

256786 4 MAR



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

256786

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE N-ARILSULFONIL-N'-ALKIL-UREAS", a favor de la firma suiza CILAG-CHEMIE Aktiengesellschaft, domiciliada en Schaffhausen, "Hochstrasse, 209", - Suiza.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de N-Aril sulfonil-N'-alkil-ureas. En ellas el alquilo contiene de 2 a 8 átomos de carbono.

Tales ureas son conocidas ya desde hace algún tiempo

5. (compárense la memoria de patente británica Nº 808.073, 808.072, 808.071, la patente austriaca Nº 196.413, y la patentes suizas Números 331.999-332.007).

10. Según estas memorias de patentes es conocido también el preparar tales N-aril sulfonil-N'-alkil-ureas mediante transposición de N-aril-sulfonil-ureas con alquilaminas (compárense por ejemplo la patente suiza 332,005).

15. La comprobación posterior de los ejemplos en la memoria de patente suiza 332.005 a base del tipo de la N-p-tosil-N-n-butilurea da, al operar sin diluentes, un rendimiento de un 2,5% y al operar con o-diclorobenceno como diluyente, un

24 MA



256786

rendimiento de un 5%.

- Es comprensible que tales rendimientos hacen imposible una aplicación técnica de este proceso. Por esta razón se propuso anteriormente transformar las N-aril-sulfonil-N'-acil-ureas en sus sales con aminas y calentar las sales obtenidas a temperaturas por encima de los 100°C. (compárense la patente austriaca 195.436 y la patente de la República Federal Alemana 1.043,318). Con este procedimiento ya se puede lograr mejores rendimientos, pero tiene la desventaja de que supone una fase mas que el procedimiento de reamidación sencillo.

- Ahora bien, se ha encontrado sorprendentemente que se puede obtener N-aril-sulfonil-N'-alkil-ureas de manera sencillísima y con muy buenos rendimientos, llevando a cabo la transposición de una aril-sulfonilurea con una alquilamina en una cetona de un punto de ebullición aproximado de 90-120°C, preferentemente de 100-120°C., y seleccionando una proporción molar de sulfonilurea a alquilamina de 1 : 1,2, y cuidando de que el amoníaco disociado sea eliminado lo mas rápida y completamente posible de la mezcla reaccional.

- Como disolventes ventajosos se han probado, como ya se ha dicho, las cetonas alifáticas que hierven entre 100 y 120°C. La posibilidad de que la influencia que favorece la reacción de las cetonas alifáticas esté relacionada con la formación intermedia de cetoiminas $\begin{matrix} R \\ \diagup \\ C \\ \diagdown \\ R \end{matrix} = N\text{-alkilo}$ (R = radicales alquilo inferiores), no puede ser excluida, pero no está demostrada.

- Es ventajoso seleccionar como disolvente una cetona tal que sea poco soluble en agua o practicamente insoluble. Fués-to que después de la reamidación, la N-aril-sulfonil-N'-alkil-urea formada, puede ser llevada a disolución en fase acuosa mediante la adición de lejía alcalina, en tanto que se segrega

256786

24 MAR



la cetona que contiene diversas impurezas. Así se logra una purificación adicional del producto final.

5. Como cetonas que corresponden a las condiciones antes indicadas se menciona: metilisobutil cetona, metil-n-propil cetona, metil-butilo-secundario-cetona, dietil cetona, etilisopropil cetona, etc.

10. También se puede utilizar una mezcla de diferentes cetonas, por ejemplo, una cetona de alto punto de ebullición y una que lo tenga mas bajo, ajustando así el punto de ebullición a la altura que se desee.

EJEMPLO 12.- N-tosil-N'-n-butil-urea.

Composición inicial

- 214,0 g. de p-toluensulfonilurea
- 800,0 g. = 1000 cc. de metilisobutil cetona
- 15. 80,3 g. de butilamina
- 80,0 g. = 100 cc. de acetona

La p-toluensulfonilurea es incorporada en la mezcla de metilisobutilcetona y acetona, dejando que afluya a la misma durante 15-30 minutos y bajo agitación la butilamina.

- 20. Subiendo la temperatura de 15 a 20°C. se forma una papilla espesa pero aun agitable. Se agita aun durante media a una hora, aproximadamente, calentado entonces rápidamente a ebullición, después de lo cual tiene lugar generación de NH₃. La generación de NH₃, y con ello la reacción, son aceleradas por ebullición lo mas intensiva posible, así como mediante dispositivos de fraccionamiento. Después de que todo haya entrado en disolución (lo que indica la reacción casi terminada y que requiere, según la modalidad de ebullición al reflujo, de 30 minutos a 2 horas) se hierve aun ulteriormente durante unos 10 a 20 minutos, enfriando entones rápidamente. Seguidamente se amasa la
- 25.
- 30.

256786

24 MAR



solución reaccional de color amarillo claro con 1000 g. de lejía de sosa al 4%, siendo separada la solución acuosa de la sal sódica. La capa cetónica es extraída todavía dos veces con 50 cc. de agua cada vez. Las soluciones acuosas unidas son neutralizadas en lo posible inmediatamente bajo buena agitación, con 120 g., aproximadamente, de H₂SO₄ al 10%, para obtener un pH de 8,5 a 9, y se filtran con 5 g. de Carboraffin-G.

5. El carbón es posteriormente lavado con 150 cc. de agua. Entonces se hace afluir el filtrado durante una a dos horas bajo agitación en una mezcla de 800 g. de metanol y 500 g. de H₂SO₄ al 10%. Al efecto, después de haber afluido aproximadamente una décima parte de la cantidad, se debe inocular. Después de enfriamiento a 15-20°C. es ajustado el pH a 3-3,5 y se continúa agitando aun durante media a una hora. Entonces se filtra el producto cristalino por aspiración, o bien es centrifugado y se lava bien con agua. El producto blanco que puede ser bien filtrado por aspiración es secado en estufa secadora al aire a 40-60°C. El rendimiento con 3/4 de hora al reflujo es de 243 g. = 90% del teórico, con punto de fusión corregido de 127-128°C, y con 2 1/2 horas de reflujo es de 230 g. = 85% del teórico, con punto de fusión corregido de 126-127°C.

EJEMPLO 2º.- N-p-clorobenzen sulfonil-N'-n-propil-urea

Composición inicial

- | | |
|-----------|---------------------------------|
| 164,3 g. | de N-p-clorobenzen sulfonilurea |
| 45,5 g. | de n-propilamina |
| 800,0 cc. | de metilisobutilcetona |

La N-p-clorobenzen sulfonilurea es incorporada bajo agitación en la metilisobutilcetona. A continuación se hace afluir la n-propilamina, a cuyo efecto se origina una papilla cristalina espesa pero aun agitable. Entonces se calienta a ebullición



250784

24 MAR

- bajo continua agitaci3n, a cuyo efecto escapa amoniaco en3rgica-
mente. Al cabo de 35 minutos ha quedado terminada la generaci3n
amoniacal. La soluci3n, entonces clara, es enfriada a 20°C. y lue-
go amasada con 700 cc. de lejía de sosa al 4%. La capa acuosa es
5. separada y la capa cet3nica es extraida una vez con 70 cc. de ar-
gua. Las soluciones acuosas unidas son neutralizadas con ácido
sulfúrico al 10% hasta el pH de 8,7, amasadas con 4 g. de Carbo-
raffin-C y filtrado el conjunto. El filtrado es introducido a go-
tas bajo agitaci3n en una mezcla de 700 cc. de metanol y 350 g. de
10. ácido sulfúrico al 10%.

- El pH final es 3,2 y la duraci3n de la adici3n a gotas de u-
nos 3/4 de hora, aproximadamente. Se agita el conjunto todavía du-
rante 15 minutos y se filtra por aspiraci3n la papilla cristalina.
Despu3s del lavado con agua y del secado en la estufa secadora se
15. obtiene 165 g., o sea el 85% del teórico en N-p-clorobencensulfo-
nil-N'-n-propilurea de punto de fusi3n 129°C.

- EJEMPLO 3º.- Del mismo modo que se ha descrito en los ejem-
plos anteriores, se obtiene, a base de 150 g. de N-p-tosilurea,
35 g. de etilamina (disuelta en 200 cc. de metilisobutilcetona)
20. y 1200 cc. de metilisobutilcetona como disolvente, despu3s de una
ebullici3n de 3 horas y la acostumbrada elaboraci3n final, 148 g.
de N-p-tosil-N'-etil-urea (o sea un 87% del teórico) con punto de
fusi3n de 141-142°C.

- EJEMPLO 4º.- Si se calientan 150 g. de p-tosilurea con 100 g.
25. de n-octilamina en 700 cc. de metilisobutilcetona, durante 30 mi-
nutos a ebullici3n, llevando a cabo la elaboraci3n final segun el
proceso del Ejemplo 1º, se obtiene entonces 176 g. de N-p-tosil-
N'-octil-urea (o sean 77% del teórico) con punto de fusi3n de
101 a 102°C.

30. Del mismo modo se pueden transponer: p-tosilurea con etilami-

256786

24 MAR



na, n-propilamina, isopropilamina, amilamina, isoamilamina, heptilamina, octilamina. En vez de p-tosilurea puede ser utilizada asimismo p-metoxibencensulfonilurea, p-isopropilbencensulfonilurea, p-fluobencensulfonilurea, para la transposición.

N O T A

5. Hecha la descripción del presente invento se hace constar, que esta solicitud se acoge a la prioridad de la solicitud de patente suiza Nº 71640, depositada el 7 de Abril de 1959, y que se declaren como nuevas y de propia invención las reivindicaciones siguientes:
10. 1.- Procedimiento para la preparación de N-Aril sulfonil-N'-alkil-ureas, mediante transposición de una N-aril sulfonilurea con una alquilamina en un disolvente, caracterizado porque se lleva a cabo la transposición en una proporción molar de 1 : 1,2 en una cetona que presenta un punto de ebullición situado entre 100 y 120°C y con eliminación lo mas rápida posible del amoniaco disociado.
15. 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza una cetona que sea poco soluble en agua, o practicamente insoluble en agua.
20. 3.- Procedimiento para la preparación de N-aril sulfonil-N'-alkil-ureas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de seis hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 24 de Marzo de 1960.

GILAG-CHEMIE Aktiengesellschaft.

p. a.