Se conoce por Chemistry and Industry, Vol. 18, Sept. 1988, páginas 599 hasta 600, la N-alquilación simétrica de N,N'-difenilureas, teniendo lugar la alquilación siempre sobre ambos átomos de N de la urea de partida, cuando se utiliza un catalizador de transferencia de fases, de manera que se obtiene una urea alquilada de manera simétrica.

Sin embargo no se ha descrito hasta el presente una N-alquilación directa asimétrica que se verifique sobre un solo átomo de N.

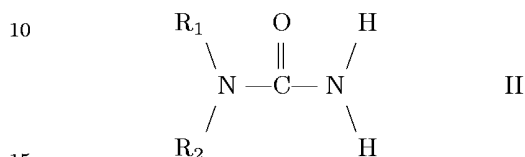
Se ha encontrado ahora sorprendentemente que pueden alquilarse ureas de manera asimétrica sobre un solo átomo de nitrógeno si se hace reaccionar la urea, en presencia de un catalizador de transferencia de fases y de una base, con un agente de alquilación.

Así pues el objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de ureas de la fórmula



en la que R_1 y R_2 , independientemente entre sí, significan hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclico, insubstituido o substituido por grupos inertes bajo las

condiciones de la reacción, un grupo aralquilo o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico no aromático y R_3 significa un grupo alquilo insubstituido o substituido por grupos inertes bajo las condiciones de la reacción, estando excluido el grupo butilo terciario, caracterizado porque, se N-alquila una urea de la fórmula

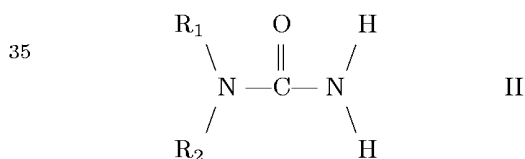


en la que R_1 y R_2 tienen el significado anteriormente indicado, en presencia de una base sólida y en presencia de un catalizador de transferencia de fases, en un diluyente, a temperaturas de 0 hasta 150°C, con un agente de alquilación de la fórmula



en la que R_3 tiene el significado anteriormente indicado y n significa los números 1 o 2, verificándose que, en el caso en que n signifique el número 1, X significa un halogenuro, un grupo de ácido sulfónico o de hidrogenosulfato y, en el caso en que n signifique el número 2, X significa un grupo sulfato.

Como urea se empleará una urea de la fórmula



en la que R_1 y R_2 , independientemente entre sí, significan hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclico, insubstituido o substituido por grupos inertes bajo las condiciones de la reacción o un grupo aralquilo, o R_1 y R_2 significan, junto con el átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico no aromático.

Por grupos alquilo deben entenderse en este caso grupos alquilo con 1 a 22, preferentemente con 2 a 18 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, grupos etilo, propilo, iso-propilo, terc-butilo, iso-pentilo, metilciclopentilo, ciclohexilo, 3-etilhexilo, octilo, decilo, dodecilo, hexadecilo, octadecilo.

Los grupos alquilo pueden estar insubstituidos o substituidos por grupos inertes bajo las condiciones de la reacción, tales como los que están substituidos por ejemplo por átomos de flúor, grupos nitro, grupos alquenoilo, alquilideno, arilo, alcoxi con 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo grupos metoxi, etoxi, iso-propoxi, butoxi o fenoxi. Son preferentes los grupos alquilo insubstituidos.

Por grupos aralquilo deben entenderse grupos bencilo o feniletilo, pudiendo estar substituidos los grupos fenilo por grupos inertes bajo las condiciones de la reacción tales como grupos alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo grupos etilo, iso-propilo, iso-pentilo, alcoxi con 1 a

5 átomos de carbono, por ejemplo grupos metoxi, etoxi, iso-propoxi, butoxi, halogenuros como flúor, cloro, bromo o grupos nitro.

También R_1 y R_2 pueden formar junto con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, no aromático, es decir por ejemplo un anillo de pirrolidina, de piperidina, de morfolina, 1,4-tiazono.

De manera preferente R_1 y R_2 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, un grupo alquilo insustituido, de cadena lineal o de cadena ramificada con 2 a 10 átomos de carbono o R_1 y R_2 significan, junto con el átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico, no aromático, preferentemente el anillo de pirrolidina o de morfolina.

Los compuestos de la fórmula II pueden prepararse bien con ayuda del procedimiento según la invención o pueden prepararse según uno de los procedimientos conocidos, usuales, por ejemplo mediante reacción de urea o de ácido isocianúrico con una amina correspondiente.

Como bases entran en consideración bases sólidas tales como hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o amidas de metales alcalinos, por ejemplo amida de sodio o amida de potasio. Se emplearán preferentemente hidróxido de metales alcalinos, siendo ventajoso que el hidróxido de metal alcalino presente un bajo contenido de un carbonato tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, del 2 al 20 % en moles, referido al hidróxido de metal alcalino. La base se empleará en exceso, en forma sólida, pulverizada o en forma de pellets. Preferentemente se emplearán por mol de urea de la fórmula II de 1,5 a 8 moles, de forma especialmente preferente de 3 a 5 moles de la base sólida.

Como catalizador entran en consideración los catalizadores usuales de transferencia de fases o dimetilsulfóxido. Un resumen de los catalizadores de transferencia de fases empleables y su posible aplicación en diversos diluyentes se ha publicado en W.E. Keller: Phasetransfer reactions (Fluka Compendium), Vol. 1 y 2; Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York, (1986 y 1987). Preferentemente se emplearán como catalizadores de transferencia de fases sales de amonio cuaternario, tales como por ejemplo hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio o cloruro de benciltrietilamonio. Si se emplea la propia urea como urea de la fórmula II, se empleará como catalizador el dimetilsulfóxido. La elección correspondiente del catalizador se verifica según el diluyente empleado en cada caso o bien según el producto de partido empleado en cada caso.

Como agente de alquilación se empleará un compuesto de la fórmula



en la que R_3 significa un grupo alquilo insustituido o sustituido por grupos inertes bajo las condiciones de la reacción, estando excluido el grupo terc.-butilo, y n significa el número 1 o 2, y en el caso en que n signifique el número 1, X significa un halogenuro, un grupo de ácido sulfónico o un grupo de hidrogenosulfato y, en el caso en que n signifique el número 2, X significa un grupo

sulfato. Por halogenuro debe entenderse en este caso cloruro, bromuro o yoduro. De manera preferente X en la fórmula III significa un halogenuro, un grupo de ácido sulfónico o un grupo sulfato.

Por grupos alquilo deben entenderse los grupos alquilo anteriormente indicados que pueden estar insustituidos o sustituidos por grupos inertes bajo las condiciones de la reacción, como los que se han indicado anteriormente, estando excluido el grupo terc.-butilo. El agente de alquilación se emplea en general en proporción equimolar con respecto a la urea de la fórmula II, siendo posible sin embargo en casos particulares un exceso de uno u otro de las participantes en la reacción.

Como diluyentes se emplearán diluyentes inertes bajo las condiciones de la reacción, que sean disolventes para la urea de la fórmula II y para el agente de alquilación. Estos son hidrocarburos aromáticos, por ejemplo benceno, tolueno, xileno, hidrocarburos alifáticos superiores, por ejemplo parafinas, hidrocarburos halogenados aromáticos, por ejemplo clorobenceno, triclorobenceno, éteres, por ejemplo tetrahidrofurano o dimetilsulfóxido o mezclas de tales diluyentes. De manera preferente se emplearan hidrocarburos aromáticos o dimetilsulfóxido, de manera especialmente preferente tolueno o dimetilsulfóxido. Cuando se utilice dimetilsulfóxido como diluyentes, éste servirá simultáneamente también como catalizador. La base empleada no debe ser completamente soluble en el diluyente empleado. Si el producto de partida de la fórmula II es la urea, se empleará dimetilsulfóxido como diluyente.

Para la realización del procedimiento según la invención se disuelve, en primer lugar, la urea de la fórmula II en el diluyente y se dispone de antemano. Preferentemente se somete a un secado previo el diluyente antes de su empleo. A continuación se agrega la base sólida en forma de pellets o en forma pulverizada y se suspende perfectamente por medio de una fuerte agitación, después de lo cual se agregan el catalizador y el agente de alquilación. Se ha observado que, cuando se emplea dimetilsulfóxido como catalizador y como diluyente, puede ser favorable suspender perfectamente la base sólida, en forma de pellets o pulverizada, en dimetilsulfóxido y a continuación introducir bajo agitación la urea de la fórmula II y el agente de alquilación, empleándose en este caso como agente de alquilación preferentemente un halogenuro de alquilo.

La mezcla de la reacción se agita fuertemente y, en caso dado se calienta a temperaturas de hasta 150°C. Preferentemente se calentará a 70 hasta 150 °C, de forma especialmente preferente a la temperatura del reflujo del diluyente empleado en cada caso. Cuando se utilice el dimetilsulfóxido como catalizador y como diluyente no se calentará a reflujo; en este caso se empleará una temperatura de 0 hasta 100 °C, preferentemente de 20 hasta 70 °C.

En este caso se forma la urea de la fórmula I.

Una vez concluida la reacción se agrega agua y la urea de la fórmula I se extrae de la mezcla de la reacción con ayuda de un agente de extracción. Como agentes de extracción se emplearán agentes de extracción orgánicos, no misci-

bles con agua, tales como hidrocarburos halogenados, por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo o éteres, por ejemplo dietiléter, diisopropiléter. La fase orgánica se lava con agua, se seca y el diluyente se elimina por evaporación, pudiéndose verificar a continuación un secado final en vacío. En general es suficiente la pureza de la urea de la fórmula I obtenida de este modo. En caso dado puede verificarse a continuación además una etapa de purificación, por ejemplo por recristalización, cromatografía o destilación.

En una forma de realización preferente se combina etil-, iso-propil-, butil-, terc.-butil-, decilurea o pirrolidin- o morfolincarboxiamida, disuelta en tolueno, con 3 a 5 equivalentes de pellets de hidróxido de potasio o de sodio, que contienen de 4 a 10 % en moles de carbonato potasio o de sodio, así como con 0,04 hasta 0,06 equivalentes de una sal de amonio cuaternario como catalizador de transferencia de fases bajo fuerte agitación y se calienta a reflujo. Una vez concluida la reacción se combina la mezcla de la reacción con agua y se extrae varias veces con cloruro de metileno y/o con cloroformo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan y el diluyente se elimina por evaporación, después de lo cual se seca finalmente en vacío.

En otra forma de realización preferente se suspenden en dimetilsulfóxido de 3 a 5 equivalentes de hidróxido de potasio pulverizado y se combinan respectivamente con un equivalente de urea y de halogenuro de alquilo. La mezcla de la reacción se agita a temperaturas de 20 hasta 70 °C, una vez concluida la reacción se combina con agua y se extrae con cloruro de metileno y/o con cloroformo. Las fases orgánicas reunidas se secan y el diluyente de elimina por evaporación, después de lo cual se verifica un secado final al vacío de la bomba de aceite.

Se preparan, de la forma y manera descritas ureas alquiladas de manera directa con buenos rendimientos y con una buena pureza. El procedimiento representa por lo tanto un enriquecimiento de la técnica.

Ejemplo 1

Se suspendieron 2,32 g de N-butilurea (20 mmoles), 3,2 g de pellets de NaOH (80 mmoles), 0,55 g de carbonato de potasio (4 mmoles) y 280 mg (1 mmol) de cloruro de tetrabutilamonio en 40 ml de tolueno y se combinaron bajo fuerte agitación con 2,18 g de bromuro de etilo (20 mmoles). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, se combinó con 150 ml de agua destilada y se extrajo con 50 ml de cloroformo y 50 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación. El residuo se secó finalmente en vacío.

En este caso se obtuvieron 2,16 g, es decir un 76 % de la teoría, de N-butil-N'-etilurea.

¹H-RMN (CDCl₃; 200 MHz; delta): 5,874 (s ancho; 2H; NH); 3,220-3,125 (m(dt y dq); 4H; N-CH₂); 1,460-1,320 (m(tt y tq); 4H; butil-CH₂-CH₂); 1,112 (t; 3H; etil-CH₃); J_E = 6,5 Hz); 0,858 (t; 3H; butil-CH₃); J_B = 6,5 Hz) ppm.

Ejemplo 2

De la manera descrita en el ejemplo 1, pero con empleo de 2,46 g de bromuro de propilo como

agente de alquilación, se preparó la N-butil-N'-propilurea con un rendimiento del 78 % de la teoría.

¹H-RMN (CDCl₃; 200 MHz; delta): 5,864 y 5,836 (2t; respectivamente 1H; NH); 3,104 (2dt; respectivamente 2H; N-CH₂); J_{CH₂NH} = 6,0 Hz; J_{CH₂-CH₂} = 7,4 Hz) 1,542-1,349 (m(tt y 2tq); 6H; butil-CH₂-CH₂ y propil-CH₂) 0,906 (t; 6H; butil-CH₃ y propil-CH₃); J = 7,3 Hz) ppm.

Ejemplo 3

De la manera descrita en el ejemplo 1, pero con empleo de 4,5 g de pellets de KOH (80 mmoles) y 0,55 g de carbonato potásico (4 mmoles) como bases y con 16 horas de calentamiento a reflujo, se obtuvo la N-butil-N'-etilurea con un rendimiento del 52 % de la teoría.

El espectro ¹H-RMN coincide completamente con el del ejemplo 1.

Ejemplo 4

De la manera descrita en el ejemplo 1, pero con empleo de 1,54 g de sulfato de dietilo (10 mmoles) como agente de alquilación, se obtuvo la N-butil-N'-etilurea con un rendimiento del 80 % de la teoría.

El espectro ¹H-RMN coincide completamente con el del ejemplo 1.

Ejemplo 5

De la manera descrita en el ejemplo 1, pero con empleo de 4,0 g de tolueno-4-sulfonato de etilo (20 mmoles) como agente de alquilación se obtuvo la N-butil-N'-etilurea con un rendimiento del 74 % de la teoría.

El espectro ¹H-RMN coincide completamente con el del ejemplo 1.

Ejemplo 6

De la manera descrita en el ejemplo 1, pero con empleo de 2,48 g de metanosulfonato de etilo (20 mmoles) como agente de alquilación se obtuvo la N-butil-N'-etilurea con un rendimiento del 71 % de la teoría.

El espectro ¹H-RMN coincide completamente con el del ejemplo 1.

Ejemplo 7

De la manera descrita en el ejemplo 1, pero con empleo de 1,76 g de N-etilurea (20 mmoles) y 2,74 g de bromuro de butilo (20 mmoles) como agente de alquilación se obtuvo la N-butil-N'-etilurea con un rendimiento del 71 % de la teoría.

El espectro ¹H-RMN coincide completamente con el del ejemplo 1.

Ejemplo 8

De la manera descrita en el ejemplo 1, pero con empleo de 2,04 g de n-isopropilurea (20 mmoles) como urea y 2,74 g de bromuro de butilo (20 mmoles) como agente de alquilación, se obtuvo la N-butil-N'-isopropilurea con un rendimiento del 58 %.

¹H-RMN (CDCl₃; 200 MHz; delta): 5,708 (t; 1H; butil-NH; J_{CH₂NH} = 5,5 Hz); 5,490 (d; 1H; isopropil-NH; J_{CHNH} = 7,9 Hz); 3,858 (dq; 1H; isopropil-CH; J_{CHNH} = 7,9 Hz; J_{CHCH₃} = 6,5 Hz); 3,135 (dse; 2H; butil-N-CH₂); J_{CH₂NH} = 5,5 Hz; J_{CH₂CH₂} = 6,7 Hz); 1,498-1,275 (m(tt y tq); 4H; butil-CH₂-CH₂); 1,122 (d; 6H; isopropil-CH₃; J_{CHCH₃} = 6,5 Hz); 0,906 (t; 3H; butil-CH₃); J_{CH₂CH₃} = 7,0 Hz) ppm.

Ejemplo 9

De la manera descrita en el ejemplo 1, pero con empleo de 2,46 g de 2-bromopropano (20 mmoles) como agente de alquilación se obtuvo la N-butil-N'-isopropilurea con un rendimiento del 35 % de la teoría.

El espectro $^1\text{H-RMN}$ coincide completamente con el del ejemplo 8.

Ejemplo 10

De la manera descrita en el ejemplo 1, pero con empleo de 2,74 g de bromuro de butilo (20 mmoles) como agente de alquilación se obtuvo la N,N'-dibutilurea con un rendimiento del 28 % de la teoría.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 200 MHz; δ): 5,914 (t; 2H; NH; $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = 5,9$ Hz); 3,135 (dt; 4H; N-CH₂: $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = 5,9$ Hz; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 6,7$ Hz); 1,497-1,315 (m(tt y tq); 8H; butil-CH₂-CH₂) 0,908 (t; 6H; CH₃); $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7,0$ Hz) ppm.

Ejemplo 11

De la manera descrita en el ejemplo 10, pero con empleo de 4,5 g de pellets de KOH (80 mmoles) y 0,55 g de carbonato de potasio (4 mmoles) como base y calentamiento al reflujo durante 12 horas, se obtuvo la N,N'-dibutilurea con un rendimiento del 75 % de la teoría.

El espectro $^1\text{H-RMN}$ coincide completamente con el del ejemplo 10.

Ejemplo 12

De la manera descrita en el ejemplo 1, pero con empleo de 1,85 g de cloruro de butilo (20 mmoles) como agente de alquilación y 4,5 g de pellets de KOH (80 mmoles) y 0,55 g de carbonato de potasio (4 mmoles) como base y calentamiento al reflujo durante 12 horas, se obtuvo la N,N'-dibutilurea con un rendimiento del 67 % de la teoría.

El espectro $^1\text{H-RMN}$ coincide completamente con el del ejemplo 10.

Ejemplo 13

De la manera descrita en el ejemplo 1, pero con empleo de 1,85 g de cloruro de butilo (20 mmoles) como agente de alquilación, se obtuvo la N,N'-dibutilurea con un rendimiento del 21 % de la teoría.

El espectro $^1\text{H-RMN}$ coincide completamente con el del ejemplo 10.

Ejemplo 14

De la manera descrita en el ejemplo 1, pero con empleo de 2,32 g de terc.-butilurea (20 mmoles) como urea y 2,74 g de bromuro de butilo (20 mmoles) como agente de alquilación, se obtuvo la N-butil-N'-terc.-butilurea con un rendimiento del 47 % de la teoría.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 200 MHz; δ): 5,421 (t; 1H; butil-NH; $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = 6,0$ Hz); 5,239 (s; 1H; terc.-butil-NH); 3,093 (dt; 2H; N-CH₂; $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = 6,0$ Hz; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 6,3$ Hz); 1,436-1,371 (m(tt y tq); 4H; butil-CH₂-CH₂); 1,311 (s; 9H; terc.butil-CH₃); 0,896 (t; 3H; butil-CH₃); $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 6,9$ Hz) ppm.

Ejemplo 15

De la manera descrita en el ejemplo 1, pero con empleo de 4,47 g de bromuro de decilo (20 mmoles) como agente de alquilación, se obtuvo la N-butil-N'-decilurea tras recristalización en dietiléter con un rendimiento del 96 % de la teoría.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 200 MHz; δ): 5,531 (t; 2H;

NH; $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = 5,1$ Hz); 3,161-3,072 (m(2dt); 4H; N-CH₂; $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = -5,1$ Hz); 1,522-1,256 (M; 20H; butil- y decil-CH₂); 0,941 (t; 3H; butil-CH₃; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3(B)} = 6,0$ Hz); 0,896 (t; 3H; decil-CH₃; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3(D)} = 6,6$ Hz) ppm.

Ejemplo 16

De la manera descrita en el ejemplo 15, pero con empleo de 3,54 g de cloruro de decilo (20 mmoles) como agente de alquilación, se obtuvo la N-butil-N'-decilurea con un rendimiento del 95 % de la teoría.

El espectro $^1\text{H-RMN}$ coincide completamente con el del ejemplo 15.

Ejemplo 17

De la manera descrita en el ejemplo 1, pero con empleo de 4,10 g de N-decilurea (20 mmoles) y 4,47 g de bromuro de decilo se obtuvo, tras recristalización en n-hexano, la N,N'-didecilurea con un rendimiento del 97 % de la teoría. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 200 MHz; δ): 4,524 (t; 2H, NH, $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = 6,0$ Hz); 3,139 (dt; 4H, N-CH₂; $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = 6,0$ Hz; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 6,8$ Hz); 1,481 (tt; 4H; N-CH₂-CH₂; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 6,8$ Hz); 1,259 (m; 32H; decil-CH₂); 0,880 (t; 6H; CH₃, $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 6,5$ Hz) ppm.

Ejemplo 18

De la manera descrita en el ejemplo 17, pero con empleo de 3,54 g de cloruro de decilo (20 mmoles) como agente de alquilación, se obtuvo la N,N'-didecilurea con un rendimiento del 95 % de la teoría.

El espectro $^1\text{H-RMN}$ coincide completamente con el del ejemplo 17.

Ejemplo 19

De la manera descrita en el ejemplo 1, pero con empleo de 2,28 g de pirrolidincarboxiamida (20 mmoles) como urea y 2,74 g de bromuro de butilo (20 mmoles) como agente de alquilación se obtuvo la N-oirrolidincarboxibutilamida con un rendimiento del 41 % de la teoría.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 200 MHz; δ): 4,390 (t; 1H; NH; $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = 5,8$ Hz); 3,340 (t; 4H; N-CH₂; $J_{12} = 6,7$ Hz); 3,222 (dt; 2H; HN-CH₂; $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = 5,8$; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 7,0$ Hz); 1,893 (tt; 4H; pirrolidin-CH₂-CH₂; $J_{12} = 6,7$ Hz; $J_{23} = 3,5$ Hz); 1,536-1,288 (m(dt y tq); 4H; butil-CH₂-CH₂); 0,921 (t; 3H; CH₃; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7,1$ Hz) ppm.

Ejemplo 20

De la manera descrita en el ejemplo 19, pero con empleo de 4,5 g de pellets de KOH (80 mmoles) y 0,55 g de carbonato de potasio (4 mmoles) como base y calentamiento durante 16 horas a reflujo se obtuvo la N-pirrolidincarboxibutilamida con un rendimiento del 70 % de la teoría.

El espectro $^1\text{H-RMN}$ coincide completamente con el del ejemplo 19.

Ejemplo 21

De la manera descrita en el ejemplo 1, pero con empleo de 2,60 g de morfolincarboxiamida (20 mmoles) como urea y 2,46 g de bromuro de propilo (20 mmoles) como agente de alquilación se obtuvo la N-morfolinocarboxipropilamida con un rendimiento del 60 % de la teoría.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 200 MHz; δ): 4,992 (t; 1H; $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = 5,8$ Hz); 3,634 (t; 4H; O-CH₂; $J = 5,0$ Hz); 3,308 (t; 4H; N-CH₂; $J = 5,0$ Hz); 3,132 (dt 2H; HN-CH₂; $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = 5,8$ Hz; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} =$

7,3 Hz); 1,476 (tq; 2H; HN-CH₂-CH₂; J_{CH₂CH₂} = 7,3 Hz; J_{CH₂CH₃} = 7,3 Hz); 0,870 (t; 3H; CH₃; J_{CH₂CH₃} = 7,3 Hz) ppm.

Ejemplo 22

De la manera descrita en el ejemplo 21, pero con empleo de 2,46 g de 2-bromopropano se obtuvo la N-morfolinocarboxiisopropilamida con un rendimiento del 26 % de la teoría.

¹H-RMN (CDCl₃; 200 MHz; delta): 4,555 (d; 1H; NH; J_{CHNH} = 6,7 Hz); 3,969 (dse; 1H; HN-CH; J_{CHNH} = 6,7 Hz, J_{CHCH₃} = 6,6 Hz); 3,675 (t; 4H, O-CH₂; J = 4,9 Hz); 3,328 (t; 4H; N-CH₂; J = 4,9 Hz); 1,153 (d; 6H; CH₃; J_{CHCH₃} = 6,6 Hz) ppm.

Ejemplo 23

De la manera descrita en el ejemplo 21, pero con empleo de 2,74 g de bromuro de butilo (20 mmoles) como agente de alquilación se obtuvo la N-morfolincarboxibutilamida con un rendimiento del 85 % de la teoría.

¹H-RMN (CDCl₃; 200 MHz; delta): 5,413 (t, 1H; NH; J_{CH₂NH} = 6,0 Hz); 3,664 (t; 4H; O-CH₂; J = 5,0 Hz); 3,360 (t; 4H; N-CH₂; J = 5,0 Hz); 3,190 (dt; 2H; HN-CH₂; J_{CH₂NH} = 6,0 Hz; J_{CH₂CH₂} = 6,7 Hz); 1,522-1,275 (m(tt y tq); 4H; butil-CH₂-CH₂); 0,917 (t; 3H; CH₃; J_{CH₂CH₃} = 6,7 Hz) ppm.

Ejemplo 24

De la manera descrita en el ejemplo 21, pero con empleo de 4,47 g de bromuro de decilo (20 mmoles) se obtuvo, tras recristalización en n-hexano, la morfolincarboxidecilamida con un rendimiento del 88 % de la teoría.

¹H-RMN (CDCl₃; 200 MHz; delta): 4,787 (t; 1H;

NH; J_{CH₂NH} = 5,6 Hz) 3,678 (t; 4H; O-CH₂; J = 5,0 Hz); 3,340 (t; 4H; N-CH₂; J = 5,0 Hz); 3,208 (dtr; 2H; HN-CH₂; J_{CH₂NH} = 5,6 Hz; J_{CH₂CH₂} = 7,2 Hz); 1,493 (tt; 2H; HN-CH₂-CH₂; J_{CH₂CH₂} = 7,2 Hz); 1,261 (m; 14H; decil-CH₂); 0,880 (t; 3H, CH₃, J_{CH₂CH₃} = 6,5 Hz) ppm.

Ejemplo 25

Se suspendieron 2,25 g de KOH pulverizado (40 mmoles) bajo argon, en 20 ml de dimetilsulfóxido seco. Al cabo de 10 minutos se agregaron, bajo fuerte agitación, 0,6 g de urea (10 mmoles) y 2,12 g de yoduro de hexilo (10 mmoles) y se agitó durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. Una vez concluida de la reacción se vertió la mezcla de la reacción en 150 ml de agua destilada y la suspensión formada se extrajo con cloruro de metileno y con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación.

En este caso se obtuvieron 0,33 g de N-hexilurea, es decir un 26 % de la teoría.

¹H-RMN (CDCl₃; 200 MHz; delta): 5,895 (t; 1H; NH; J_{CH₂NH} = 5,3 Hz); 5,359 (s; 2H, NH₂); 2,914 (dt; 2H; N-CH₂; J_{CH₂NH} = 5,3 Hz; J_{CH₂CH₂} = 6,4 Hz); 1,312-1,230 (m; 8H; hexil-CH₂); 0,846 (t; 3H; CH₃; J = 6,5 Hz) ppm.

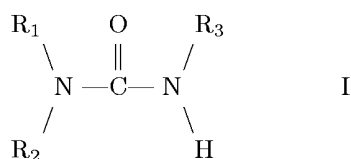
Ejemplo 26

De la forma descrita en el ejemplo 25, pero con empleo de 1,16 g de butilurea (10 mmoles) como urea y 1,37 g de bromuro de butilo (10 mmoles) como agente de alquilación, se obtuvo la N,N'-dibutilurea con un rendimiento del 22 de la teoría.

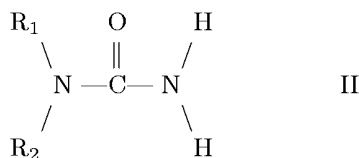
El espectro ¹H-RMN coincide completamente con el del ejemplo 10.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de ureas de la fórmula



en la que R₁ y R₂, independientemente entre si, significan hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclico, insubstituido o sustituido por grupos inertes bajo las condiciones de la reacción, un grupo aralquilo o R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico no aromático y R₃ significa un grupo alquilo insubstituido o sustituido por grupos inertes bajo las condiciones de la reacción, estando excluido el grupo butilo terciario, **caracterizado** porque, se N-alquila una urea de la fórmula



en la que R₁ y R₂ tienen el significado anteriormente indicado, en presencia de una base sólida y en presencia de un catalizador de transferencia de fases, en un diluyente, a temperaturas de 0 hasta 150°C, con un agente de alquilación de la fórmula



en la que R₃ tiene el significado anteriormente indicado y n significa los números 1 o 2, verificándose que, en el caso en que n signifique el número 1, X significa un halogenuro, un grupo de ácido sulfónico o de hidrogenosulfato y, en el caso en que n signifique el número 2, X significa un

grupo sulfato.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque se emplea una urea de la fórmula II, en la que R₁ y R₂, independientemente entre si, significan hidrógeno, un grupo alquilo insubstituido, de cadena lineal o de cadena ramificada, con 2 a 18 átomos de carbono o R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno significan un anillo de pirrolidina, de piperidina o de morfolina.

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado** porque como base se emplea un hidróxido de metal alcalino sólido con o sin adición de 2 a 20 % en moles de carbonato de metal alcalino sólido, referido al hidróxido de metal alcalino.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque se emplean, por mol de urea de la fórmula II, de 1,5 hasta 8 moles de base sólida.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque como catalizador de transferencia de fases se emplea una sal de amonio cuaternario.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque como diluyente se emplea un hidrocarburo aromático.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque se emplea dimetilsulfóxido como diluyente y como catalizador.

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque la reacción se lleva a cabo a la temperatura de reflujo del diluyente, en tanto en cuanto no se utilice como diluyente dimetilsulfóxido.

9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** porque se emplea un agente de alquilación de la fórmula III, en la que R₃ significa un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, insubstituido y X significa un cloruro, bromuro, un grupo 4-tolueno-sulfonato, metilsulfonato o un grupo sulfato.

10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque la urea de la fórmula II y el agente de alquilación de la fórmula III se emplean en cantidades equimolares.

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.