

Case 5a-2760

362742



C 07
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-
-2-HALOGENO-AZACICLOALQUENOS", a favor de la firma
suiza AGRIPAT S.A., residente en BASILEA (Suiza):

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos
1-formil-2-halógeno-azacicloalquenos y procedimiento para
su preparación.

Por la literatura es conocida la reacción

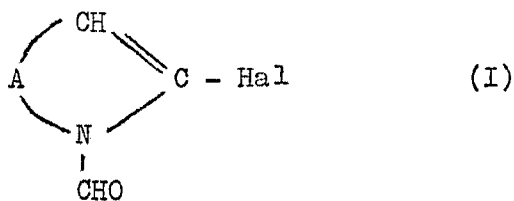
5. de aromatos activados con reactivos de formilación que constan de una formamida N-disubstituida y un agente de halogenación ácido para la preparación de aldehidos (reacción de Vilsmeier-Haak). En las patentes británicas 901.169 y 901.170 se describe la preparación de cloruro de ácido 2-
10. cloro-azaciclo-2,3-alquen-N-carboxílico a partir de épsilon-



caprolactamas o bien omega-caprolactamas y fosgeno.

Ahora se ha encontrado que se obtienen en forma simple y sorprendente y en buen rendimiento como productos de reacción únicos nuevas 1-formil-2-halogeno-azacicloalquenos

5. de la fórmula I

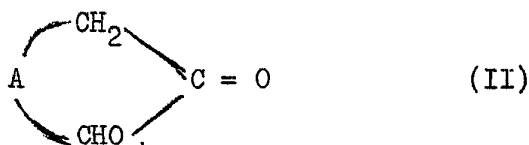


10. en la que

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

Hal significa halógeno,

15. cuando se hace reaccionar azacicloalcanonas de la fórmula II



20.



en la que

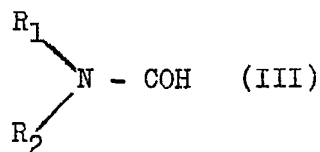
A tiene las significaciones indicadas bajo la fórmula I,

con un reactivo de formilación que consta de una formamida

5. N,N-disustituida y un agente de halogenación ácido y se hidroliza el producto reaccional obtenido. Para la reacción es necesaria la presencia de un disolvente y/o diluyente aprótico orgánico.

10. Como azacicloalcanona de la fórmula II pueden entrar en consideración para el procedimiento según la invención, azacicloheptanona-(2), azaciclooctanona-(2), azaciclononanona-(2), azaciclododecanona-(2), azacicloundecanona-(2), azaciclododecanona-(2) y azaciclotridecanona-(2). Como radicales alquílicos inferiores que substituyen el radical alquilénico A son de
15. citar aquellos con 1 a 6 átomos de carbono, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo secundario, tercibutilo, y los radicales pentílico y hexílico.

20. Para la preparación del reactivo de formilación pueden entrar en consideración formamidas N,N-disustituidas de la fórmula III





en la que

- 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 o el radical fenílico, bencílico o ciclohexílico o
5. R_1 y R_2 significan con el átomo de nitrógeno vecino un heterociclo mononuclear, cuyo heterociclo puede contener otros heteroátomos.
10. Como tales formamidas de la fórmula III se utilizan de preferencia N,N-dimetilformamida, N,N-dialquilformamida, N-metil-N-fenilformamida, N-formil-morfolina y N-formil-piperidinas, en especial N,N-dimetilformamida.
15. Como agentes de halogenación pueden entrar en consideración por ejemplo haluros de fósforo, oxihaluros de fósforo, cloruro de tionilo, fosgeno, bromofoesgeno, además cloruro oxalílico, bromuro de benzoilo y cloruro sulfurílico. Para el procedimiento según la invención se han mostrado como optimamente apropiados los haluros de oxiácidos inorgánicos;
20. se alcanzan rendimientos especialmente buenos en azacicloalquenos de la fórmula I al utilizar oxiclорuro de fósforo, oxibromuro de fósforo, fosgeno, pentacloruro y tricloruro de fosforo así como cloruro de tionilo.
25. En el procedimiento según la invención se utilizan las materias de partida, azacicloalcanona, formamida N,N-disubs-



tituida y agentes de halogenación ácidos convenientemente en una proporción molar de 1:1:2.

Como disolventes y/odikuentes orgánicos apróticos son apropiados especialmente hidrocarburos halogenados alifá-

2. ticos, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetileno, cloroformo, así como hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno, e hidrocarburos halogenados aromáticos. Si se utiliza en la reacción de formamida N,N-disubstituida con uno de los agentes de halogenación citados, un exceso considerable en formamida es
10. decir mas del doble de la dosis molar, este exceso actua como disolvente o diluente.

En la realización del procedimiento según la invención se ha mostrado como conveniente poner previamente

15. la formamida correspondiente y adicionar el agente de halogenación (por ejemplo cloruro de ácido) a temperaturas entre 0 y 40°C, de preferencia 0 y 10°C bajo mezcla a fondo. Si se utiliza la formamida en dosis molar en la reacción, es necesaria la presencia de uno de los disolventes apróticos orgánicos citados precedentemente, como por ejemplo benceno, cloroformo, etc.; asimismo puede utilizarse el agente de halogenación como solución en uno de tales disolventes. La azaciclo-
20. alcanona se adiciona a la solución del agente de formilación, eventualmente diluido con otras dosis en disolvente. Para acelerar la reacción que transcurre sin dificultad en la zona
25. de temperatura de 0 a 40°C puede calentarse la mezcla reac-



cional a temperaturas de 120°C a lo sumo, de preferencia de 60 a 85°C. Tras el enfriado se hidroliza cuidadosamente el producto reaccional a temperaturas por debajo de +10°C, con una base o un reactivo amortiguador. Es conveniente utilizar una base, por ejemplo hidróxido sódico y realizar la hidrólisis a un valor de pH por encima de 8. El producto reaccional puede extraerse luego en forma de por sí conocida con un disolvente aprótico orgánico apropiado. La solución de extracción se seca luego y el disolvente se destila. Mediante fraccionación del residuo de destilación se obtiene los 1-formil-2-halógeno-azacicicloalquenos en buen rendimiento y buena pureza, prácticamente exentos de impurezas perturbadoras.

Los nuevos 1-formil-2-halógeno-azacicicloalquenos de la fórmula I son productos intermedios importantes para la preparación de aminoácidos (lisina) y productos químicos agrarios, como por ejemplo los fungicidas descritos en la patente francesa nº 1.441.071.

Los ejemplos siguientes se utilizan para aclarar el procedimiento según la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius, los puntos de ebullición no están corregidos.



EJEMPLO 1

- A 145 gramos de dimetilformamida en 200 cc de benceno se adiciona bajo agitación en el término de 90 minutos 338 gramos de oxiclорuro de fósforo, disueltos en 200 cc de benceno, y esta mezcla se enfría a 30°. Luego se adiciona 113 gramos de azacicloheptanona-(2) en el término de 3 horas disueltos en 500 cc de benceno. La temperatura se eleva a 45°. La mezcla se hierve a reflujo durante 6 horas. Tras el enfriado se separa la fase ácida, se regula alcalinamente con solución de hidróxido sódico 5n acuosa y se extrae con cloroformo. Los extractos reunidos se secan sobre sulfato sódico. El cloroformo se destila. El residuo, el 1-formil-2-cloro-azaciclohepteno-(2) tiene tras la destilación el punto de ebullición de 65-68°/0,8 Torr. El rendimiento asciende al 91% del valor teórico.

15. EJEMPLO 2

- En la mezcla de 38 gramos de dimetilformamida y 150 cc de benceno se introduce bajo agitación y en forma de porciones 210 gramos de pentacloruro de fósforo. La temperatura se eleva a unos 25°. La mezcla se deja enfriar ligeramente y luego se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se adiciona a la mezcla en forma de gotas 56,5 gramos de azacicloheptanona-(2), disueltos en 200 cc de ben-



- ceno. (Elevación de temperatura a 35°). Durante unas 60 horas se agita la mezcla a temperatura ambiente. Se forman dos capas -la capa oleosa inferior se descompone con hielo, a continuación se hace alcalina con solución de hidróxido
5. sódico concentrada (pH 10-11) y se extrae repetidas veces con cloroformo. El residuo de los extractos de cloroformo -el 1-formil-2-cloro-azaciclohepteno-(2)- tiene tras la destilación al alto vacío, el punto de ebullición: 100-105°/ 1,5 Torr. El rendimiento asciende al 91% del valor teórico.
10. EJEMPLO 3
- 27,4 gramos de dimetilformamida se disuelven en 50 cc de benceno y se trata en el término de 1 hora y en forma de gotas, a una temperatura de 15-20°, con una solución de 24 gramos de cloruro de tionilo en 100 cc de benceno. La
15. solución se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se adiciona a gotas lentamente una solución de 11,31 gramos de azacicloheptanona-(2) en 100 cc de benceno y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. La fase ben- cénica se separa. La fase acuosa se hace alcalina bajo refri- geración de hielo se extrae con cloroformo, se seca y se
20. destila el disolvente. Permanecen 16 gramos de residuo oleoso. El producto bruto se separa bajo gel de ácido silícico con éter etílico del ácido acético. El rendimiento en 1-formil-2- cloro-azaciclohepteno-(2) asciende al 42,8% del valor teórico.

EJEMPLO 4

- En una solución de 29 gramos de dimetilformamida en 300 cc de benceno se hace pasar bajo agitación de 0 a 5%. 30 gramos de fosgeno. El aducto se separa por cristalización en cristales incoloros y se trata en forma de porciones, sin aislarlo, con una solución de 11,3 gramos de azacicloheptanona-
5. (2) en 50 cc de benceno. La mezcla reaccional se agita luego durante 12 horas a temperatura ambiente, a continuación se calienta durante 2 horas a 55-60° y tras el enfriado bajo re-
10. frigeración de hielo se hace alcalina con solución de NaOH 2n acuosa. La fase acuosa se extrae varias veces con benceno, los extractos de benceno se reúnen y secan. Tras la destilación del benceno se fracciona el residuo oleoso. El 1-formil-2-cloro-
15. azaciclohepteno-(2) tiene el punto de ebullición de 65-68°/0,5 Torr; el tendimiento asciende al 81,5% del valor teórico.

EJEMPLO 5

- A una solución de 175 gramos de dimetilformamida en 1800 cc de cloroformo se hace pasar en el término de 3,5 horas a temperatura ambiente entre 10 y 20°, 181 gramos de
20. fosgeno. A continuación se adiciona a gotas a esta solución 101,7 gramos de 5-tercibutil-azacicloheptanona-(2) disueltos en 300 cc de cloroformo. La mezcla reaccional clara se agita



- durante 12 horas a temperatura ambiente y a continuación se calienta durante 2 horas a 50-55°. Tras el enfriado y refrigeración en baño de hielo se vierte la solución de cloroformo en 2 litros de agua helada y se hace alcalina bajo buena refrigeración con solución concentrada de hidróxido sódico. La fase acuosa se separa luego y se extrae varias veces con cloroformo. Los extractos de cloroformo se reúnen, se lavan con agua y se secan. El cloroformo se destila al alto vacío. El residuo, a saber el 5-tercibutil-2-cloro-1-formil-azaciclohepteno-(2) tiene el punto de ebullición de 111-112°/0,02 Torr. y el índice de refracción n_{20}^D 1,5074. El rendimiento asciende al 67% del valor teórico,

- En la forma descrita en los Ejemplos precedentes se obtienen bajo utilización de dosis equimolares de la azacicloalcanona correspondiente y del aducto en dimetilformamida y del agente de condensación indicado en la columna 1, los siguientes 1-formil-2-halogeno-azacicloalquenos:

Agente de condensación	1-formil-2-halógeno-azacicloalqueno	Punto de ebullición o bien punto de fusión
20. oxicloruro de fosforo pentacloruro de fosforo	1-formil-2-cloro-azacicloocteno-(2)	64-66°C/0,02 Torr
oxicloruro de fosforo	1-formil-2-cloro-azaciclotrideceno-(2)	158-161°C



EJEMPLO 6

1-formil-2-bromo-azaciclohepteno-(2)

- 34 gramos de dimetilformamida se disponen en 200 cc de cloroformo exento de agua y se adicionan a gotas lentamente a 0-5° 54 gramos de tribromuro de fósforo y la mezcla se agita todavía durante 1 hora a la misma temperatura. Se adiciona lentamente a gotas a 5-10° 22,6 gramos de azacicloheptanona-(2), disuelta en 120 cc de cloroformo y se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. La solución amarilla débilmente turbia, se vierte sobre 500 cc de agua helada y se regula alcalinamente con lejía de sosa acuosa al 30%. La solución de cloroformo se separa, la fase acuosa se extrae 3 veces con 100 cc de cloroformo, los extractos de cloroformo reunidos se lavan dos veces con 100 cc de agua cada vez, se seca con sulfato sódico, se filtra y el cloroformo se destila en vacío de trompa de agua. El 1-formil-2-bromo-azaciclohepteno-(2) oleoso tiene tras la destilación el punto de ebullición de 61-62°/0,05 Torr. El rendimiento asciende al 45% del valor teórico.

20. La preparación de por ejemplo aminoazacicloalcanonas de actividad fungicida conocidas por la patente francesa número 1.441.071, se explica en los ejemplos siguientes:



EJEMPLO 7

- a) 1-formil-3-nitro-azacicloheptanona-(2) a partir de
1-formil-2-cloro-azaciclohepteno-(2)

5. A un ácido sulfonítrico a partir de 25,5 gramos de ácido nítrico concentrado (aproximadamente 68%) y 61,0 gramos de ácido sulfúrico concentrado (peso específico 1,84) se adiciona a gotas bajo buena agitación y a 5-10°, 31,4 gramos de 1-formil-2-cloro-azaciclohepteno-(2). A continuación se agita todavía durante $\frac{1}{2}$ hora a esta temperatura y luego se vierte sobre 1.000 cc de agua helada. El precipitado cristalino, blanco, separado se succiona, se lava con agua y se seca. Tras cristalización en etanol exento de agua se obtiene la 1-formil-3-nitro-azacicloheptanona-(2) de punto de fusión 120-122°.

15. b) 3-nitro-azacicloheptanona-(2) a partir de 1-formil-
3-nitro-azacicloheptanona-(2)

20. 5 gramos de 1-formil-3-nitro-azacicloheptanona-(2) se calientan hasta ebullición y bajo reflujo durante 45 minutos en 10 cc de agua. Tras refrigeración a temperatura ambiente se succiona la 3-nitro-azacicloheptanona-(2) formada, que muestra el punto de fusión de 165-168° (no corregido).



c) 3-amino-azacicloheptanona-(2) a partir de 3-nitro
azacicloheptanona-(2)

81,4 gramos de 3-nitro-azacicloheptanona-(2) se disuelven en 800 cc de etanol exento de agua y tras adición de 5 gramos de carbón paladiado se agita a presión normal y temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno hasta la fijación de la dosis teórica de hidrógeno (34,6 litros). Luego se filtra del catalizador, lo filtrado se libera del etanol en vacío de trompa de agua y el residuo se destila al alto vacío. La 3-amino-azacicloheptanona-(2) obtenida tiene el punto de ebullición de 115^o/0,02 Torr y el punto de fusión de 68-70^o.

d) 3-bencilamino-azacicloheptanona-(2) a partir de 3-amino-
azacicloheptanona-(2)

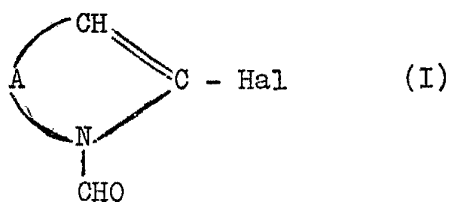
12,8 gramos de 3-amino-azacicloheptanona-(2) se disuelven en 250 cc de etanol, 10,6 gramos de benzaldehído y 2 gramos de níquel Raney se adicionan y se agita en una atmósfera de hidrógeno de 10 atmósferas y a una temperatura de 70^o hasta que cesa la fijación de hidrógeno. A continuación se libera del catalizador, el disolvente se destila en vacío de trompa de agua y el residuo recristaliza en etanol-agua. La 3-bencilamino-azacicloheptanona-(2) obtenida tiene el punto de fusión de 76-77^o.



N O T A

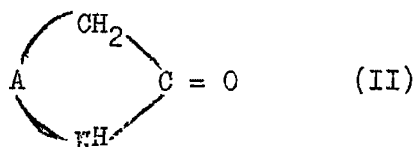
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 939/68 del 22.1.68.

5. 1. Procedimiento para la preparación de 1-formil-2-halógeno-azacicloalquenos de la fórmula I



en la que

- A significa un radical alquilénico con 4 a 10 átomos de carbono en la cadena, insustituido o sustituido mediante alquilo inferior, y
15. Hal significa halógeno, caracterizado porque se hace reaccionar una azacicloalquena de la fórmula II



en la que

5. A tiene la significación arriba indicada, en presencia de un disolvente y/o diluyente aprótico, orgánico, con un reactivo de formilación que consta de una formamida N,N-disubstituida y de un agente de halogenación ácido y el producto reaccional obtenido se hidroliza.
10. 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza un agente de formilación que consta de una formamida N,N-disubstituida y un haluro de un oxiácido inorgánico.
15. 3. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque en calidad de agente de formilación se utiliza dimetilformamida y un haluro de un oxiácido inorgánico.
20. 4. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque en calidad de agente de formilación se utiliza dimetilformamida y oxihaluro de fósforo.
5. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 3,



caracterizado porque en calidad de agente de formilación se utiliza dimetilformamida y un trihaluro o pentahaluro de fósforo.

5. 6. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque en calidad de agente de formilación se utiliza dimetilformamida y fósgeno.

7. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque en calidad de agente de formilación se utiliza dimetilformamida y cloruro de tionilo.

10. 8. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque en calidad de azacicloalcanona de la fórmula II se utiliza un azacicloheptanona-(2) substituida ecentualmente mediante alquilo.

15. 9. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la reacción se realiza en un exceso en formamida N,N-disubstituida en calidad de disolvente y/o diluyente aprótico, orgánico.

10. Procedimiento para la preparación de 1-formil-2-halógeno-azacicloalquenos.:

20. 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.

JAIMÉ ISERN

P. P.

Firmado por JOSÉ RODRIGUEZ