

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.

19 ES 21 22	11 NUMERO 478568	10 A1
	FECHA DE PRESENTACION 13-3-79	

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES: 61 NUMERO 78-07779	52 FECHA 17-3-78	53 PAIS Francia
--	---------------------	--------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 307/77	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE (1R,5S)-6,6-DIMETIL-4(R)-/(S)-CIANO-(3'-FENOXIFENIL)-METOXI/3-OXA-BICICLO(3-1-0)-HEXAN-2-ONA".

71 SOLICITANTE (S)

ROUSSEL-UCLAF (1840 E)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

35 Bd des Invalides, 75007 París, Francia

72 INVENTOR (ES)

Jacques MARTEL, Jean TESSIER y André TECHE

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 71.101)

La invención se refiere a un procedimiento de preparación de un éter de un α -ciano-alcohol ópticamente activo.

5 / La invención tiene por objeto más particularmente un procedimiento de preparación de la (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)/(S)-ciano-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-biciclo(3-1-0)-hexan-2-ona, caracterizado por someter una mezcla de (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)/(S)-ciano-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-biciclo(3-1-0)-hexan-2-ona y de (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)/(R)-ciano-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-biciclo(3-1-0)-hexan-2-ona, a la acción de un agente básico, en el seno de un disolvente en el que la (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)/(S)-ciano-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-biciclo(3-1-0)-hexan-2-ona es insoluble, y separar este último
10 compuesto por insolubilización.
15

El agente básico empleado en el procedimiento de la invención se selecciona particularmente entre el grupo constituido por amoníaco, trietilamina, dietilamina, morfolina, pirrolidina, piperidina, y, empleados en
20 cantidad catalítica, sosa, potasa, alcoholatos alcalinos, amiduros alcalinos e hidruros alcalinos. En este procedimiento es particularmente ventajoso el empleo de trietilamina.

El disolvente empleado en el procedimiento es particularmente un alcohol tal como isopropanol.
25

La obtención de la mezcla de (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)/(S)-ciano-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-biciclo(3-1-0)-hexan-2-ona y de (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)/(R)-ciano-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-biciclo(3-1-0)-hexan-2-ona se describe en la solicitud de patente española nº
30

476.220 presentada el 21 de Diciembre de 1978 por la sociedad solicitante, titulada "Procedimiento de preparación del alcohol (S)- α -ciano-3-fenoxibencílico".

5 En esta solicitud, la mezcla de los dos éteres diastereoisómeros se obtiene por acción de alcohol (RS)- α -ciano-3-fenoxibencílico sobre lactona del ácido cis-2,2-dimetil-3S-(hidroximetil)-ciclopropano-1R-carboxílico, en medio ácido.

10 Se da más adelante un ejemplo de tal preparación, de modo indicativo, en la parte experimental.

15 En esta misma solicitud se describe igualmente la separación de los dos éteres diastereoisómeros por un procedimiento físico tal como la cristalización o cromatografía después de su hidrólisis individual a alcohol (S) ó (R)- α -ciano-3-fenoxibencílico.

Más adelante, en la parte experimental, se da un ejemplo de hidrólisis de éter de alcohol (S) a alcohol (S)- α -ciano-3-fenoxibencílico.

20 En la solicitud de patente antes citada se efectúa la separación de los dos éteres diastereoisómeros por un procedimiento físico aplicado a la mezcla de una composición bien determinada resultante de la reacción de esterificación. En estas condiciones, el peso que se puede obtener de cada diastereoisómero es como máximo el que estaba inicialmente presente en la mezcla. Cuando es completa,
25 la reacción de esterificación entre la lactona del ácido cis-2,2-dimetil-3S-(dihidroximetil)ciclopropano-1R-carboxílico y el alcohol α -ciano-3-fenoxibencílico racémico conduce a una mezcla equimolecular de los 2 diastereoisómeros
30 previsible, y el peso de cada uno de ellos que se puede

separar por un procedimiento físico no puede exceder nunca de la mitad del peso de la mezcla sometida inicialmente al tratamiento de aislamiento.

5 La presente invención tiene por objeto la obtención de (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)/(S)-ciano-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-biciclo(3-1-0)-hexan-2-ona (compuesto A) a partir de, o bien una mezcla de este compuesto A y su diastereoisómero, la (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)/(R)-ciano-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-biciclo(3-1-0)-hexan-2-ona (compuesto B), o bien a partir del compuesto B sólo, según el
10 procedimiento descrito antes, empleando la acción de un agente básico en el seno de un disolvente apropiado.

El procedimiento de la invención tal como se ha expuesto anteriormente, implica una separación física del
15 éter diastereoisómero deseado, pero en el procedimiento de la invención esta separación física se aplica a la mezcla de éteres diastereoisómeros colocada voluntariamente en un medio químico seleccionado para permitir una evolución continua y apropiada de la composición de la mezcla que resulta de la reacción de esterificación.
20

El medio químico se selecciona por un lado para permitir obtener, en fase soluble, la estereoconversión mutua de un diastereoisómero en el otro (compuesto A \rightleftharpoons compuesto B), obteniéndose la epimerización del
25 centro bencílico quiral por acción de un agente básico, siendo las proporciones de los compuestos A y B, una vez alcanzado el equilibrio, representativas de las condiciones de equilibrio (particularmente del disolvente, de la base y de la temperatura), y diferentes, en general, de las que eran al comienzo.
30

El medio químico se elige por otro lado para obtener, además, la insolubilidad del único compuesto A deseado. Por este hecho, a medida que el compuesto A se elimina del medio de reacción por insolubilización, se prosigue la estereoconversión del compuesto B en compuesto A, en fase soluble, en medio básico. El compuesto A así formado (a partir del compuesto B) se insolubiliza de nuevo. De ello resulta un desplazamiento continuo del equilibrio que determina la transformación progresiva del compuesto B en compuesto A deseado. Evidentemente, cuanto más insoluble es el compuesto A en el medio de reacción, más alto es el grado de conversión del compuesto B en compuesto A.

Cuando, en el procedimiento de la presente invención, se emplea inicialmente sólo el diastereoisómero B, a falta de la cristalización espontánea del compuesto A que es necesaria para la iniciación y la consecución de la estereoconversión, la introducción de algunos gérmenes cristalinos del diastereoisómero A inicia el proceso de epimerización.

El procedimiento de la presente invención, igual que el que se ha reivindicado anteriormente por la sociedad solicitante en la solicitud de patente española 458.112 titulada "Procedimiento de transformación de un éster de ácido" quiral de α -ciano-alcohol secundario ópticamente activo de estructura (R) en éster de ácido quiral de α -ciano-alcohol secundario de estructura (S)", presentada el 22 de abril de 1977, permite obtener éteres de alcohol (S)- α -ciano- β -fenoxibencílico (o ésteres de alcohol (S)- α -ciano- β -fenoxibencílico en el caso de la solicitud de patente española 476.220) que contienen el ra-

5 dical alcohólico desdoblado en cantidad ponderalmente superior a la que estaba presente en la mezcla de éteres de alcohol (S) y de éteres de alcohol (R) [o en una mezcla de éteres de alcohol (S) y de éteres de alcohol (R)] empleada al comienzo de la reacción.

10 Ha de entenderse que, en condiciones de operación idénticas, el empleo de la lactona del ácido cis-2,2-dimetil-3(R)-hidroximetil-ciclopropano-1(S)-carboxílico, antípoda de la que permite obtener el diastereoisómero que comprende el alcohol de configuración (S), permite obtener, según el procedimiento de la invención, el diastereoisómero cristalizado antípoda del compuesto A y que contiene el alcohol de configuración (R) (compuesto B).

15 El procedimiento de la invención es, pues, particularmente ventajoso por su simplicidad y por su rendimiento inesperado, que corresponde a la obtención de un éter diastereoisómero en cantidad superior a la contenida en la mezcla de éteres diastereoisómeros de partida.

20 Con relación a los éteres diastereoisómeros descritos en la solicitud de patente española nº 458.112, los éteres diastereoisómeros obtenidos en la presente invención ofrecen una ventaja muy importante. Contrariamente a los éteres, se prestan a una solvolisis fácil, en medio ácido, y permiten acceder, a partir del compuesto A, al alcohol (S)- α -ciano-3-fenoxibencílico, y a partir del compuesto B, al alcohol (R)- α -ciano-3-fenoxibencílico, obteniéndose estos dos compuestos con conservación de la configuración y sin alteración química.

30 El procedimiento de la invención, seguido de una solvolisis ácida, permite por lo tanto efectuar el

desdoblamiento de cianhidrinas quirales. Aplicado al caso del alcohol (RS)- α -ciano-3-fenoxibencílico, este procedimiento permite obtener los antípodas ópticos de esta cianhidrina, y particularmente la forma (S), que es de interés particular. En efecto, los ésteres de este alcohol (S) y diversos ácidos ciclopropanocarboxílicos y arilacéticos sustituidos en α conducen a ésteres de una potencia insecticida excepcional.

El ejemplo siguiente ilustra la invención.

10 Ejemplo: (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)-/(S)-ciano-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-biciclo(3-1-0)-hexan-2-ona (compuesto A) a partir de una mezcla de (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)-/(S)-ciano-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-biciclo(3-1-0)-hexan-2-ona (compuesto A) y (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)-/(R)-ciano-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-biciclo(3-1-0)-hexan-2-ona (compuesto B).

Se disuelven a 45°C 18,4 g de una mezcla bruta de (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)-/(S)-ciano-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-biciclo(3-1-0)-hexan-2-ona y (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)-/(R)-ciano-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-biciclo(3-1-0)-hexan-2-ona, en 75 cm³ de isopropanol, se deja enfriar a 30°C con agitación, se añaden 7,5 cm³ de trietilamina, se agita durante 17 horas a 22°C, se aísla, por centrifugación, el precipitado formado, se lava con isopropanol, se seca, se cristaliza en 35 cm³ de isopropanol, y se obtienen 10,66 g de (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)-/(S)-ciano-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-biciclo(3-1-0)-hexan-2-ona. P. de f. = 126°C (α)_D = -71° (c = 1%, benceno).

Espectro ultravioleta (etanol)Inflexión a 226 nm ($E_1^1 = 319$)Inflexión a 267 nm ($E_1^1 = 52$)Inflexión a 271 nm ($E_1^1 = 56$)Máximo a 270 nm ($E_1^1 = 60$)Inflexión a 280 nm ($E_1^1 = 48$)Espectro de RMN (deuterocloroformo)

Máximos a 1,18-1,23 ppm, característicos de los hidrógenos de los metilos geminales; máximos a 1,98-2,08 y 2,15-2,25 ppm característicos de los hidrógenos del ciclopropilo; máximos a 5,53-5,56 ppm, característicos del hidrógeno situado sobre el mismo átomo de carbono que el grupo nitrilo y del hidrógeno en posición 4.

Preparación de la mezcla de compuesto (A) y compuesto (B).

La mezcla de (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)-/(S)-ciano-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-biciclo(3-1-0)-hexan-2-ona y (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)-/(R)-ciano-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-biciclo(3-1-0)-hexan-2-ona empleada como material de partida del ejemplo puede prepararse del modo siguiente:

Se mezclan 22,53 g de alcohol (R,S)- α -ciano-3-fenoxibencílico, 9,46 g de lactona del ácido cis 2,2-dimetil-3 β -(dihidroximetil)-ciclopropano-1R-carboxílico, 0,15

g de ácido paratoluensulfónico monohidratado, se lleva la mezcla de reacción a 80°C bajo un vacío de 10^{-2} mm de mercurio durante 2 horas y eliminando el agua, y se obtienen 30,7 g de residuo; se disuelve en una mezcla de 100 cm³ de cloruro de metileno y 400 cm³ de éter isopropílico, se lava la disolución orgánica con una disolución acuosa de sosa 2N, y después con agua, con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 0,1 N, y finalmente con agua, se someten a extracción los líquidos de lavado con una mezcla de cloruro de metileno y éter isopropílico, se reúnen las fases orgánicas, se secan, se filtran, se concentran hasta sequedad por destilación a presión reducida, se disuelve el residuo (27,8 g) en 56 cm³ de etanol, se añaden 150 cm³ de disolución acuosa saturada de bisulfito de sodio, se observa la aparición de un precipitado, se agita durante una hora y media, se añaden 50 cm³ de acetato de etilo, se filtra, se lava el material insoluble con acetato de etilo y con agua, se lleva el filtrado a un embudo de decantación, se agita, se deja reposar, se separa por decantación la fase acuosa, se lava la fase orgánica con una disolución acuosa de cloruro de sodio, se seca, se filtra, se concentra hasta sequedad por destilación a presión reducida, y se obtienen 18,4 g de mezcla bruta de (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)-/(S)-ciano-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-biciclo(3-1-0)-hexan-2-ona y (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)-/(R)-ciano-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-biciclo(3-1-0)-hexan-2-ona, que se emplea tal como está en el ejemplo anterior.

30 Hidrólisis del compuesto A

Por otro lado, el (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)-/(S)-
-ciano-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-biciclo(3-1-0)-hexan-
-2-ona puede hidrolizarse a alcohol (S)- α -ciano-3-fenoxi
bencílico, del modo siguiente:

5 En una mezcla de 100 cm³ de dioxano y 50 cm³ de
agua, se introduce 1 g de ácido paratoluensulfónico mono-
hidratado y 10 g de (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)-/(S)-ciano-
-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-biciclo(3-1-0)-hexan-2-ona
obtenida en el ejemplo anterior, se lleva la mezcla de reac
10 ción a reflujo, se mantiene así durante 23 horas, se con-
centra a presión reducida hasta la mitad del volumen ini-
cial, se añade éter al residuo, se agita, se decanta des-
pués, se lava la disolución etérea con agua, se seca, se
filtra, se concentra hasta sequedad por destilación a pre-
15 sión reducida, se cromatografía el residuo (9,5 g) sobre
gel de sílice eluyendo con una mezcla de benceno y aceta-
to de etilo (9/1), y se obtienen 6,1 g de alcohol (S)- α -
-ciano-3-fenoxibencílico (α)_D²⁰ = -16,52 (c = 0,8%, ben-
ceno).

20

Espectro de RMN (deuterocloroformo)

máximo a 3,25 ppm, característico del hidrógeno de la fun
ción alcohol; máximo a 5,42 ppm característico del hidró-
25 geno situado en el mismo átomo de carbono que el grupo ni-
trilo.

REIVINDICACIONES

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

10 1ª.- Un procedimiento de preparación de (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)-/(S)-ciano-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-biciclo(3-1-0)-hexan-2-ona, caracterizado por someter una mezcla de (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)-/(S)-ciano-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-biciclo(3-1-0)-hexan-2-ona y (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)-/(R)-ciano-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-bi
15 ciclo(3-1-0)-hexan-2-ona a la acción de un agente básico, en el seno de un disolvente en el que la (1R,5S)-6,6-dimetil-4(R)-/(S)-ciano-(3'-fenoxifenil)-metoxi/3-oxa-biciclo(3-1-0)-hexan-2-ona es insoluble, y separar este último compuesto por insolubilización.

20 2ª.- Un procedimiento de preparación según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el agente básico está seleccionado del grupo constituido por amoníaco, trietilamina, dietilamina, morfolina, pirrolidina, piperidina, y, empleados en cantidad catalítica, sosa, potasa, alcoholatos
25 alcalinos, amiduros alcalinos e hidruros alcalinos.

3ª.- Un procedimiento de preparación según la reivindicación 2ª, caracterizado porque el agente básico es trietilamina.

30 4ª.- Un procedimiento de preparación según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el disolvente es un

alcanol.

5a.- Un procedimiento de preparación según la reivindicación 4a, caracterizado porque el disolvente es isopropanol.

5

6a.- "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE (1R,5S)-6,6-DIMETIL-4(R)-/(S)-CIANO-(3'-FENOXIFENIL)-METOXI/3-OXA-BICICLO(3-1-0)-HEXAN-2-ONA"

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

10

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

Madrid, 13.MAR.1979

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder

