(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) N.° de publicación: **ES 2 069 942**

(51) Int. Cl.^{5}: C07C 273/18
C07D 295/20, C07C 275/28
C07C 275/30, C07C 275/34
C07C 275/40, C07D 295/215

(12) TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **92112894.8**
(86) Fecha de presentación : **01.08.92**
(87) Número de publicación de la solicitud: **0 531 689**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **17.03.93**

(54) Título: **Procedimiento para la obtención de fenilureas puras N,N'-asimétricamente substituidas.**

(30) Prioridad: **16.08.91 AT 1616/91**

(45) Fecha de la publicación de la mención BOPI: **16.05.95**

(45) Fecha de la publicación del folleto de patente: **16.05.95**

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

(72) Inventor/es: **Hackl, Kurt Alfred y**
Falk, Heinz

(74) Agente: **Gómez-Acebo 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 (art° 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Procedimiento para la obtención de fenilureas puras N,N' - asimétricamente substituidas.

Procedimiento para la obtención de fenilureas N,N' - asimétricamente substituidas puras.

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de fenilureas N,N' - asimétricamente substituidas puras a partir de fenilureas y aminas.

Las fenilureas N,N' - asimétricamente substituidas son biológicamente activas y se emplean, por ejemplo, como herbicidas. Un procedimiento para la obtención de fenilureas N,N' - asimétricamente substituidas a partir de alquilurea y amina en caso dado substituida se conoce por ejemplo por la DE - PS 1 064 051. En dicha publicación se ha descrito que la urea se hace reaccionar con una cantidad equivalente de una mono - o dialquilamina en solución acuosa y la alquilurea se calienta con una cantidad equimolar de una anilina hasta que cese el desprendimiento de amoníaco.

Según la DE - OS 36 02 657 pueden prepararse fenilureas N,N' - asimétricamente substituidas mediante reacción simultánea de urea con una anilina y una amina secundaria correspondiente en un disolvente exento de grupos hidroxilo. En SU - 178 367 se describe la obtención de N - p - clorofenil - N' - N' - dimetilurea mediante reacción de urea y triclorobenceno con un exceso de p - cloroanilina y a continuación introducción de un gran exceso de dimetilamina en la mezcla de la reacción a temperaturas de 175 hasta 202°C.

En la US - A - 2.673.877 se ha divulgado la reacción de una 3 - (clorofenil) - urea con dimetilamina en un diluyente inerte a temperaturas de 135 hasta 225°C.

La GB - A - 816.855 se refiere entre otras cosas a un procedimiento para la obtención de N - (4 - bromofenil) - N' - (4 - nitrofenil)urea mediante reacción de N - (4 - bromofenil)urea con p - nitroanilina en un disolvente inerte a temperaturas de aproximadamente 180°C. Se desprende de Chemical Abstracts, Volumen 110: 192451g un procedimiento para la obtención de N - (4 - isopropilfenil) - N',N' - dimetilurea mediante reacción de N - (4 - isopropil)urea con dimetilamina en cumol a temperaturas de 130 - 140°C.

Los productos que se forman según los procedimientos anteriormente indicados están impurificados sin embargo siempre por productos secundarios que son difícilmente eliminables. Esto no es sorprendente puesto que según Davis et al., J.Am.Chem.Soc. 44, 2595, 1922 se forma durante el calentamiento de urea con una amina ácido isocianúrico y en el calentamiento de una urea monosubstituida con una amina el correspondiente isocianato como producto intermedio, antes de que tenga lugar la reacción para dar la fenilurea N,N' - asimétricamente substituida. Puesto que el ácido isocianúrico y los isocianatos son muy reactivos y reaccionan de manera inespecífica, debe producirse ya por lo tanto desde el inicio de la reacción la formación de productos secundarios, por ejemplo derivados del biuret. Tales productos secundarios, que impurifican la fenilurea deseada, pueden separarse en general solo con grandes dificultades, en caso en que esto sea posible.

Se ha encontrado ahora inesperadamente que la reacción de fenilureas con una amina en un disolvente inerte a temperaturas de 100 hasta 200°C no discurre a través del producto intermedio constituido por el isocianato, que es el origen de la formación de diversos productos secundarios, sino que se produce directamente por substitución nucleófila. En tanto en cuanto la velocidad de la reacción, que está relacionada con la concentración de los productos de partida, no disminuya, por lo tanto mientras que la concentración de los productos de partida sea aún suficientemente grande, no se presenta en este caso ningún tipo de producto secundario. Hasta el instante en el que la mezcla de la reacción esté demasiado empobrecida en productos de partida, se encuentra en la mezcla de la reacción permanentemente tan solo productos de partida puros, producto final puro y el disolvente empleado.

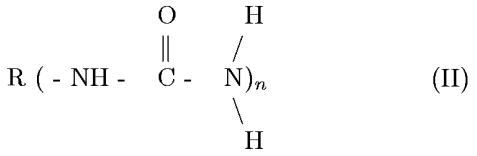
Así pues si se interrumpe la reacción de las fenilureas con una amina antes del empobrecimiento de la reacción en productos de partida, se obtendrá una mezcla de productos de partida puros y del producto final puro, que está prácticamente exenta de productos secundarios. Puesto que una fenilurea N,N' - asimétricamente substituida puede separarse muy fácilmente de los productos de partida, es decir de la fenilurea y de la amina, debido a su constitución química específica, se obtendrá de esta manera fenilurea N,N' - asimétricamente substituida muy pura. Los compuestos de partida sin reaccionar, que están presentes también en forma muy pura, se harán reaccionar de nuevo entre sí tras separación de la fenilurea N,NI - substituida formada, de manera que finalmente puede formarse prácticamente de manera cuantitativa fenilurea N,N' - asimétricamente substituida muy pura. Lo fundamental en este método consiste en que se hace reaccionar fenilurea con una amina y no una alquilurea con una anilina. La reacción de una alquilurea con una anilina discurre concretamente en general en primer lugar a temperatura más elevada que la reacción de fenilurea con una alquilamina y se forman desde un principio productos secundarios.

El objeto de la invención es por lo tanto un procedimiento para la obtención de fenilureas N,N' - asimétricamente substituidas puras de la fórmula

$$R\,(-NH-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-N\overset{\overset{\displaystyle R_1}{/}}{\underset{\underset{\displaystyle R_2}{\backslash}}{)}}_n \qquad (I)$$

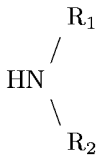
en la que R significa un grupo fenilo o fenileno insubstituido o substituido por grupos inertes bajo las condiciones de la reacción y R_1 y R_2 bien son iguales y significan respectivamente un grupo alquilo, o son diferentes, significando R_1 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y R_2 un grupo alquilo o fenilo o R_1 y R_2 forman junto con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, que no contiene ningún enlace insaturado, y n signi-

fica los números 1 o 2, mediante reacción de una fenilurea de la fórmula



(II)

en la que R y n tienen el significado anteriormente indicado, con una amina de la fórmula



(III)

en la que R_1 y R_2 tienen el significado anteriormente indicado,
en un disolvente inerte bajo las condiciones de la reacción a temperaturas de 100 hasta 200°C, caracterizado porque la reacción se interrumpe antes de que se formen productos secundarios, después de lo cual se separa de la mezcla de la reacción la fenilurea N,N' - asimétricamente substituida de la fórmula I y los compuestos de partida sin reaccionar de las fórmulas II y III se emplean en caso dado de nuevo en el procedimiento.

En la fórmula I R significa un grupo fenilo o fenileno insubstituido o substituido por grupos inertes bajo las condiciones de la reacción. Grupos inertes bajo las condiciones de la reacción son por ejemplo átomos de halógeno, grupos alquilo, grupos arilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi, grupos amino, que están substituidos por grupos inertes bajo las condiciones de la reacción tales como grupos alquilo o arilo, grupos nitro. Los grupos alquilo, arilo, alcoxi o ariloxi pueden estar substituidos por su parte por grupos inertes como los que se han indicado anteriormente. Por átomos de halógeno deben entenderse especialmente fluor, cloro o bromo, por grupos alquilo o alquiloxi deben entenderse grupos alquilo o alcoxi de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclicos.

De manera preferente R significa un grupo fenilo o fenileno insubstituido o substituido por halógeno, por grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, los grupos trifluormetilo, grupos alcoxi o dialquilamino, presentando los grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, de forma especialmente preferente de 1 a 3 átomos de carbono.

En este caso R_1 y R_2 son bien iguales y significan respectivamente un grupo alquilo, que está insubstituido o que está substituido por grupos inertes bajo las condiciones de la reacción tales como los que se han indicado anteriormente o R_1 y R_2 son diferentes y R_1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y R_2 significa un grupo alquilo o fenilo, pudiendo estar los grupos alquilo y/o los grupos fenilo insubstituidos o substituidos por grupos inertes bajo las condiciones de la reacción tales como los que se han indicado anteriormente, o R_1 y R_2 significan junto con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, que no contenga ningún enlace insaturado, que puede estar interrumpido por otros heteroátomos y que puede estar insubstituido o substituido por grupos inertes bajo las condiciones de la reacción tales como los que se han indicado anteriormente. Ejemplos de tales anillos heterocíclicos son por ejemplo el anillo de pirrolidina, de piperidina, de piperazina, de morfolina, de tiazolidina, de tiomorfolina. En este caso n significa los números 1 o 2. Por grupos alquilo deben entenderse en este caso grupos alquilo de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclicos, preferentemente de cadena lineal o de cadena ramificada.

Cuando R_1 y R_2 son iguales, R_1 y R_2 significan preferentemente grupos alquilo insubstituidos de cadena lineal con 1 a 18, de forma especialmente preferente con 1 a 12 átomos de carbono. Cuando R_1 y R_2 son diferentes, R_1 significa preferentemente un átomo de hidrógeno y R_2 significa un grupo alquilo de cadena lineal con 1 a 22 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado con 1 a 8, de forma especialmente preferente con 1 a 6 átomos de carbono o un grupo fenilo insubstituido o substituido por átomos de halógeno, grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcoxi - o dialquilamino, presentando los grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Cuando R_1 y R_2 forman junto con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, que no contiene ningún enlace insaturado, es especialmente preferente el anillo de pirrolidina, de piperidina o de morfolina.

Para la obtención de fenilureas N,N' - asimétricamente substituidas de la fórmula I, se deja reaccionar una fenilurea de la fórmula II con una amina de la fórmula III en un diluyente inerte bajo las condiciones de la reacción a temperaturas de 100 hasta 200°C.

Las fenilureas de la fórmula II pueden prepararse por ejemplo a partir de las anilinas correspondientemente substituidas mediante reacción con ácido isocianúrico, por ejemplo según la forma de proceder publicada en la EP 0 410 168. Las aminas de la fórmula III son conocidas o pueden obtenerse según métodos conocidos.

La fenilurea de la fórmula II se dispone en un diluyente inerte bajo las condiciones de la reacción y se combina con una amina de la fórmula III. La amina puede agregarse en este caso como tal, sólida, líquida o gaseosa o disuelta en un diluyente inerte. La amina de la fórmula III se emplea preferentemente en cantidad equivalente con respecto a la fenilurea de la fórmula II, pudiendo ser ventajoso sin embargo un exceso de uno u otro de los participantes en la reacción. Si se emplea una urea de la fórmula II, en la que n significa el número 2, se emplearán también preferentemente cantidades equivalentes, es decir que se empleará por mol de grupo amino libre un mol de amina de la fórmula III. Como diluyentes entran en consideración diluyentes inertes bajo las condiciones de la reacción con un punto de ebullición situado por encima de 100°C. Ejemplos de tales diluyentes son hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, preferentemente hidrocarburos aromáticos, de forma especialmente preferente tolueno o xileno.

La mezcla de la reacción se calienta ventajosamente bajo viva agitación en caso dado bajo presión a temperaturas de 100 hasta 200°C, pre-

ferentemente de 110 hasta 160°C, de forma especialmente preferente a la temperatura de reflujo del diluyente inerte empleado. Cuando la reacción se lleve a cabo bajo presión, será preferente la realización en un autoclave bajo presión autógena.

En este caso se forma la urea de la fórmula I y por mol de urea formada 1 mol de amoníaco, sin que se formen todavía productos secundarios de cualquier tipo. En la mezcla de la reacción están presentes desde el inicio de la reacción tan solo producto final puro junto a productos de partida puros, el disolvente empleado y en caso dado amoníaco. Solamente a partir de aquel instante en el que la reacción esté demasiado empobrecida en productos de partida, se formarán productos secundarios. Este instante depende del tipo de disolvente, de la temperatura de la reacción, así como de la concentración inicial, de la proporción molar y de la naturaleza química de los correspondientes compuestos de partida y puede determinarse fácilmente para cada reacción según la invención deseada por medio de un ensayo previo, que se sigue analíticamente, por ejemplo por cromatografía, especialmente por cromatografía gaseosa. La reacción según la invención se llevará a cabo a continuación como en el ensayo previo y se interrumpirá poco antes de alcanzarse el instante, determinado en el ensayo previo, a partir del cual se forman los productos secundarios.

Mediante la interrupción prematura, arbitraria de la reacción no se forman en el desarrollo del procedimiento prácticamente productos secundarios.

El amoníaco formado en el desarrollo de la reacción se separará a modo de gas bien en continuo o, cuando se lleve a cabo la reacción bajo presión, se eliminará tras el final de la reacción. El amoníaco puede ser recogido y enviarse a una aplicación usual.

Para el estudio del mecanismo de la reacción se calentó 4 - metoxifenilurea en tolueno a ebullición. En este caso no se formó, como era de esperar, el 4 - metoxifenilisocianato, sino que quedó completamente invariable la 4 - metoxifenilurea. En el calentamiento de 4 - metoxifenilurea en tolueno a ebullición con adición de un equivalente de dioctilamina se formó, al cabo de 1 hora, la N,N - dioctil - N' - 4 - metoxifenilurea con un rendimiento del 60 %, sin que se presentase ningún producto secundario, especialmente ningún isocianato o ningún producto secundario procedente del mismo. La demostración de que la reacción no transcurre a través del isocianato se produjo con ayuda de la espectroscopía ^{1}H - RMN o bien ^{13}C - RMN.

Para la determinación del orden de la reacción se llevaron a cabo ensayos cinéticos en la reacción de fenilurea con dioctilamina en tolueno a ebullición. Se tomaron muestras de la mezcla de la reacción a intervalos de tiempo determinados, el disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se recogió en $CDCl_3$ y se sometió a digestión. Puesto que la fenilurea es prácticamente insoluble en cloroformo deuterado, sin embargo son perfectamente solubles la dioctilamina y la N - fenil - N',N' - dioc - tilurea, pudo determinarse en el extracto de $CDCl_3$ por medio de espectroscopía ^{1}H - RMN directamente la correspondiente proporción molar de la dioctilamina y de la N - fe - nil - N',N' - dioctilurea mediante integración de las señales de los protones N - CH_2 (dioctilamina 2,57 ppm, N - fenil - N',N' - dioctilurea 3,28 ppm) y por lo tanto la cuantía de la conversión.

La evaluación del ensayo cinético según A. A. Frost y R.G. Pearson, "Kinetik und Mechanismus homogener Reaktionen" Verlag Chemie, Weinheim, 1984, mostró que la velocidad de la reacción depende tanto de la concentración de la dioctilamina como de la de la fenilurea y que los resultados de la medición pueden correlacionarse perfectamente con un mecanismo de reacción de segundo orden. Igualmente todas las demás observaciones indican una substitución nucleófila directa (reacción bimolecular), habiéndose encontrado que existe la relación siguiente:

$$\frac{d\ (\text{N'-Fenil-N,N-dioctilurea})}{dt} = k_2 \cdot (\text{Fenilurea}) \cdot (\text{Dioctilamina}).$$

donde k_2 en este caso tiene un valor aproximado de 0,3 l $Mol^{-1}.seg^{-1}$. La fórmula es válida para concentraciones de aproximadamente 0,1 hasta 0,2 moles por litro. La reacción transcurre por lo tanto como una reacción de segundo orden.

La interrupción de la reacción se llevó a cabo mediante detención del calentamiento y en caso dado mediante refrigeración de la mezcla de la reacción. Una vez interrumpida la reacción se separa, en caso dado tras la expulsión del amoníaco presente todavía, la urea N,N' - asimetricamente substituida formada de los compuestos de partida sin reaccionar de las fórmulas II y III.

En muchos casos es suficiente para ello enfriar la mezcla de la reacción. En este caso precipita en concreto frecuentemente la fenilurea de la fórmula II, mientras que la urea N,N' - asimétricamente substituida y la amina de la fórmula III permanecen en disolución. Tras la separación por filtración de la urea de la fórmula II puede eliminarse la amina de la fórmula III a continuación por extracción o destilación, obteniéndose en forma pura la urea N,N' - asimétricamente substituida de la fórmula I.

La mezcla de la reacción puede separarse sin embargo también por extracción. La N - fenil - N' - alquil - y la N - fenil - N' - dialquilurea son sin embargo solubles por ejemplo en cloroformo a partir de una longitud de cadena de los grupos alquilo de 3 átomos de carbono, mientras que las N - fenil - ureas son difícilmente solubles. La N - fenil - N' - fenilurea, puede separarse de la fenilurea por regla general mediante extracción con agua. Además puede separarse la mezcla de la reacción también con ayuda de métodos cromatográficos, por ejemplo mediante cromatografía en columna o en caso dado mediante métodos cristalográficos, por ejemplo cristalización fraccionada.

La reacción puede llevarse a cabo de manera discontinua o continua.

Puesto que en el desarrollo de la conducción de la reacción según la invención no se forma ningún tipo de producto secundario, se obtendrá en forma muy pura la urea N,N' - asimétricamente substituida. Los productos de partida de las

fórmulas II y III, que permanecen en forma muy pura en la mezcla de la reacción se emplearán de nuevo en la reacción según la invención tras la separación del producto de la mezcla de la reacción.

En la forma descrita de la conducción de la reacción pueden prepararse fenilureas N,N' - asimétricamente substituidas sin productos secundarios y por lo tanto muy puras y de manera prácticamente cuantitativa. El procedimiento representa por lo tanto un enriquecimiento de la técnica.

Ejemplo 1.

Se calientan 1,36 g de fenilurea (10 mmoles) y 2,41 g de dioctilamina (10 mmoles) bajo viva agitación, en 50 ml de xileno a reflujo. Al cabo de 30 minutos se había alcanzado una conversión del 70 % y al cabo de 60 minutos una conversión del 83 % sin que se hubiesen formado productos secundarios. El amoníaco formado en el transcurso de la reacción se eliminó en forma gaseosa.

Al cabo de 60 minutos se interrumpió la reacción y el disolvente se eliminó por evaporación. El residuo se recogió en cloroformo y se separó por filtración la fenilurea insoluble. Se eliminó por evaporación el cloroformo del filtrado y la dioctilamina sin reaccionar se eliminó mediante destilación en alto vacío.

En este caso se obtuvieron 3,00 g de N - fenil - N', N' - dioctilurea, es decir un 83 % de la teoría con una pureza prácticamente del 100 %.

^1H - RMN (200 MHz; $CDCl_3$; TMS): 7,378 (m; 2H; fenil - 2 y 6; J_{orto23}=8,4 Hz; J_{meta} = 1,3 Hz); 7,264 (m; 2H; fenil - 3 y 5; J_{orto23}=8,4 Hz; J_{orto34} = 7,2 Hz); 7,002 (m; 1H, fenil - 4; J_{meta} = 1,3 Hz; J_{orto34} = 7,2 Hz); 6,294 (s; 1H, NH); 3,274 (t; 4H; octil - 1; J_{CH2CH2} = 7,4 HZ); 1,605 (tt, 4H;octil - 2; J_{CH2CH2} = 7,4 Hz); 1,294 (m; 20H; octil - 3 - 7; J_{CH2CH2} = 6,3 Hz); 0,882 (t; 6H, octil - 8; J_{CH2CH2} = 6,3 Hz) ppm.

Además se recuperaron 0,23 g de fenilurea, es decir un 17 % en moles de la cantidad empleada y 0,41 g de dioctilamina, es decir 17 % en moles de la cantidad empleada.

Ejemplos 1a - 1d.

Se calentaron fenilurea y dioctilamina bajo diversas condiciones bajo viva agitación en xileno. Al cabo de tiempos de reacción determinados se tomaron muestras de la mezcla, el disolvente de la muestra correspondiente se eliminó por evaporación a 65°C en vacío y el residuo se recogió en $CDCl_3$, en el que la fenilurea es prácticamente insoluble mientras que la N - fenil - N',N' - dioctilurea y la dioctilamina por el contrario son completamente solubles. La fenilurea precipitada se separo por filtración y se realizó un espectro ^1H - RMN del filtrado. Mediante integración de las señales de los protones - N - CH_2 - de la dioctilamina (2,75 ppm) y de la N - fenil - N',N' - dioctilurea formada (3,28 ppm), se determinó la correspondiente proporción molar de la dioctilamina con respecto a la N - fenil - N',N' - dioctilurea formada, a partir de la cual se dedujo la cuantía de la conversión.

En el ejemplo 1a se midió la conversión (U) a diferentes concentraciones iniciales de los reactivos fenilurea (A) y dioctilamina (B) en el disolvente, verificándose las mediciones respectivamente al cabo de 15 minutos. En este caso se obtuvieron los valores indicados en la tabla 1a.

TABLA 1a.

A (Mol/l)	B (Mol/l)	U al cabo de 15 minutos (%)
0,1	0,1	41,5
0,2	0,2	44,6
1,0	1,0	56,0

En el ejemplo 1b se midió U a diversas proporciones molares de empleo de los reactivos A y B, llevándose a cabo las mediciones respectivamente al cabo de 15 minutos. Los resultados se han descrito en la tabla 1b.

TABLA 1b

A (Mol/l)	B (Mol/l)	A:B	U al cabo de 15 minutos (%)
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

En el ejemplo 1c se midió U con las mismas concentraciones iniciales de los reactivos A y B al cabo de diversos tiempos de reacción (t). En este caso se midieron los valores descritos en la tabla 1c.

TABLA 1c.

A (Mol/l)	B (Mol/l)	t (minutos)	U (%)
0,1	0,1	5	12,9
0,1	0,1	10	28,1
0,1	0,1	15	41,5
0,1	0,1	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

En el ejemplo 1d se midió U a dos temperaturas de reacción diferentes (T) al cabo de tiempos de reacción diferentes (t), siendo la concentración inicial de los reactivos del disolvente respectivamente de 0,2 moles/litro. En este caso se midieron los valores descritos en la tabla 1d:

t (minutos)	T (°C)	conversión (%)
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

Ejemplo 2.

Se llevó a cabo como se ha descrito en el ejemplo 1, pero con empleo de 4 - metoxifenilurea en lugar de fenilurea con lo que se obtuvo la N - (4 - metoxifenil) - N',N' - dioctilurea. La conversión al cabo de 30 minutos fué de aproximadamente el 60 %.

^1H - *RMN (200 MHz; DMSO; TMS)*: 7,944 (s; 1H; NH); 7,305 y 6,780 (m; cada uno 2 H; metoxifenil - 2,3,5 y 6; J_{orto}=O,9 Hz); 3,681 (s; 3H; metoxi - CH_3); 3,223 (t; 4H; octil - 1; J_{CH2CH2} = 7,2 Hz); 1,462 (m; 4H; octil - 2; J_{CH2CH2} = 7,2 HZ); 1,236 (m, 20H, octil - 3,7; J_{CH2CH2}=6,4 Hz); 0,838 (t; 6H; octil - 8; J_{CH2CH2} = 6,4 Hz) ppm.

Ejemplo 3.

Se llevó a cabo como en el ejemplo 1, pero con empleo de dietilamina en lugar de dioctilamina y de 4 - clorofenilurea en lugar de fenilurea con lo que se obtuvo la N - (4 - clorofenil) - N',N' - dietilurea.

^1H - *RMN (200 MHz; $CDCl_3$; TMS)*: 7,336 y 7,198 (m; cada uno 2H; fenil - 2,3,5 y 6; J_{orto} = 9,0 Hz); 6,473 (s; 1H, NH); 3,344 (q; 4H; etil - 1; J_{CH2CH3} = 7,0 Hz); 1,191 (t; 6H; etil - 2; J_{CH2CH3} = 7,0 Hz) ppm.

Ejemplo 4.

Se llevó a cabo como el ejemplo 1 pero con empleo de 4 - clorofenilurea en lugar de fenilurea, con lo que se obtuvo la N - (4 - clorofenil) - N',N' - dioctiurea. La conversión al cabo de 30 minutos fué de aproximadamente el 20 %.

^1H - *RMN (200 MHz; DMSO; TMS)*: 8,231 (s; 1H, NH) 7,477 y 7,235 (m; cada uno 2H; clorofenil - 2,3,5 y 6; J_{orto} = 8,9 Hz); 3,244 (t; 4H; octil - 1; J_{CH2CH2} = 7,2 Hz); 1,459 (m; 4H; octil - 2; J_{CH2CH2} = 7,2 Hz); 1,226 (m; 20H; octil - 3,7; J_{CH2CH3} = 6,4 Hz); 0,830 (t; 6H, octil - 8; J_{CH2CH3} = 6,4 Hz) ppm.

Ejemplo 5.

Se calentaron bajo viva agitación y a reflujo 1,36 g de fenilurea (10 mmoles) y 0,73 g de terc. - butilamina (10 mmoles) en 50 ml de xileno. El amoníaco formado en este caso se eliminó en forma gaseosa. Al cabo de 30 minutos se había alcanzado una conversión de aproximadamente 50 %, sin que se hubiesen formado productos secundarios y la reacción se interrumpió, el disolvente y la terc. - butilamina sin reaccionar se eliminaron por evaporación en vacío y el residuo se recogió en cloroformo. En este caso se disolvió la N - fenil - N' - terc. - butilurea formada mientras que la fenilurea sin reaccionar precipitó y se separó por filtración. La solución de cloroformo se concentró por evaporación y el residuo se recristalizó en etanol para eliminar la terc. - butilurea que no había sido eliminada por evaporación.

En este caso se obtuvieron 0,90 g de N - fenil - N' - terc. - butilurea, es decir un 47 % de la teoría, con una pureza prácticamente del 100 %.

^1H - *RMN (200 MHz; DMSO; TMS)*: 8,205 (s; 1H; fenil - NH); 7,343 (m; 2H; fenil - 2 y 6; J_{orto23} = 8,0 Hz; J_{meta}=1,1 Hz); 7,185 (m; 2H; fenil - 3 y 5; J_{orto23} = 8,0 Hz; J_{orto34} = 7,3 Hz); 6,847 (m; 1H; fenil - 4; J_{meta} 1,1 Hz; J_{orto34} = 7,3 Hz); 5,965 (s; 1H; terc. - butil - NH); 1,280 (s; 9H, terc. - butil - CH_3) ppm.

Además se recuperaron 0,38 g de terc. - butilamina, es decir un 52 % en moles de la cantidad empleada y 0,72 g de fenilurea, es decir un 53 % en moles de la cantidad empleada.

Ejemplo 6.

Se llevó a cabo como en el ejemplo 1, pero con empleo de octadecilamina en lugar de dioctilamina, con lo que se obtuvo la N - fenil - N' - octadecilurea.

^1H - *RMN (200 MHz; piridina - d5; TMS)*: 9,259 (s; 1H; fenil - NH); 7,913 (m; 2H; fenil - 2 y 6; J_{orto23}= 7 y 5 Hz; J_{meta} = 1,1 Hz); 7,328 (m, 2H; fenil - 3 y 5; J_{orto23}= 7,5 Hz; J_{orto34}=7,3 Hz); 7,000 (m; 1H; fenil - 4; J_{meta}=1,1 Hz; J_{orto34} = 7,3 Hz); 6,564 (t; 1H; octidecil - NH; J_{CH2NH} = 6,0 Hz); 3,466 (dt; 2H, octidecil - 1; J_{CH2NH} = 6,0 Hz; J_{CH2CH2}= 6,9 Hz); 1,557 (tt; 2H; octidecil - 2; J_{CH2NH} = 6,9 Hz) 1,274 (m; 30H; octadecil - 3 - 17; J_{CH2CH3} = 6,1 HZ); 0,873 (t; 3H; octadecil - 18; J_{CH2CH3} = 6,1 Hz) ppm.

Ejemplo 7.

Se llevó a cabo como en el ejemplo 5, pero con empleo de 4 - metoxifenilurea en lugar de fenilurea y de etilamina, que se introdujo por borboteo, en lugar de terc. - butilamina, con lo que se obtuvo la N - (4 - metoxifenil) - N' - etilurea.

^1H - *RMN (200 MHz; $CDCl_3$; TMS)*: 7,646 (s; 1H; fenil - NH); 7,108 y 6,732 (m; cada uno 2H; fenil - 2,3,5 y 6; J_{orto}= 8,9 Hz); 5,807 (t; 1H; etil - NH; J_{CH2NH} = 5,1 Hz); 3,710 (s; 3H; metoxi - CH3); 3,150 (dq; 2H; etil - 1; J_{CH2NH}= 5,1 Hz; J_{CH2CH3} = 7,2 Hz) 1,029 (t; 3H; etil - 2; J_{CH2CH3}= 7,2 Hz) ppm.

Ejemplo 8.

Se llevó a cabo como en el ejemplo 5, pero con empleo de (4 - N,N - dimetilamino)fenilurea en lugar de fenilurea y de propilamina en lugar de terc. - butilamina, con lo que se obtuvo la N - (4 - (N,N - dimetilamino) - fenil) - N' - propilurea.

^1H - *RMN (200 MHz; $CDCl_3$ TMS)*: 7,251 (s; 1H; fenil - NH) 7,105 (m; 2H, fenil - 2 y 6; J_{orto} = 8,9 Hz); 6,627 (m; 2H; fenil - 3 y 5; J_{orto} 8,9 Hz); 5,566 (t; 1H; propil - NH; J_{CH2NH} = 5,6 Hz); 3,082 (dt; 2H; propil - 1; J_{CH2NH} = 5,6 Hz; J_{CH2CH2} = 7,2 Hz); 2,864 (s; 6H; dimetilamino - CH_3); 1,420 (tq; 2H; propil - 2; J_{CH2CH2} = J_{CH2CH3} = 7,2 Hz); 0,836 (t; 3H; propil - 3; J_{CH2CH3} = 7,2 Hz) ppm.

Ejemplo 9.

Se llevó a cabo como en el ejemplo 8, pero con empleo de iso - propilamina en lugar de propilamina, con lo que se obtuvo la N - (4 - (N,N - dimetilamino) - fenil) - N' - isopropilurea.

^1H - *RMN (200 MHz; DMSO; TMS)*: 7,890 (s; 1H; fenil - NH); 7,170 (m; 2H; fenil - 2 y 6; J_{orto} = 9,0 Hz); 6,632 (m; 2H, fenil - 3 y 5; J_{orto} = 9,0 Hz); 5,780 (d; 1H; isopropil - NH; J_{CHNH} = 7,6 Hz); 3,728 (dse; 1H; isopropil - CH; J_{CHNH} = 7,6 Hz; J_{CHCH3} = 6,5 Hz); 2,780 (s, 6H, dimetilamino - CH_3); 1,065 (d; 6H; isopro - pil - CH_3; J_{CHCH3} = 6,5 Hz) ppm.

Ejemplo 10.

Se disolvieron 1,36 g de fenilurea (10 mmoles) y 2,241 g de 2,6 - diisopropilanilina (14 moles) en 50 ml de xileno y se calentaron al reflujo. El amoníaco formado en este caso se eliminó en forma gaseosa. Al cabo de 30 minutos se había alcanzado una conversión del 13 %, sin que hubiesen formado productos secundarios.

La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, con lo que precipitó la fenilurea sin reaccionar. Tras la separación por filtración se eliminó por evaporación el disolvente y el residuo se recristalizó en cloroformo.

En este caso se obtuvieron 0,38 g de N - fenil - N' - ((2,6 - diisopropil)fenil) - urea, lo que corresponde a un 13 % de la teoría, con una pureza prácticamente del 100 %.

^1H - *RMN (200 MHz; DMSO; TMS)*: 8,757 (s; 1H; fenil - NH); 8,318 (s; 1H; DIPP - NH); 7,467 (m; 2H; fenil - 2 y 6; $J_{fenil-orto23}$ = 7,6 Hz; $J_{fenil-meta}$ = 1,0 Hz); 7,243 (m; 2H; fenil - 3 y 5; $J_{fenil-orto34}$ = 7,3 Hz; $J_{fenil-orto23}$ = 7,6 Hz); 6,914 (m; 1H; fenil - 14; $J_{fenil-orto34}$ = 7,3 Hz; $J_{fenil-meta}$ = 1,0 Hz); 7,280 (m; 1H; DIPP - 4; $J_{DIPP-orto-34}$ = 6,8 Hz); 7,166 (m; 2H; DIPP - 3 y 5; $J_{Dipp-orto-34}$ = 6,8 Hz); 3,209 (se; 2H; isopropil - CH; J_{CHCH3} = 6,9 Hz); 1,165 (d; 12H; isopropil - CH_3; $JCHCH_3$ = 6,9 Hz) ppm.

Además se recuperaron 1,15 g de fenilurea sin reaccionar, lo que corresponde a un 85 % de la cantidad empleada y 2,00 g de 2,6 - diisopropilanilina, lo que corresponde al 83 % de la cantidad empleada.

Ejemplo 11.

Se llevó a cabo como en el ejemplo 10, pero con empleo de (4 - metoxifenil) - urea en lugar de fenilurea y de N,N - dimetil - 1,4 - fenildiamina en lugar de 2,6 - diisopropilanilina, con lo que se obtuvo la N - (4 - metoxifenil) - N, - (4 - (N,N - dimetilamino)fenil)urea.

^1H - *RMN (200 MHz; DMSO, TMS)*: 8,323 y 8,205 (2s; cada uno, 1H, NH); 7,262 (m; 2H; DMAP - 2 y 6; $J_{DMPA-orto}$ = 9,0 Hz); 7,352 y 6,852 (2m; cada uno 2H; metoxifenil - H; $J_{MP-orto}$= 9,0 Hz); 6,688 (m; 2H; DMAP - 3 y 5; $J_{DMPA-orto}$ = 9,0 Hz); 3,706 (s; 3H, metoxi - CH_3); 2,819 (s; 6H; dimetilamino - CH_3) ppm.

Ejemplo 12.

Se llevó a cabo como en el ejemplo 10, pero con empleo de (N,N - dimetil - 1,4) - fenilurea en lugar de fenilurea y de 4 - clorofenilamina en lugar de 2,6 - diisopropilamina con lo que se obtuvo la N - (4 - (N,N - dimetilamino)fenil) - N' - (4 - clorofenil)urea.

^1H - *RMN (200 MHz; DMSO; TMS)*: 8,667 (s; 1H; clorofenil - NH); 8,323 (s; 1H; DMAP - NH); 7,479 y 7,255 (2m; cada uno 2H; clorofenil - 2,3,5 y 6; $J_{CP-orto}$ = 8,9 Hz); 7,297 (m; 2H; DMAP - 2 y 6; $J_{DMAP-orto}$ = 9,0 Hz); 6,679 (m; 2H, DMAP - 3 y 5; $J_{DMAP-orto}$ = 9,0 Hz); 2,809 (s; 6H; dimetilamino - CH_3)ppm.

Ejemplo 13.

Se disolvieron 1,36 g de fenilurea (10 mmoles) y 0,71 g de pirrolidina (10 mmoles) en 50 ml de xileno y se calentaron a reflujo bajo viva agitación. El amoníaco formado en este caso se eliminó en forma gaseosa. Al cabo de 30 minutos no se había formado todavía ningún producto secundario (controles por ^1H - RMN y ^{13}C - RMN) y se alcanzó una conversión del 40 %.

El disolvente y la amina se eliminaron a continuación por evaporación en vacío y el residuo se agitó perfectamente con cloroformo. En este caso se disolvió la N - pirrolidincarboxianilida formada, mientras que precipitó la fenilurea. Tras la separación por filtración se eliminó por destilación en vacío el disolvente.

En este caso se obtuvieron 1,1 g de N - pirrolidin - carboxianilida, es decir un 58 % de la teoría con una pureza prácticamente del 100 %.

^1H - *RMN (200 MHz; $CDCl_3$; TMS)*: 7,414 (m; 2H; fenil - 2 y 6; J_{orto} = 8,1 Hz; J_{meta} = 1,2 Hz); 7,223 (m; 2H; fenil - 3 y 5; J_{orto23} = 8,1 Hz; J_{orto34} = 7,5 Hz); 6,969 (m; 1H; fenil - 4; J_{meta} = 1,2 Hz; J_{orto34} = 7,5 Hz) 6,543 (s; 1H, NH); 3,380 (t; 4H pirrolidin - 2 y 5; J_{Pir23} = 6,7 Hz); 1,860 (tt; 4H; pirrolidin - 3 y 4; J_{Pir23}= 6,7 Hz) ppm.

Además se recuperaron 0,30 g de pirrolidina sin reaccionar, es decir un 42 % en moles de la cantidad empleada y 0,57 g de la fenilurea sin reaccionar, es decir un 42 % en moles de la cantidad empleada.

Ejemplo 14.

Se llevó a cabo como en el ejemplo 13, pero con empleo de morfolina en lugar de pirrolidina, con lo que se obtuvo la N - morfolincarboxi - 4 - anilida. La conversión al cabo de 30 minutos fué aproximadamente del 85 %.

^1H - *RMN (200 MHz; $CDCl_3$; TMS)*: 7,342 - 71,94 (m; 4H; fenil 2, 3, 5 y 6; J_{orto34} = 8,2 Hz; J_{orto23} = 7,3 Hz); 7,072 (s, 1H, NH); 7,062 - 6,984 (m; 1H; fenil - 4; J_{orto34} = 8,2 Hz); 3,585 (t; 2H, morfolin - CH_2 - O; J_{CH2CH2} = 4,7 Hz); 3,366 (t; 2H, morfolin - CH_2 - N; J_{CH2CH2} = 4,7 Hz) ppm.

Ejemplo 15.

Se agregaron a una solución de 2,4 - toluenodiurea en xileno, por mol de 2,4 - toluenodiurea, 2 moles de etilamina y la solución se calentó a reflujo bajo viva agitación. El amoníaco formado en el transcurso de la reacción se eliminó en forma gaseosa. Al cabo de 30 minutos no se había formado todavía productos secundarios (controles por (^1H - RMN y ^{13}C - RMN)). El disolvente y la amina se eliminaron por destilación a continuación en vacío.

En este caso se obtuvo el 2,4 - bis - (dietilaminocarbamoil) - tolueno.

^{1} - *RMN (300 MHz; $CDCl_3$; TMS)*: 7,605 (d; 1H; fenil - 3; J_{meta} = 2,2 Hz); 7,389 (dd; 1H; fenil - 5; J_{meta} = 2,2 Hz; J_{orto} = 8,2 Hz); 7,032 (d; 1H; fenil - 6; J_{orto} = 8,2 Hz); 6,371 y 6,187 (2s; cada uno 1H; NH); 3,409 - 3,292 (2q; cada uno 4H; etil - 1; J_{CH2CH3} = 7,2 HZ); 2,175 (s; 3H; tolueno - CH_3); 1,254 - 1,157 (2t; cada uno 6H; etil - 2; J_{CH2CH3} = 7,2 Hz) ppm.

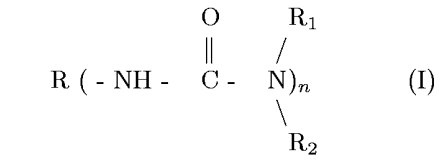
Además se detectaron en la mezcla de la reacción tolueno - 2,4 - diurea, N,N - dietil - toluilen - 2,4 - diurea y etilamina pero ningún producto secundario.

Ejemplo 16.

Se llevó a cabo como en el ejemplo 15, pero en el autoclave bajo presión autógena a 140°C. En este caso se determinaron en la mezcla de la reacción además del amoníaco formado el 2,4 - bis - (dietilaminocarbamoil) - tolueno, la N,N - dietil - toluilen - 2,4 - diurea, la 2,4 - toluenodiurea y la etilamina pero en ningún caso productos secundarios.

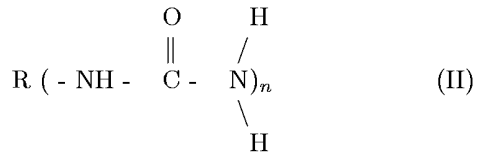
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de fenilureas N,N' - asimétricamente substituidas puras de la fórmula



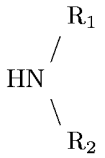
(I)

en la que R significa un grupo fenilo o fenileno insubstituido o substituido por grupos inertes bajo las condiciones de la reacción y R_1 y R_2 bien son iguales y significan respectivamente un grupo alquilo o son diferentes, representando R_1 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y R_2 un grupo alquilo o fenilo o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico, que no contiene ningún enlace insaturado, y n significa los números 1 o 2, mediante reacción de una fenilurea de la fórmula



(II)

en la que R y n tienen el significado anteriormente indicado con una amina de la fórmula



(III)

en la que R_1 y R_2 tienen el significado anteriormente indicado,
en un diluyente inerte bajo las condiciones de la reacción a temperaturas de 100 hasta 200°C, **caracterizado** porque la reacción se interrumpe antes de que se hayan formado productos secundarios, después de lo cual se separa de la mezcla de la reacción la fenilurea N,N' - asimétricamente substituida de la fórmula I y se emplean en caso dado de nuevo en el procedimiento los compuestos de partida de las fórmulas II y III sin reaccionar.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque se emplea una urea de la fórmula II en la que R significa un grupo fenilo insubstituido o substituido por átomos de halógeno, grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o grupos dialquilamino, presentando los grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado** porque se emplea una amina de la fórmula III en la que R_1 y R_2 son iguales y significan respectivamente un grupo alquilo con 1 a 18 átomos de carbono.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado** porque se emplea una amina de la fórmula III en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno y R_2 significa un grupo alquilo con 1 a 22 átomos de carbono o un grupo fenilo insubstituido o substituido por halógeno o grupos dialquilamino, presentando los grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado** porque se emplea una amina de la fórmula general III en la que R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico, que no contiene ningún enlace insaturado, con 5 o 6 átomos de carbono, que puede estar interrumpido por oxígeno, azufre o nitrógeno.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque la urea de la fórmula II y la amina de la fórmula III se emplean en cantidades equivalentes.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque la reacción se lleva a cabo a la temperatura de reflujo del diluyente inerte empleado.

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque el amoníaco formado durante la reacción se elimina en forma gaseosa.

9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** porque como diluyente inerte se emplea un hidrocarburo aromático.

10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque se determina en un ensayo previo el instante a partir del cual se presentan productos secundarios.

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 incluída en la mencionada reserva.