

**385362**

PATENTE  
DE **385362**  
INVENCIÓN

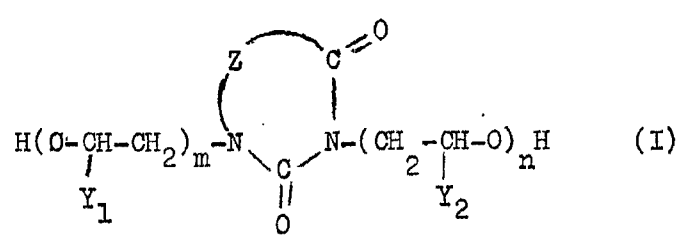
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MONO Y DIALCOHOLES DE COMPUESTOS N-HETEROCICLICOS MONONUCLEARES", a favor de la firma suiza CIBA SOCIETE ANONYME, residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto de la patente es la preparación de mono y dialcoholes de compuestos N-heterociclicos mononucleares que responden a la fórmula

5.



10.

donde Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> significan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metílico.

Z significa un radical bivalente exento de nitrógeno, el cual es necesario para completar un anillo heterocíclico pentago



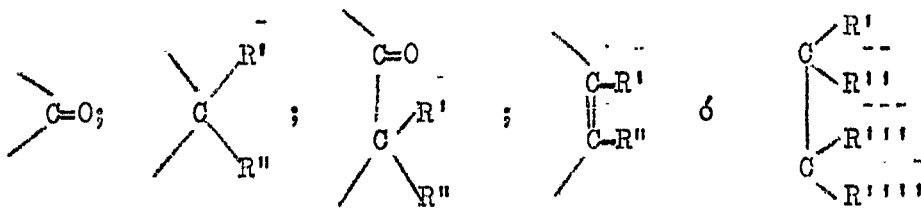
nal o hexagonal, substituido o no.

m y n significan cada uno un número entero por valor de 0 a 30, y preferentemente de 0 a 4, aunque la suma de m y n debe importar a lo menos 1.

5.

El radical Z de la fórmula consta de preferencia únicamente de carbono e hidrógeno o de carbono, hidrógeno y oxígeno. Puede ser, por ejemplo, un radical de las fórmulas

10.

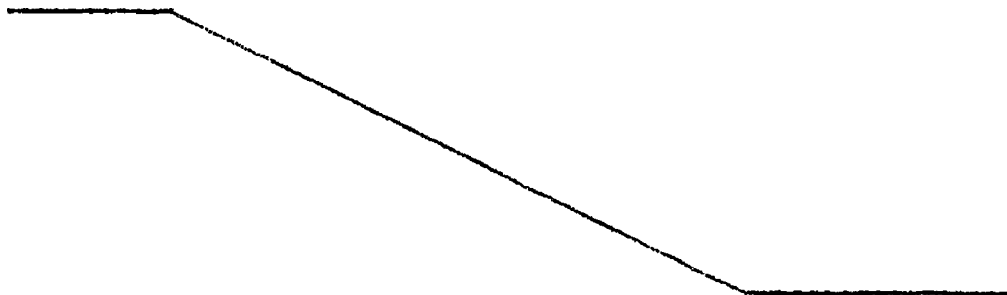


15.

donde R', R'', R''' y R'''' pueden, independientemente uno de otro, significar cada uno un átomo de hidrógeno o, por ejemplo, un radical alquílico, un radical alquenílico, un radical cicloalquílico o un radical (eventualmente substituido) fenílico.

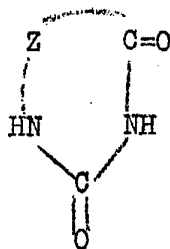
20.

Los mono o dialcoholes de la fórmula general no se habian descrito hasta ahora en la literatura y se obtienen haciendo reaccionar compuestos N-heterocíclicos mononucleares de la fórmula general



385 362

- 3 -



(II)

donde

Z tiene el mismo significado que en la fórmula (I), con óxidos de alqueno, preferentemente óxido de eteno (óxido de etileno) u óxido de propeno (óxido de propileno), en presencia de un catalizador idóneo.

La adición de un óxido de alqueno a uno de los grupos NH o ambos grupos NH de los compuestos N-heterocíclicos de la fórmula (II) puede realizarse tanto en presencia de catalizadores ácidos como en presencia de catalizadores alcalinos, y por equivalente de grupos NH del compuesto N-heterocíclico de la fórmula (II) se introduce un pequeño exceso de equivalentes de grupos epoxídicos del óxido de alqueno.

Pero de preferencia, en la preparación de monoalcoholes y dialcoholes de la fórmula (I) en los que la suma de  $m$  y  $n$  es igual a 1 ó 2, se emplean catalizadores alcalinos, como el cloruro de tetraetilamonio o las aminas terciarias. Sin embargo, para esta reacción aditiva pueden utilizarse también con buen resultado haluros alcalinos, como el cloruro de litio o el cloruro de sodio; aunque la reacción se desarrolle asimismo sin catalizadores.

Para la síntesis de dialcoholes de la fórmula (I)



en los que la suma de  $\underline{m}$  y  $\underline{n}$  es mayor de 2, se parte preferentemente de los dialcoholes simples de la fórmula (I) en los que  $\underline{m}$  y  $\underline{n}$  son cada uno 1 y se adiciona en presencia de catalizadores ácidos nuevo óxido de alqueno a los dos grupos OH de este compuesto.

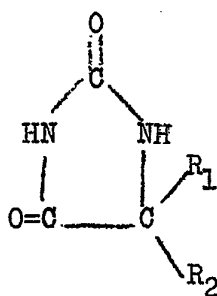
5.

Los compuestos N-heterocíclicos mononucleares de la fórmula (II) empleados para la preparación de nuevos productos de adición de óxido de alqueno de la fórmula (I) son principalmente la hidantoína, los derivados de hidantoína, el ácido barbitúrico, los derivados de ácido barbitúrico, el uracilo, los derivados de uracilo, el dihidrouracilo y los derivados de dihidrouracilo y asimismo el ácido parabá-nico.

10.

La hidantoína y sus derivados preferidos corresponden a la fórmula general

15.



(III)

20.

en la que

$R_1$  y  $R_2$

significan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alquílico inferior con 1 a 4 átomos de carbono, o bien  $R_1$  y  $R_2$ , juntos, forman un

3.

385362



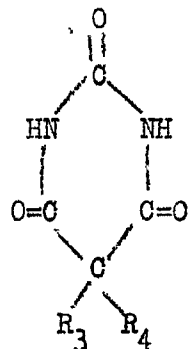
radical tetrametilénico o pentametilénico.

Merecen mención:

- la hidantoína,
- la 5-metil-hidantoína,
- 5. la 5-metil-5-etil-hidantoína,
- la 5-n-propil-hidantoína,
- la 5-isopropil-hidantoína,
- la 1,3-diaza-spiro(4.5)-decan-2,4-diona,
- la 1,3-diaza-spiro(4.4)-nonan-2,4-diona
- 10. y, preferentemente,
- la 5,5-dimetil-hidantoína.

El ácido barbitúrico y sus derivados preferidos corresponden a la fórmula general

15.



(IV)

20.

en la que

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>

independientemente uno de otro, significan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquílico, un radical alquénico un radical cicloalquílico o cicloalquénico o un radical fenílico, substituido o insubstituido.

25.

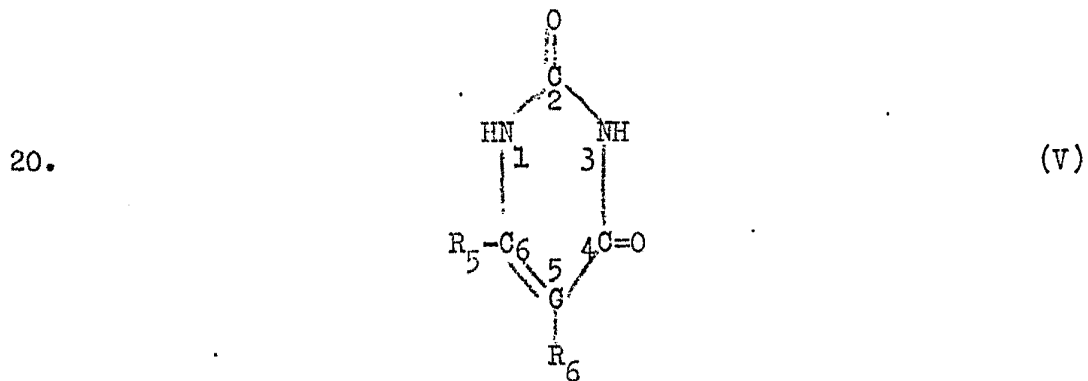
385362



Cabe destacar:

- el ácido barbitúrico,
- el ácido 5-etilbarbitúrico,
- el 5,5-dietilbarbitúrico,
- 5. el ácido 5-etil-5-butilbarbitúrico,
- el ácido 5-etil-5-secubutil-barbitúrico,
- el ácido 5-etil-5-isopentil-barbitúrico,
- el ácido 5,5-dialil-barbitúrico,
- el ácido 5-alil-5-isopropil-barbitúrico,
- 10. el ácido 5-alil-5-secubutil-barbitúrico,
- el ácido 5-etil-5-(1'-metilbutil)-barbitúrico,
- el ácido 5-(1'-metilbutil)-barbitúrico,
- el ácido 5-etil-5-fenil-barbitúrico y
- el ácido 5-etil-5-(1'-ciclohexen-1-il)-barbitúrico.

- 15. El uracilo y sus derivados preferidos corresponden a la fórmula general



- 25. en la que R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> significan ambos hidrógeno o uno de los dos

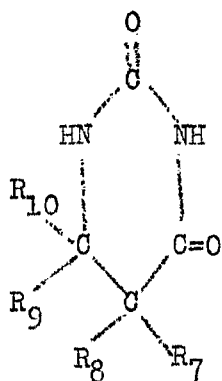
385362



radicales es un átomo de hidrógeno mientras el otro es un grupo metílico.

Los uracilos de la fórmula (V) son el uracilo propiamente dicho y además el 6-metil-uracilo y la timina (= 5-metil-uracilo).

El dihidrouracilo (= 2,4-dioxo-hexahidropirimidina) y sus derivados preferidos corresponden a la fórmula general:



15.

en la que

$R_7$  y  $R_8$  significan ambos un átomo de hidrógeno o radicales alquílicos iguales o diferentes, de preferencia radicales alquílicos con 1 a 4 átomos de carbono;

20.

mientras que

$R_9$  y  $R_{10}$  independientemente uno de otro, significan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alquílico.

25.

De preferencia, en la fórmula anterior ambos radicales  $R_7$  y  $R_8$  significan grupos metílicos,  $R_9$  significa un

385362



átomo de hidrógeno o un radical alquílico inferior con 1 a 4 átomos de carbono y  $R_{10}$  significa un átomo de hidrógeno.

Merecen señalarse:

- el 5,6-dihidrouracilo,
- 5. el 5,5-dimetil-5,6-dihidrouracilo (2,4-dioxo-5,5-dimetil-hexahidropirimidina) y
- el 5,5-dimetil-6-isopropil-5,6-dihidrouracilo (2,4-dioxo-5,5-dimetil-6-isopropil-hexahidropirimidina).

Ejemplo A

- 9. 1,3-di-(beta-hidroxi-n-propil)-5,5-dimetil-hidantoína

Se agita a 50° C una mezcla de 217 g (1.695 moles) de 5,5-dimetil-hidantoína, 3,61 g (5 % molar) de cloruro de litio y 560 cc de dimetilformamida. En la solución límpida se instilan, a temperatura de 50 a 55° C y en el curso de 4
- 15. horas, 230 g (3,955 moles) de óxido de propeno (óxido de propileno). La reacción es débilmente exotérmica. Después de la instilación, se aumenta despacio la temperatura hasta 90° C. Al cabo de 5 horas a 90° C, se destila la dimetilformamida en vacío de chorro de agua y a continuación se seca el
- 20. producto hasta constancia del peso, a 100° C y 0,1 Torr. Se obtienen 415 g (100 % de la teoría) de un aceite de color amarillo pálido, muy viscoso. Se destila el producto bruto a presión de 0,1 a 0,2 Torr y temperatura de 170 a 172° C y se obtienen 386,0 g de rendimiento puro (93,5 % del teórico).
- 25. Con el enfriamiento se solidifica la 1,3-di-(betahidroxi-n-propil)-5,5-dimetil-hidantoína, formando cristales blancos,

385362



de punto de fusión 65-67° C. El análisis elemental da 11,81 % de N (calculado: 11,47 % de N) y el peso molecular, determinado por osmometría de tensión de vapor, resulta de 247 (en teoría, 244). El espectro infrarrojo muestra la ausencia de frecuencias de N-H-amida en 3,1 a 3,2 micras y la presencia de frecuencias de C-OH en 2,90 micras.

Ejemplo B

Acido 1,3-di-(beta-hidroxi-n-propil)-5,5-dietil-barbitúrico

En una mezcla de 55,3 g (0,3 moles) de ácido 5,5-dietil-barbitúrico, 2,77 g (5 % molar) de cloruro de tetraetilamonio y 400 cc de dimetilformamida, se instilan a 35° C, agitando y en el curso de una hora, 40,7 g (0,7 moles) de óxido de propeno. A continuación se calienta gradualmente hasta 100° C. Al cabo de 7 horas de agitación a 100° C, se elabora como en el Ejemplo A. Se obtienen 92,5 g de ácido 1,3-di-(beta-hidroxi-n-propil)-5,5-dietil-barbitúrico bruto (99,5 % de la teoría). El producto hierve a 0,08 Torr y 138-148° C, se obtienen 75,2 g de producto puro (80 % de la teoría).

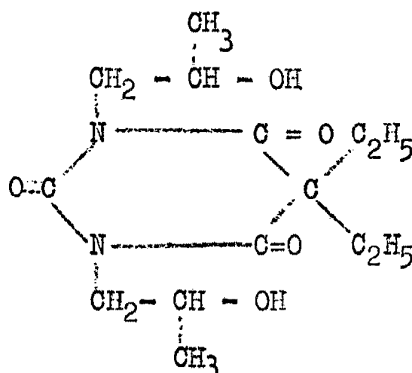
20.	Análisis elemental:	<u>Hallado:</u>	<u>Calculado:</u>
		55,54 % de C	55,98 % de C
		8,03 % de H	8,05 % de H
		9,44 % de N	9,32 % de N

El espectro IR (infrarrojo) y el espectro H-NMR (de resonancia magnética nuclear) concuerdan con la estructura siguiente:

385 362



5.



Ejemplo C

1,3-di-(beta-hidroxietil)-5,5-dimetil-hidantoína

10. A una mezcla de 64,2 g (0,5 moles) de 5,5-dimetil-hidantoína, 4,15 g de cloruro de tetraetilamonio y 100 cc de dimetilformamida se hace afluir a la temperatura ambiente una solución, enfriada a unos 5° C, de 48,5 g (1,1 mol) de óxido de eteno (óxido de etileno) en 200 cc de dimetil
15. formamida. Se calienta gradualmente hasta temperatura de 50 a 60° C, lo que pone en marcha la reacción con desprendimiento de calor. Después de la exotermia, se agita a 90° C por tres horas todavía. La elaboración final se efectúa como en el Ejemplo A. Se obtienen 108,0 g de un aceite tenaz (99,7 % de la teoría). La purificación se efectúa por
20. destilación en vacío (punto de ebullición a 0,3 Torr = 185-186° C), lo que da la 1,3-di-(beta-hidroxietil)-5,5-dimetil-hidantoína pura con 86,8 % de rendimiento. El producto se solidifica en cristallitos incoloros, que funden alrededor
25. de 40° C.



385362

Datos analíticos:

	<u>hallado:</u>	<u>calculado:</u>
	49,54 % de C	49,99 % de C
	7,39 % de H	7,45 % de H
5.	(M <sub>por osmometría</sub> ) 212	216 (M <sub>en teoría</sub> )

Ejemplo D

Acido 1,3-di-(beta-hidroxietil)-5-fenil-5-etil-barbitúrico

10. Se hacen reaccionar según el Ejemplo C 116,2 g (0,5 moles) de ácido 5-fenil-5-etil-barbitúrico y 4,14 g (5 % molar) de cloruro de tetraetilamonio en 300 cc de dimetilformamida con 54,9 g de óxido de eteno en 250 cc de dimetilformamida.

15. Se obtienen 160,0 g de ácido 1,3-di-(beta-hidroxietil)-5-fenil-5-etil-barbitúrico bruto (100 % de la teoría). El producto se purifica por destilación (punto de ebullición a 0,3 Torr = 220-221°C), se obtienen 139 g de substancia pura (lo que corresponde al 86,6% de la teoría). Con el enfriamiento, la substancia cristaliza; punto de fusión = 107-109°C.

20.

Datos analíticos:

	<u>hallado:</u>	<u>calculado:</u>
	59,72% de C	59,99 % de C
	6,41% de H	6,29 % de H
25.	9,03% de N	8,75 % de N

385362



Ejemplo E

3-(beta-hidroxietyl)-6-metiluracilo

Se hacen reaccionar según el Ejemplo C, 31,9 g de óxido de etileno en 200 cc de dimetilformamida con 37,8 g (0,3 moles) de 6-metiluracilo y 2,77 g de cloruro de tetraetilamonio en 100 cc de dimetilformamida. Después de la elaboración según el Ejemplo A, se obtienen 57,6 g de 3-(beta-hidroxietyl)-6-metiluracilo bruto cristalino (100 % de la teoría). Este producto se purifica por recristalización en metanol/H<sub>2</sub>O (1:1). Se obtienen cristales incoloros, de punto de fusión 216-218° C.

Datos analíticos:	<u>hallado:</u>	<u>calculado:</u>
	49,24 % de C	49,40 % de C
	5,98 % de H	5,92 % de H
	17,14 % de N	16,46 % de N

Ejemplo F

1,3-di-(beta-hidroxietyl)-5,5-dimetilhidantoína

A partir de 108,1 g (0,5 moles) de 1,3-di-(beta-hidroxietyl)-5,5-dimetilhidantoína (preparada según el Ejemplo C), 500 cc de dioxano y 2 cc de una solución al 47 % de eterato dietílico de trifluoruro bórico en éter dietílico, se prepara a 60° C una solución incolora y límpida. En esta solución se introducen en el curso de 2 horas y 20 minutos 88,1 g (alrededor de 2 moles) de óxido



385362

- de eteno. Se procede de modo que pase a la solución una corriente constante de óxido de eteno gaseoso, de tal intensidad que sea absorbido prácticamente todo el óxido de eteno. La cantidad de óxido de eteno aportado se comprueba continuamente con un medidor apropiado del paso de gas (rotámetro). La reacción es débilmente exotérmica, de modo que la mezcla reaccional, después de apartar la calefacción externa, se calienta en unos 10° C, hasta 70° C. Después de interrumpir la corriente de óxido de eteno, se enfría hasta 15° C y se trata con 15 cc de lejía al 50 % de sosa cáustica. Se filtra y se concentra la solución límpida, de color ambarino, en el evaporador giratorio (60-80° C, 15 Torr) y luego se la trata a 80° C/0,1 Torr hasta constancia del peso.
- 5.
- 10.
15. Se obtiene, con rendimiento cuantitativo, un aceite cuyo espectro IR (infrarrojo) indica, además de la absorción dimanante de la dimetil-hidantoína, una intensa absorción de OH (2,92 a 3,02 micras) y una absorción muy intensa de C-O-C (8,9 a 9,4 micras). El peso molecular se determina por osmometría de tensión de vapor como  $M = 394$  (en teoría, 392,5) y el análisis elemental da 51,7 % en C y 8,4 % en H (calculado: 52,0 % de C y 8,2 % de H).
- 20.
25. Se disuelve en cloroformo una muestra de esta sustancia, se sacude la solución con un poco de lejía de sosa cáustica al 10 % y, después de separar la fase gaseosa, se seca sobre sulfato de magnesio la capa clorofórmica. A

385362



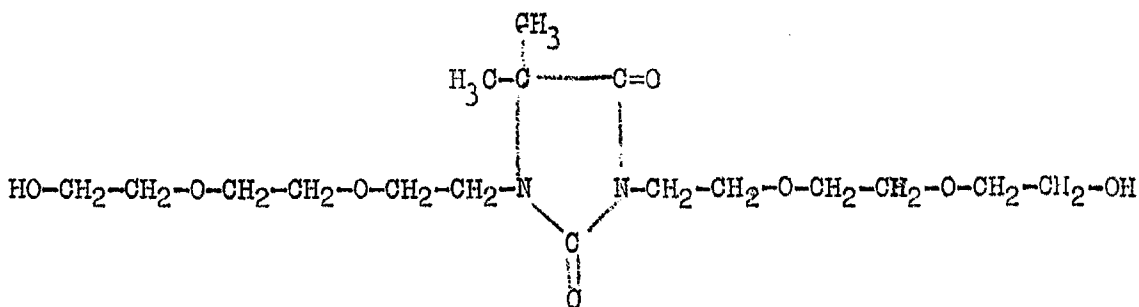
continuación se precipita de éter de petróleo/ciclohexano, se recoge en cloruro de metileno el aceite de color amarillo claro resultante y se le trata hasta constancia del peso (al final, a 60° C/0,1 Torr). El producto así depu-

5. rado es, a juzgar por el cromatograma de capa delgada, prácticamente homogéneo. El espectro H-NMR (resonancia magnética nuclear) y su integración muestran que existen los 32 protones siguientes (fórmula aditiva: C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>):

- |     |                         |                          |
|-----|-------------------------|--------------------------|
|     | 6 protones de metilo    | a $\delta$ = 1,40        |
| 10. | 2 protones de C-OH      | a $\delta$ = 3,55 aprox. |
|     | 24 protones de metileno | a $\delta$ = 3,65 aprox. |

Dado que la adición del óxido de eteno tuvo que efectuarse estadísticamente sobre ambos lados de la 1,3-di-(beta-hidroxietil)-5,5-dimetil-hidantoína, debe asumirse

15. se fundamentalmente, a base de los resultados indicados, la existencia de la estructura siguiente:



Ejemplo G

25. 1,3-di-(beta-hidroxietil)-5,5-dimetil-6-isopropil-5,6-dihidrouracilo

385362



NOV. 1970

- A una suspensión de 548 g (3 moles) de 2,4-dioxo-5,5-dimetil-6-isopropil-hexahidro-pirimidina (= 5,5-dimetil-6-isopropil-5,6-dihidrouracilo), 3 litros de dimetilformamida técnica y 20,0 g de cloruro de litio se añade, a 10° C y agitando, una solución de 440,5 g de óxido de eteno (10 moles) en 500 cc de dimetilformamida. Agitando, con lentitud pero constantemente, se calienta esta mezcla a 90° C en el curso de 4 1/2 horas, lo que origina una solución de color amarillo oscuro y ligeramente turbia.
5. Se agita a 90° C por 12 horas todavía y a continuación se enfría; el pH de la solución es de 8. Se neutraliza entonces con ácido sulfúrico al 25 % y se filtra. La solución límpida, de color oscuro, se concentra en el evaporador giratorio a 80° C y en vacío de chorro de agua y a continuación se eliminan a 80° C y 0,1 Torr los vestigios de porciones fácilmente volátiles. Se obtienen 810 g de una materia oscura, muy viscosa (10 % de la teoría). Para la purificación, se somete la substancia a destilación en alto vacío. Se obtienen 630,4 g de destilado (77,8 % de la teoría en relación al derivado de dihidrouracilo empleado), de punto de ebullición 183-188° C a 0,25-0,30 Torr.
10. El análisis elemental y la espectroscopia infrarroja y de resonancia nuclear muestran que la substancia así preparada es el 1,3-di-(beta-hidroxietil)-5,5-dimetil-6-isopropil-5,6-dihidrouracilo deseado.
15. 20.

25.



385362



1970

Ejemplo II

1,3-di-(beta-hidroxipropil)-5,5-dimetil-6-isopropil-5,6-dihidrouracilo

- Se prepara una suspensión a partir de 548 g de
5. 2,4-dioxo-5,5-dimetil-6-isopropil-5,6-dihidrouracilo, 3,5 litros de dimetilformamida técnica y 5,0 g de cloruro de litio. Se calienta la suspensión a 40° C y en el curso de 3 horas se le instilan, uniformemente y agitando bien, 581,0 g (10 moles) de óxido de propeno. Luego se calienta
10. esta mezcla durante una hora a 80° C y se la agita a esta temperatura por 6 horas. A continuación se enfría la mezcla reaccional y se la filtra. El filtrado límpido, de color amarillo pálido, se concentra a 100° C y en vacío de chorro de agua y a continuación se trata a 100° C y 0,07
15. Torr hasta constancia del peso. Se obtienen 742 g de una sustancia muy viscosa, de color débilmente anaranjado (82,7 % de la teoría).

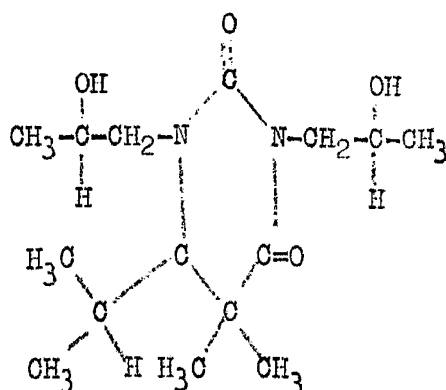
- El espectro de resonancia magnética nuclear (60 Mc H-NMR, tomado en deuterocloroformo) muestra por señales
20. en  $\delta = 0,70, 0,81$  (ambas escindidas) y  $\delta = 0,95, 1,07, 1,14, 1,25$  y  $1,38$ , y además por multiplete en  $\delta = 1,60 - 2,20$ , en  $\delta = 2,80 - 3,20$  y en  $\delta = 3,20 - 4,20$ , que se ha producido la reacción deseada. Asimismo, el espectro infrarrojo muestra, por la ausencia de frecuencias de NH y
25. por la aparición de las frecuencias de OH en 2,97 micras,

385362-9



que el nuevo diol tiene en esencia la estructura siguiente:

5.



10.

Ejemplo J

1,3-di-(beta-hidroxietil-polietoxietil)-5,5-dimetil-hidantoína

- Se disuelven en 600 g de dioxano anhidro 21,6 g (0,1 mol) de 1,3-di-(beta-hidroxietil)-5,5-dimetilhidantoína (preparada según el Ejemplo C) y se agita la solución a 65° C. Se añaden 1,5 cc de solución etérea de éter dietílico de trifluoruro bórico al 47 % y, en el curso de 4 horas y agitando, se introducen en forma gaseosa 264,3 g (6,0 moles = 134,4 litros) de óxido de etileno. La corriente de óxido de etileno se dosifica valiéndose de un medidor del paso de gas (rotámetro). La reacción es exotérmica, de modo que puede renunciarse al calentamiento; incluso es preciso de cuando en cuando refrigerar un poco con agua helada, para mantener la temperatura de la reacción alrededor de 65° C. Se deja la mezcla en reposo por una noche y, para la neutralización del trifluoruro bórico, se agitan en ella
- 15.
- 20.
- 25.



385362

18 cc de NaOH 1-n. Se filtra la solución turbia y se concentra en el evaporador giratorio, a 20 Torr, el filtrado incoloro, límpido como agua. A continuación se eliminan a 80° C/0,08 Torr las porciones volátiles. Se obtienen 218

- 5. g de un aceite incoloro, poco viscoso; esto corresponde a una absorción de óxido de etileno de 196,4 g (= 4,466 moles). Los análisis dan los resultados siguientes: el espectro de resonancia magnética de los protones (60 McH-NMR, tomado en CDCl<sub>3</sub> a 35° C) muestra en realidad tan sólo las señales para C-CH<sub>3</sub> en  $\delta = 1,30$  y un multiplete muy intenso en  $\delta = 3,62$  aproximadamente, que emana de los grupos  $-(CH_2-CH_2-O)_n$ .
- 10.

El análisis elemental da los índices siguientes:

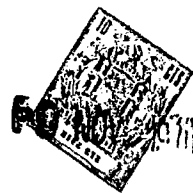
- 15.  $53,3 \%$  de C
- $8,9 \%$  de H
- $1,6 \%$  de N

Esto significa que en el centro de cada átomo de nitrógeno de la hidantoína están ligadas unas 20 a 23 unidades de óxido de etileno.

- 20. El análisis de permeación del gel muestra una distribución del peso molecular según la cual la fundición de distribución tiene un máximo de unas 20 a 24 unidades de óxido de etileno por átomo de nitrógeno, lo que corresponde a un peso molecular de 2000 a 2500 aproximadamente.

- 25. El peso molecular medio se determinó por osmometría de tensión de vapor en 1100 - 1200, esta cifra está confir-

385362



mada por la curva de distribución del peso molecular del análisis de permeación del gel.

Ejemplo K

1,3-di-(beta-hidroxi-n-propil)-5-isopropil-hidantoína

5. Se agita a 50° C una mezcla de 995,0 (7 moles) de 5-isopropil-hidantoína, 2000 cc de dimetilformamida y 14,8 g de cloruro de litio y en el curso de 6 horas se instilan despacio 1220 g (21 moles) de óxido de propeno. A continuación se aumenta la temperatura gradualmente hasta 70° C y, al cabo de un total de 15 horas, se deja enfriar la mezcla reaccional. Con unas gotas de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2-n se la ajusta a pH = 7 y se filtra la solución amarilla. Se concentra esta solución por completo en el evaporador giratorio, a 90° C de temperatura del baño y en vacío de chorro de agua, y a continuación se la trata a 90° C/0,1 Torr hasta constancia del peso. Se obtienen 1654,5 g de un producto muy viscoso, débilmente amarillo (91,7 % de la teoría).
- 10.
- 15.

- Este producto puede purificarse por destilación en vacío a 158° C pasa en la destilación a 0,08-0,1 Torr 76 % del material utilizado, que se presenta en forma de aceite incoloro, el cual cristaliza lentamente.
- 20.

- El espectro infrarrojo muestra, por la ausencia de absorciones de NH y por la presencia de absorciones muy intensas de OH en 2,93 micras, que se ha originado del diol que se deseaba.
- 25.

9 NOV. 1970

385362



También el espectro de resonancia magnética de los protones demuestra que el producto resultante está constituido principalmente por 1,3-di-(beta-hidroxi-n-propil)-5-isopropil-hidantoína.

5.

Ejemplo L

1,3-di-(beta-hidroxi-n-propil)-5,5-dimetil-hidantoína

Se agita a 120° C una mezcla de 128,1 g de (1 mol) de 5,5-dimetil-hidantoína, 1,0 g de cloruro de litio y 224 g de 1,3-di-(beta-hidroxi-n-propil)-5,5-dimetil-hidantoína (preparada según el Ejemplo A). Se origina así una solución límpida. En el curso de una hora se le instilan despacio y agitando bien 33,9 g (2,3 moles) de óxido de propeno. Con ello la temperatura baja hasta 60° C. Después de la instilación, se agita por 6 horas todavía, a 70° C. Se obtienen en total 461,1 g (96,3 % de la teoría) de 1,3-di-(beta-hidroxi-n-propil)-5,5-dimetil-hidantoína bruta, que concuerda en sus propiedades con el producto que se ha descrito en el Ejemplo A.

20.

Ejemplo M

1,3-di-(beta-hidroxi-etil)-5,5-dimetil-hidantoína

Agitando se calienta a temperatura de 118° C a 190° C, durante 5 horas, una mezcla de 128,12 g de 5,5-dimetil-hidantoína, 1,05 g de cloruro de litio y 193,73 g de carbonato de etilenglicol. La reacción es ligeramente exotérmica y a partir de unos 130° C se inicia un vigoroso des-

25.

385362



- prendimiento de CO<sub>2</sub>. Se agita por 1,1 horas todavía a 190° C, lo que da fin al desprendimiento de CO<sub>2</sub> y con él a la reacción. Se origina con rendimiento cuantitativo la 1,3-di-(beta-hidroxi-etil)-5,5-dimetil-hidantoína, que tiene las mismas propiedades que el producto que se ha descrito en el Ejemplo C; punto de ebullición = 174-177° C/0,1. El espectro de resonancia nuclear es compatible con la estructura y no muestra ya señales para los grupos NH.

Ejemplo N

10. 1,3-di-(beta-hidroxi-n-propil)-5,5-dietil-hidantoína  
Se agita a 52° C una solución de 125,0 g (0,8 moles) de 5,5-dietil-hidantoína, 300,0 g de dimetilformamida y 2,00 g de cloruro de litio y en el curso de 2 1/2 horas se instilan 128,0 g (2,2 moles) de óxido de propeno. A
15. continuación se agita a temperatura de 85 a 90° C por 5 horas todavía. Se ajusta la mezcla reaccional a pH = 7 con dos o tres gotas de ácido sulfúrico al 25 % y se la filtra. La solución límpida se concentra en el evaporador giratorio en vacío de chorro de agua y a 80° C de temperatura del baño y a continuación se trata en alto vacío (0,1 Torr) y a 80° C hasta constancia del peso.
20. Se obtienen 220,0 g de un producto amarillo y viscoso (95,0 de la teoría), que puede purificarse por destilación. A 179-181° C/0,15 Torr destila, en forma de líquido incoloro, el 80,0 % del producto bruto utilizado. El es-
- 25.

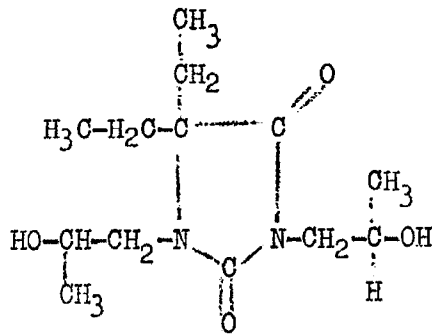


1970

# 385362

pectro infrarrojo muestra entre otras cosas, por la ausencia de las absorciones de NH y por bandas intensas de OH en 2,89 micras, que la reacción ha transcurrido tal como se deseaba. El espectro de resonancia magnética de los

- 5. protones (60 Mc H-NMR, tomado en deuterocloroformo) muestra entre otras cosas, por las señales para 2 x (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>) (multiplete en  $\delta = 0,68-1,02$ ), para 2 x (CH<sub>3</sub>-CH-OH) (doblete con estructura fina en  $\delta = 1,18$  a  $1,33$ ) y para 2 x CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>- ( $\delta = 2,63 - 2,05$ ), que el producto tiene la fórmula siguiente:
- 10.



15.

### Ejemplo 0

#### 1,3-di-(beta-hidroxi-n-propil)-5-etil-5-metil-hidantoína

- 20. Se agita a 50° C una mezcla de 256,3 g (1,805 moles) de 5-etil-5-metil-hidantoína, 675 cc de dimetilformamida y 4,51 g de cloruro de litio y en el curso de 2 horas se mezclan despacio 288,0 g (4,96 moles) de óxido de propeno. A continuación se aumenta la temperatura gradualmente, en el curso de 10 horas, hasta 90° C, se ajus-
- 25.

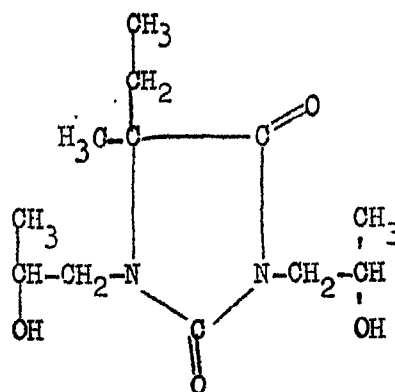


- 25 -  
**385362**      **385362**



- 6 protones en  $\delta = 1,15$  (duplete con estructura fina) :  $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{HO}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{====} \end{array}$
- 3 protones en  $\delta = 1,42$  (sinulete) :  $\begin{array}{c} | \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{====} \end{array}$
5. 2 protones en  $\delta = 1,52 - 2,0$  (cuarteto con estructura fina) :  $\begin{array}{c} | \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{====} \end{array}$
- el resto de los protones en  $\delta = 2,85 - 4,25$

10.



15.

= . =

N O T A

20.

Descrito el objeto de la invención, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones como divisionales de la solicitud de patente española nº 373.376 depositada el 10 de noviembre de 1969, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 16803/68 del 11 de noviembre de 1968.

25.

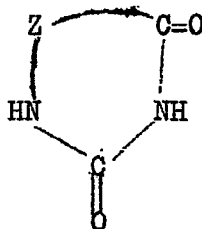
1. Procedimiento de preparación de mono y dialcoholes de compuestos N-heterocíclicos mononucleares, de





alquílico o un radical (eventualmente substituido) fenílico, caracterizado por hacerse reaccionar de manera conocida un compuesto N-heterocíclico mononuclear de la fórmula

5.



donde Z tiene el mismo significado que antes, con óxidos de alqueno en presencia de un catalizador idóneo.

10.

2. Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado por emplearse en calidad de óxido de alqueno, preferentemente óxido de tileno u óxido de propileno.

15.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse en calidad de catalizador, ácidos de Lewis (de preferencia, trifluoruro de boro o tetracloruro de estaño).

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse, en calidad de catalizador, el cloruro de litio.

20.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse, en calidad de catalizador, aminas terciarias, bases amónicas cuaternarias o sales amónicas cuaternarias.



6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse, en calidad de catalizador, cloruro de tetraetilamonio.

7. Procedimiento de preparación de mono y dialcoholes de compuestos N-heterocíclicos mononucleares.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 28 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid a 9 Noviembre 1970

p. a. JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO