

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

ES

| | | |
|----|-----------------------|-----------|
| 11 | NUMERO | 468.897 |
| 21 | FECHA DE PRESENTACION | 18-4-1978 |

AI

20 OCT. 1978

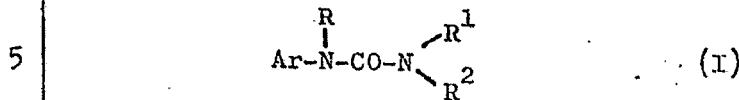
PATENTE DE INVENCION

| | | |
|---|--|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES: 31 NUMERO: 49629/77 32 FECHA: 28-4-1977 33 PAIS: Japon | | |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D//A01N | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| 64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE UREA" | | |
| 71 SOLICITANTE (S) SHIONOGI & CO., LTD. (BB.28927) | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE 12, 3-chome, Dosho-machi, Higashi-ku, Osaka, Japon | | |
| 72 INVENTOR (ES) Yasuo MAKISUMI, Takashi SASATANI y Akira MURABAYASHI | | |
| 73 TITULAR (ES) | | |
| 74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.765) | | |

Jga

POOR QUALITY

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la producción de derivados de urea de la fórmula



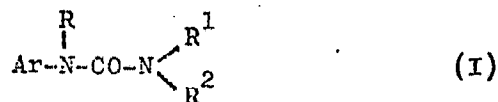
(en la que Ar representa un resto de anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros; R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo de C_1-C_6 ; R^1 representa un grupo alcoholilo de C_1-C_6 ; y R^2 representa un grupo alcoholilo de C_1-C_6 , alqueni-
10 C_1-C_6 ; y R^2 representa un grupo alcoholilo de C_1-C_6 , alqueni-
lo de C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_6).

Los derivados de urea heteroaromáticos son útiles como herbicidas selectivos. Por ejemplo, las 5-alcoholilisoxazolilureas se describen en la patente de Estados Unidos N.º
15 4.062.861 y las 1-(2-benzotiazolil)ureas sustituidas en N se describen en la publicación de patente holandesa N.º 7.211.273. Sin embargo, los procedimientos conocidos para la producción de estos derivados de urea son menos satisfactorios para fines industriales. Por ejemplo, dicha patente
20 de Estados Unidos describe un procedimiento de preparación de 1, 1-dimetil-3-(5-t-butil-3-isoxazolil)urea que comprende hacer reaccionar 3-amino-5-t-butilisoxazol con cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo en presencia de una base, tal como piridina. Esta preparación tiene el defecto de que dicho pro-
25 ducto se obtiene con rendimientos inevitablemente menores, debido a la formación de 1,3-bis-(5-t-butil-3-isoxazolil) urea como producto secundario indeseable.

Después de una diligente investigación para desarrollar un procedimiento mejorado para la producción de dichos derivados de urea (I) exentos de dichos productos secun-
30

darios, los autores del presente invento han encontrado que utilizando un ácido de Lewis en el sistema de reacción anterior, la reacción transcurre de manera selectiva, dando el máximo rendimiento y la asequibilidad de las aminas de partida, Ar-NH-R (II), puede aplicarse por completo a la de aminas heteroaromáticas menos reactivas. Seguidamente, la presente invención ha sido llevada con éxito a la práctica.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de derivados de urea de la fórmula:



(en la que Ar representa un resto de anillo heterocarmático de 5 ó 6 miembros, R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo de C₁-C₆, R¹ representa un grupo alcoholo de C₁-C₆; y R² representa un grupo alcoholo de C₁-C₆, alqueniolo de C₂-C₆ o alcoxi de C₁-C₆), que comprende hacer reaccionar una amina de la fórmula



(en la que Ar y R tienen el significado indicado arriba) con un halogenuro de carbamilo de la fórmula



(en la que X representa un átomo de halógeno y R¹ y R² tienen el significado indicado arriba), en presencia de un ácido de Lewis en un disolvente inerte.

La definición de los sustituyentes anteriores puede ser complementada en la descripción siguiente: el anillo

heteroaromático implica anillos 3-isoxazolilo (por ejemplo, 5-alcohol-3-isoxazolilo, 5-fenil-3-isoxazolilo), 2-tiazolilo (por ejemplo, 4-alcohol-2-tiazolilo, 4,5-dialcohol-2-tiazolilo), 3-isotiazolilo (por ejemplo, 5-fenil-3-isotiazolilo), 5 2-benzotiazolilo y 2-piridilo; el grupo alcoholo implica metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo e i-pentilo; el grupo alqueno incluye alilo, butenilo, pentenilo y hexenilo; el grupo alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi y butoxi; el halógeno implica cloro, bromo 10 y yodo; y el ácido de Lewis implica cloruro de aluminio, cloruro estánnico, tetracloruro de titanio, cloruro magnésico y cloruro de zinc.

Dicha reacción en esta invención, puede llevarse a cabo en presencia de un ácido de Lewis en un disolvente 15 inerte adecuado (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, cloroformo, cloruro de metileno, dicloroetano, tricloroetileno), calentando preferiblemente a una temperatura próxima al punto de ebullición del disolvente. La cantidad del halógeno de carbamilo (III) con relación a la amina de partida (II) puede ajustarse a aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares, preferiblemente aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,1 equivalentes molares. La relación del ácido de Lewis a la amina de partida (II) puede ser entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,2 equivalentes molares, preferiblemente entre aproximadamente 1,0 25 y aproximadamente 1,1 equivalentes molares.

La ventaja industrial de la presente invención sobre las técnicas anteriores, es la siguiente:

(1) dicha reacción proporciona solamente el producto 30 puro buscado, con un rendimiento casi cuantitativo, sin

reacciones secundarias importantes;

(2) el alcance de aplicación de dicha reacción es suficientemente amplio para ser aplicada a otras diversas aminas heteroarómicas menos reactivas; y

5 (3) la operación es sencilla y el producto final puede ser fácilmente aislado y purificado.

Las realizaciones actualmente preferidas y prácticas de la presente invención se muestran ilustrativamente en los siguientes ejemplos.

10 Ejemplo 1

Se añaden cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (7,91 g) y cloruro de aluminio (9,80 g) a tolueno (100 ml) y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta mezcla se añade 3-amino-5-t-butylisoxazol (9,81 g) y
15 la mezcla resultante se somete a reflujo durante 6 horas, con agitación. Después de enfriar se mezcla con agua la mezcla de reacción, se agita a la temperatura ambiente y se somete a agitación por sacudidas con tolueno. La capa orgánica se evapora para separar el tolueno, con lo que se obtiene
20 1,1-dimetil-3-(5-t-butyl-3-isoxazolil)-urea (14,63 g). El rendimiento es 98,9%. El punto de fusión del producto cristalino incoloro es 119 a 120,5°C (después de recristalización en benceno).

Ejemplos 2 a 5

25 Utilizando los siguientes ácidos de Lewis, en lugar del cloruro de aluminio, se realiza la reacción como en el Ejemplo anterior 1, obteniéndose 1,1-dimetil-3-(5-t-butyl-3-isoxazolil)urea con los respectivos rendimientos que se muestran en la Tabla 1.

30

Tabla 1

| <u>Ejemplo Nº</u> | <u>Acido de Lewis</u> | <u>Rendimiento (%)</u> |
|-------------------|-----------------------|------------------------|
| 2 | SnCl ₄ | 99,1 |
| 3 | TiCl ₄ | 98,8 |
| 4 | MgCl ₂ | 97,4 |
| 5 | ZnCl ₂ | 97,4 |

Ejemplos 6 a 12

Utilizando los siguientes materiales de partida (II) y (III), se efectúa la reacción como en el Ejemplo 1, obteniéndose los correspondientes derivados de urea (I), como se muestra en la Tabla 2.

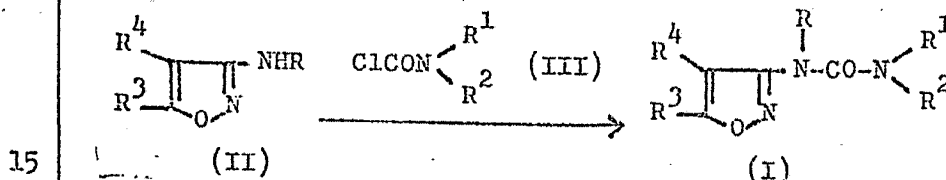


Tabla 2

20

| Ej. nº | II | | | III | | I | |
|--------|----|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|-----------------|
| | R | R ³ | R ⁴ | R ¹ | R ² | p.f. (°C) or p.e. (°C)/mmHg | Rendimiento (%) |
| 6 | H | Me | H | Me | Me | 153-154 | 97,3 |
| 7 | H | Et | H | Me | Me | 87,5-89 | 98,4 |
| 8 | H | i-Pr | H | Me | Me | 69,5-71 | 98,0 |
| 9 | Et | Me | H | Me | Me | 105-107/0,2 | 95,9 |
| 10 | Me | t-Bu | H | Me | Me | 93-94 | 97,7 |
| 11 | Me | Ph | H | Me | Me | 165-168/0,4 | 97,2 |
| 12 | H | t-Bu | Br | Me | Me | 169,5-171 | 96,8 |

30

Nota) Las abreviaturas de la Tabla 2 tienen los siguientes significados: H (hidrógeno), Me (grupo metilo), Et (grupo etilo), Pr (grupo propilo), Bu (grupo butilo), Ph (grupo fenilo), Br (bromo), i- (iso-), t- (terciario-).

Ejemplo 13

5 Se disuelven cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (1,29 g) y cloruro de aluminio (1,60 g) en tolueno (40 ml) y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta mezcla se añade 3-amino-5-fenilisotiazol (1,76 g) y la mezcla resultante se somete a reflujo durante
10 6 horas con agitación. Después de enfriar se mezcla con agua la mezcla de reacción y se somete a agitación por sacudidas con tolueno. La capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca y se concentra hasta sequedad para dar 1,1-dimetil-3-(5-fenil-3-isotiazolil)-urea (2,36 g). El rendimiento es
15 96,4%. El punto de fusión de los cristales incoloros es 129 a 130,5°C (después de recristalización en benceno/bencina de petróleo).

Ejemplo 14

20 Una mezcla de 2-amino-4-metiltiazol (1,14 g), cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (1,29 g), cloruro de aluminio (1,60 g) y xileno (40 ml) se somete a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se trata como en el ejemplo 1, obteniéndose 1,1-dimetil-3-(4-metil-2-tiazolil)urea (1,73 g). El rendimiento es 93,5%. El punto de fusión es de 97
25 a 98°C. (El producto puro se recristaliza en éter/éter de petróleo).

Ejemplo 15

30 Utilizando 2-amino-4,5-dimetiltiazol (1,28 g), cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (1,29 g), cloruro de aluminio (1,60 g) y xileno (40 ml), se lleva a efecto la reacción co

no en el Ejemplo 1, obteniéndose 1,1-dimetil-3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)urea (1,82 g). El rendimiento es 91,5%. El punto de fusión es 202,5 a 204°C (después de recristalización en acetato de etilo).

5

Ejemplo 16

Utilizando 2-aminobenzotiazol (1,50 g), cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (1,29 g), cloruro de aluminio (1,60 g) y tricloroetileno (40 ml), se efectúa la reacción como en el Ejemplo 1, a excepción de que el reflujo se realiza durante 40 horas. Así se obtiene 1,1-dimetil-3-(2-benzotiazolil)urea (2,16 g). El rendimiento es 97,7%. El punto de fusión es mayor de 300°C (después de recristalización en etanol).

10

Ejemplo 17

Una mezcla de 2-aminopiridina (941 mg), cloruro de aluminio (1,60 g) y xileno (30 ml) se calienta a reflujo durante 8 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción se alcaliniza con hidróxido sódico y se somete a agitación por sacudidas con cloroformo. La capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca y se evapora para separar el disolvente, obteniéndose 1,1-dimetil-3-(2-piridil)-urea (1,57 g) como producto oleoso. El picrato de este producto muestra un punto de fusión de 187 a 189,5°C (descomposición).

15

20

Ejemplo 18

Utilizando 3-amino-5-t-butylisoxazol y cloruro de N-etil-N-metilcarbamoilo, se realiza la reacción como en el Ejemplo 1, obteniéndose 1-etil-1-metil-3-(5-t-butyl-3-isoxazolil)urea. El rendimiento es del 96,1%. El punto de fusión es de 88,5 a 89,5°C.

25

30

Ejemplo 19

Utilizando 3-amino-5-t-butilisoxazol y cloruro de N-alil-N-metilcarbamoilo se efectúa la reacción como en el Ejemplo 1, obteniéndose 1-alil-1-metil-3-(5-t-butil-3-isoxazolil)urea. El rendimiento es 90,5%. El punto de fusión es 90,0 a 91,0°C.

Ejemplo 20

Utilizando 3-amino-5-t-butilisoxazol y cloruro de N-metoxi-N-metilcarbamoilo, se lleva a cabo la reacción como en el Ejemplo 1, obteniéndose 1-metoxi-1-metil-3-(5-t-butil-3-isoxazolil)urea. El rendimiento es 94,7%. El punto de fusión es 106,0 a 107,0°C.

Ejemplo 21

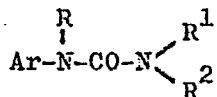
Utilizando 3-amino-5-t-butilisoxazol y cloruro de N,N-diethylcarbamoilo se efectúa la reacción como en el Ejemplo 1, obteniéndose 1,1-diethyl-3-(5-t-butil-3-isoxazolil)urea. El rendimiento es 98,2%. El punto de fusión es de 122,0 a 123,5°C.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
 5 Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de urea de la fórmula

10



15

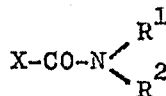
(donde Ar representa un resto de un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros; R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo de C₁-C₆; R¹ representa un grupo alcoholilo de C₁-C₆; y R² representa un grupo alcoholilo de C₁-C₆, alqueni-
 lo de C₂-C₆ o alcoxi de C₁-C₆), que comprende hacer reaccionar una amina de la fórmula

20



(donde Ar y R tienen el significado indicado arriba) con un halogenuro de carbamilo de la fórmula

25



30

(en la que X representa un átomo de halógeno y R¹ y R² tienen el significado dado arriba) en presencia de un ácido de Lewis, en un disolvente inerte.

2ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el cual la reacción se realiza con calentamiento a una temperatura de alrededor del punto de ebullición del disolvente.

5 3ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el cual el ácido de Lewis es cloruro de aluminio.

4ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el cual el derivado de urea es 1,1-dimetil-3-(5-t-butil-3-isoxazolil)urea.

10 5ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el cual la cantidad de halogenuro de carbamilo con relación a la amina de partida, es aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares.

15 6ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el cual la relación del ácido de Lewis a la amina de partida es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares.

7ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de urea.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

02 JUN 1978

Alberto de Elzaburu
Por Poder,

