

3624/6

Case 5a-2759



SECCION TECNICA
 CLASIFICACION I.P.C.
 CLASE C 07
 SUBCLASE C

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-FORMIL-3-NITRO-AZACICLO-ALCAN-(2)-ONAS", a favor de la firma suiza AGRIPAT S.A., residente en BASILEA (Suiza)

= . =

SECCION TECNICA
 CLASIFICACION I.P.C.
 CLASE _____
 SUBCLASE _____

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a nuevas 1-formil-3-nitro-azacicloalcan-2-onas y un procedimiento para su preparación.

- En la literatura se conoce la reacción de
5. aromatos activados con un reactivo de formilación a base de una formamida N-disubstituida y un agente de halogenación ácido para la preparación de aldehidos (reacción de Vilsmeier-Haak). En la patente alemana 1.157.232 se describe un procedimiento para la preparación de cloruros de ácido 3-nitro-
 10. -azacicloalcan-2-on-1-carboxílico como proceso de dos fases

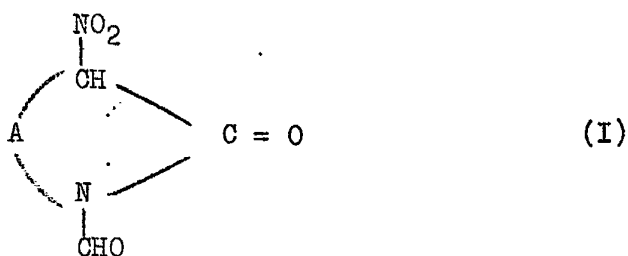
= 2 =



partiendo de azacicloalcan-2-onas.

Según la presente invención se preparan 1-formil-
-3-nitro-azacicloalcan-2-onas de la fórmula I

5.



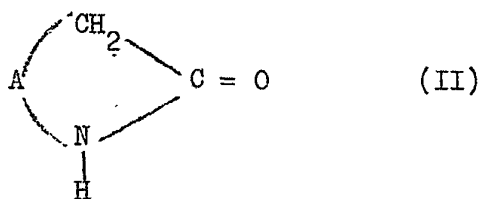
en la que

10.

A significa un radical alquilénico insustituido o
sustituido mediante alquilo inferior, con 4 a 10
átomos de carbono,

al hacerse reaccionar azacicloalcanonas de la fórmula II

15.



en la que

20.

A tiene las significaciones indicadas bajo la
fórmula I,



con un reactivo de formilación a base de una formamida N-disubstituida y un agente de halogenación ácido y el compuesto complejo obtenido se nitra a temperaturas entre -10 y $+30^{\circ}\text{C}$ y a continuación se hidroliza a temperatura por debajo de

5. $+30^{\circ}\text{C}$.

Para el procedimiento según la invención se utilizan las materias de partida azacicloalcan-2-ona, formamida N-disubstituida y agente de halogenación ácido de preferencia en una proporción molar de 1:1:2.

10. Sin embargo también puede utilizarse formamida N-disubstituida en varias veces la dosis molar, para lo cual se emplea un exceso como disolvente y/o diluyente. En general es necesario en el paso reaccional de la formación de complejo la presencia de un disolvente o diluyente aprótico orgánico. Además de la formamida N-disubstituida,
15. pueden utilizarse como disolventes o diluentes apróticos hidrocarburos halogenados alifáticos, como diclorometano, cloroformo, etanos clorados, hidrocarburos aromáticos e hidrocarburos halogenados, así como éter y compuestos etéreos, etc.
- 20.

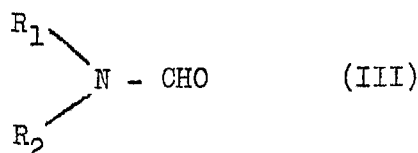
Como azacicloalcanonas de la fórmula II pueden entrar en consideración azacicloheptan-2-ona, azaciclooctan-2-ona, azaciclononan-2-ona, azaciclodecán-2-ona, azacicloundecan-2-ona, azaciclododecan-2-ona y azaciclotridecan-2-ona;

25. estas azacicloalcanonas pueden estar substituidas una o varias veces mediante alquilo inferior con 1 a 6 átomos de



carbono, por ejemplo mediante metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo secundario, tercibutilo, además mediante radicales de pentilo y hexilo.

- Para la preparación del reactivo de formilación
5. se utilizan formamidas N-disubstituidas de la fórmula III



en la que

10. R_1 significa un radical alquílico con 1 a 5 átomos de carbono,
- R_2 significa un radical alquílico con 1 a 5 átomos de carbono, un radical fenílico, bencílico o cicloalquílico, o
15. R_1 y R_2 significan junto con el átomo de nitrógeno vecino, un anillo heterocíclico, que puede contener otros heteroátomos.

De preferencia se utiliza como compuestos de la fórmula III, N,N-dimetilformamida, N,N-dietilformamida,

20. N-metil-formanilida, N-formilmorfolina o N-formilpiperidina, en especial N,N-dimetilformamida.

Como agentes de acilación ácidos pueden entrar en consideración oxiclорuro de fósforo, tricloruro de fósforo,



pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, oxibromuro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro sulfurílico, fosgeno, cloruro oxalílico o bromuro de benzoilo.

5. Para la nitración se utiliza de preferencia "ácido sulfonítrico", es decir una mezcla de ácido nítrico concentrado y de ácido sulfúrico concentrado. Para alcanzar una nitración lo más cuantitativa posible es conveniente utilizar el ácido sulfonítrico en exceso; de preferencia se utiliza desde 2 a 5 veces la dosis molar de HNO_3 calculada sobre
10. la azacicloalcanona utilizada. En la utilización de un ácido sulfonítrico, que consta de ácido nítrico concentrado, ácido sulfúrico concentrado y anhídrido sulfúrico, la proporción molar de ácido nítrico a azacicloalcanona puede ser de 1:1.

15. En la realización del procedimiento según la invención se ha mostrado como conveniente poner primero la formamida N-disubstituida y adicionar el agente^{de}/halogenación a temperaturas entre 0 y 40°C, de preferencia entre 0 y 10°C bajo buena agitación. La formamida N-disubstituida se utiliza en dosis molar, de forma que es necesaria la presencia de un disolvente o diluyente aprótico orgánico. A continuación se adiciona la azacicloalcanona. Los dos participantes reaccionales últimamente citados, agentes de halogenación y azacicloalcanona, pueden utilizarse en la reacción como solución en uno de los disolventes apróticos precitados, como benceno, cloroformo, etc. Para acelerar la reacción que transcurre
- 20.
- 25.



- sin dificultad en la zona de temperatura de 0-40°C, la mezcla reaccional puede calentarse a temperaturas de 120°C a lo sumo, de preferencia a 60-85°C. Tras finalizar la reacción es conveniente eliminar el disolvente en vacío a 0-40°C y
5. adicionar el compuesto complejo obtenido directamente al ácido sulfonítrico. Asimismo para esta etapa de la nitración es esencial mantener la temperatura por debajo de 30°C, ventajosamente a 10°C. La mezcla reaccional se hidroliza con agua helada, con lo cual la temperatura no desciende no más
10. de 30°C, de preferencia no más de 15°C. La 1-formil-3-nitro-azacicloalcan-2-ona precipita en general en forma cristalina en cristales incoloros y se separa.

- Las nuevas 1-formil-3-nitro-azacicloalcan-2-onas se obtienen según la invención en rendimientos muy buenos.
15. Son productos intermedios importantes para la preparación de aminoácidos, en especial lisina, y productos químicos agrícolas, como por ejemplo los fungicidas descritos en la patente francesa 1.441.071.

- Así se puede preparar sin dificultad por ejemplo
20. la 3-nitro-azacicloheptan-2-ona mediante saponificación del compuesto formílico. Para ello se calienta en agua a temperatura entre 50 y 100°C, de preferencia a temperatura de ebullición. La 3-nitro-azacicloheptan-2-ona se separa por cristalización al enfriar la solución en rendimientos característicos.
- 25.



Puede transformarse sin otra operación de purificación en forma de por sí conocida mediante hidrogenación en la 3-amino-azacicloheptan-2-ona importante para la preparación de lisina.

5. Los ejemplos siguientes aclaran la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius y los puntos de fusión no están corregidos.

EJEMPLO 1

- a) A una solución de 15 gramos de dimetilformamida en 150 cc de cloroformo se adiciona bajo agitación a 20°, 33 gramos de oxiclорuro de fósforo en forma de gotas. A esta suspensión se adiciona a gotas 11,3 gramos de azacicloheptan-2-ona, disuelta en 50 gramos de cloroformo, durante un período de 2 horas. La mezcla reaccional se calienta luego a reflujo durante 5 horas y se concentra bajo vacío. El residuo oleoso se adiciona bajo fuerte agitación de 0 a 10° en una mezcla sulfonítrica de 200 cc de ácido sulfúrico concentrado y 20 cc de ácido nítrico al 100%. Tras finalizar la adición se vierte la mezcla sulfonítrica en agua helada, con lo cual precipita el compuesto nítrico. El precipitado se separa, se lava hasta neutralidad con agua y recristaliza en etanol. La 1-formil-3-nitro-azacicloheptan-2-ona así obtenida tiene el punto de fusión de 120-



122°. El rendimiento asciende al 85% del valor teórico.

- b) Si se utiliza en lugar de 11,3 gramos de azacicloheptan-2-ona en el Ejemplo 1a) 19,7 gramos de azaciclotridecan-2-ona, se obtiene en forma análoga, en un rendimiento de 87% del valor teórico, la 1-formil-3-nitro-azaciclotridecan-2-ona con el punto de fusión de 112-114°.
- 5.

EJEMPLO 2

- A una mezcla de 11,3 gramos de azacicloheptan-2-ona y 27,4 granos de dimetilformamida se adicionan a 10-20°,
10. 42,1 gramos de pentacloruro de fósforo en forma de porciones. El aceite así obtenido se agita durante 10 horas a temperatura ambiente y luego se introduce a gotas de 0 a 5° y bajo agitación en el ácido sulfonítrico a partir de 20 cc de ácido nítrico al 100% y 100 cc de ácido sulfúrico concen-
15. trado. La mezcla reaccional se agita luego todavía durante $\frac{1}{2}$ hora de 0 a 5° y a continuación se vierte sobre hielo. La pasta cristalina precipitada se separa, se lava hasta neutralidad con agua y recristaliza en etanol. Se obtiene en 88% de rendimiento la formil-3-nitro-azacicloheptan-2-ona
20. con el punto de fusión de 120-122°.



EJEMPLO 3

- En una mezcla de 15,5 gramos de dimetilformamida y 150 cc de cloroformo se adiciona a gotas de 5 a 10° 48 gramos de cloruro de tionilo. Luego se adiciona a gotas
5. a la misma temperatura una solución de 25,5 gramos de azaciclooctan-2-ona en 100 cc de cloroformo y la mezcla reaccional se agita durante 20 horas a 15-20°. El disolvente se extrae a fondo a temperatura ambiente y en vacío y el aceite obtenido se adiciona a gotas a 0-5° y bajo agitación en el
10. ácido sulfonítrico, obtenido a partir de 40 cc de ácido nítrico concentrado y 150 cc de ácido sulfúrico concentrado. Se agita todavía durante una $\frac{1}{2}$ hora, con lo que la temperatura se eleva a 10%, y luego se vierte sobre hielo. La pasta cristalina precipitada se separa, se lava con agua y recristaliza
15. en metanol. La 1-formil-3-nitro-azaciclooctan-2-ona así obtenida tiene un punto de fusión de 104-107°.

EJEMPLO 4

- En una solución de 51,2 gramos de dimetilformamida en 300 cc de cloroformo se hace pasar a 0-10°, 70 gramos de
20. fosgeno. Luego se adiciona a gotas a la misma temperatura una solución de 50,6 gramos de 5-tercibutil-azacicloheptan-2-ona en 200 cc de cloroformo, la mezcla obtenida se agita



durante 10 horas a 20-25° y a continuación se extrae el disolvente en vacío por debajo de 25°,

- El residuo oleoso se adiciona a gotas a 0-10° a un ácido sulfonítrico, obtenido a partir de 60 cc de ácido nítrico concentrado y 300 cc de ácido sulfúrico concentrado, y la mezcla reaccional se vierte sobre hielo tras $\frac{1}{2}$ hora de agitación a 10°. El producto precipitado se separa, se lava hasta neutralidad con agua y recristaliza en etanol. La 5-tercibutil-1-formil-3-nitrozacicloheptan-2-ona así obtenida, tiene un punto de fusión de 141-145°.

EJEMPLO 5

- A una solución de 34 gramos de dimetilformamida en tribromuro de fósforo. Después de 1 hora de agitación a la misma temperatura, se adiciona a gotas a 5-10° una solución de 22,6 gramos de azacicloheptan-2-ona en 120 cc de cloroformo y a continuación se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. El aceite obtenido tras extracción del disolvente a temperatura ambiente y en vacío, se adiciona^a a gotas a 0-10° en una mezcla sulfonítrica de 10 cc de ácido nítrico concentrado y 100 cc de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla reaccional se vierte sobre hielo tras $\frac{1}{2}$ hora de agitación a 10°. El precipitado se separa, se lava hasta neutralidad con agua y recristaliza en etanol. La 1-formil-



-3-nitro-azacicloheptan-2-ona así obtenida tiene el punto de fusión de 119-122°.

EJEMPLO 6

5. 3-nitro-azacicloheptan-2-ona a partir de
1-formil-3-nitro-azacicloheptan-2-ona

10. 5 gramos de 1-formil-3-nitro-azacicloheptan-2-ona se calientan hasta ebullición durante 45 minutos en 10 cc de agua. Tras el enfriado a temperatura ambiente se succiona el producto y se seca y así se obtiene 3-nitro-azacicloheptan-2-ona de punto de fusión 165-168°.

EJEMPLO 7

15. 3-amino-azacicloheptan-2-ona a partir de
3-nitro-azacicloheptan-2-ona

20. 81,4 gramos de 3-nitro-azaciloheptan-2-ona se disuelven en 800 cc de alcohol absoluto y tras adición de 5 gramos de carbón paladiado se sacude a presión normal y a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno hasta que se fija la dosis calculada de hidrógeno. Luego se filtra del catalizador, lo filtrado se libera de alcohol en vacío. de trompa de agua y el residuo se destila al alto vacío.



Se obtiene así la 3-amino-azaciloheptan-2-ona de punto de ebullición 115°/0,02 mm y de punto de fusión 68-70°.

EJEMPLO 8

5. 3-bencilamino-azacicloheptan-2-ona a partir de 3-amino-azacicloheptan-2-ona (conocida por la patente francesa 1.441.071)
-

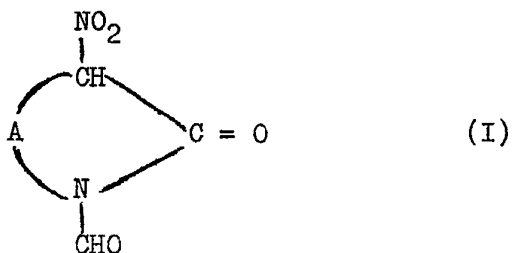
10. 12,8 gramos de 3-amino-azacicloheptan-2-ona se disuelven en 250 cc de etanol y se sacude junto con 10,6 gramos de benzaldehído y 2 gramos de níquel Raney en un autoclave a una presión de hidrógeno de 10 atmósferas y a una temperatura de 70° hasta que cesa la fijación de hidrógeno. Luego se filtra del catalizador, el disolvente se destila en vacío de trompa de agua y el residuo recrystaliza en alcohol-agua.
15. La 3-bencilamino-2-azacicloheptan-2-ona así obtenida tiene un punto de fusión de 76-77°.



N O T A

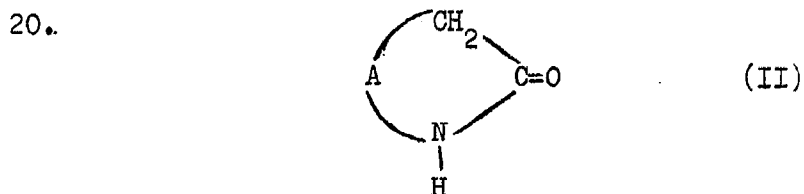
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 938/68 del 22.1.68.

5. 1. Procedimiento para la preparación de 1-formil-3-nitro-azaciclo-alcan-(2)-onas de la fórmula I



en la que

15. A significa un radical alquilénico con 4 a 10 átomos de carbono en la cadena indubstituido o substituido mediante alquilo inferior, caracterizado porque se hace reaccionar una azacicloalcanona de la fórmula general II





en la que

A tiene las significaciones indicadas bajo la fórmula I,

con un reactivo de formilación a base de una formamida

5. N-disubstituida y un agente de halogenación ácido en presencia de un disolvente y/o diluyente aprótico orgánico y el compuesto complejo obtenido se nitra y a continuación se hidroliza.

10. 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza un reactivo de formilación a base de dimetilformamida y un agente de halogenación ácido.

15. 3. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque en calidad de agente de halogenación ácido se utiliza tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, oxicloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, fósgeno o cloruro de tionilo.

20. 4. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la nitración se realiza bajo utilización de ácido sulfonítrico, que consta de ácido nítrico y de ácido sulfúrico.

5. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado porque el compuesto complejo de azacicloalca-



nona y reactivo de formilación se nitra a temperaturas entre -10 y $+30^{\circ}\text{C}$.

5. 6. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado porque la mezcla reaccional se hidroliza a temperaturas por debajo de $+30^{\circ}\text{C}$.

7. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de disolvente y/o diluyente aprótico orgánico se utiliza un exceso de formamida N-disubstituida.

10. 8. Procedimiento para la preparación de 1-formil-3-nitro-azaciclo-alcan-(2)-onas.

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

Madrid, a 21 de Enero de 1969

p.a.

JUAN E. ISERN

P. E.

Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ