

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 919**

51 Int. Cl.:

C07C 239/04 (2006.01)

C07D 211/92 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2013 PCT/EP2013/052826**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.08.2013 WO13120874**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2013 E 13703814 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2814808**

54 Título: **Procedimiento de preparación de cloraminas**

30 Prioridad:

17.02.2012 EP 12155970

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.05.2017

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

FORD, MARK JAMES

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 612 919 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de cloraminas

Campo de la invención

5 La presente solicitud se refiere a un procedimiento para preparar cloraminas de fórmula (I) que pueden usarse como precursores para la síntesis de los compuestos químicos finos y los principios activos a partir de productos farmacéuticos y/o de la agricultura (Kovacic y col. Chemical Reviews 1970, 70, 6, 639).

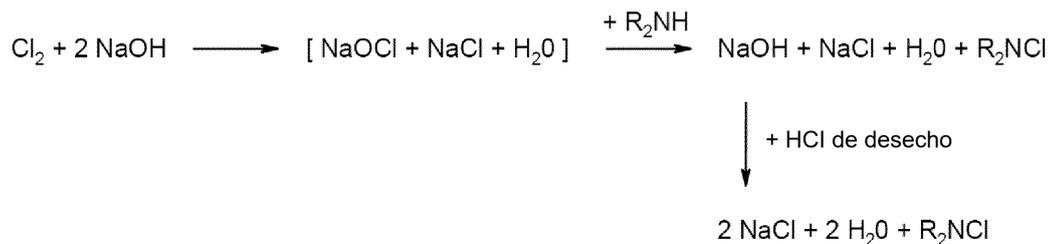


10 Se sabe que, en aminas secundarias (II) donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de radicales de alquilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros, el hidrógeno puede intercambiarse por cloro con un agente de cloración.

15 En el caso de aminas secundarias con impedimento estérico, se necesitan N-cloramidas muy activas, por ejemplo N-clorosuccinimida (Kovacic y col., Chemical Reviews 1970, 70, 6, 639) o dicloroisocianurato sódico (Zakrzewski, Synthetic Communications 1988, 18 (16&17), 2135) como agentes de cloración. Sin embargo, los rendimientos normalmente son solo moderados (75-86 %), e incluso cuando los rendimientos son mejores (por ejemplo, J. Org. Chem. 1997, 62, 16, 5631), se obtiene inevitablemente un equivalente de la amida como residuo, lo que es desventajoso tanto económica como ecológicamente. Se conoce la cloración directa de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina con solución de hipoclorito sódico (comúnmente conocido como lejía o lejía líquida) (Ingold y col., JACS, 1973, 6400). El rendimiento es solo del 77 % y las diluciones de 100 ml de lejía líquida por 7 g de amina usadas en la reacción descrita proporcionan bajos rendimientos espacio-tiempo en un procedimiento industrial. Toshimasa y col., Bull. Chem. Soc. Jap., 1972, 45, 1802, describieron un rendimiento mayor (96,5 %). Sin embargo, en dicho documento, por cada 28 g de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, realmente se consumían 220 ml de HCl acuoso y 250 ml de lejía líquida. Semejante gran carga salina también es desventajosa en la industria y se forma como resultado de un exceso de agente de cloración que debe degradarse a escala industrial al final de la reacción. La formación de 1-cloro-2,2,3,3-tetrametil-4-oxoimidazolidina con un 94 % de rendimiento informada en Bull. Chem. Soc. Jap., 1972, 45, 1802, se describe solamente con un exceso de agente de cloración y en el caso de disoluciones de 1,4 g de amina en 40 ml de lejía líquida. Fellous y col., Tetrahedron Lett, 2000, 9878, en el caso de tales cloraciones, describen solamente rendimientos del 76-91 % de acuerdo con el sustrato. Los 10 equivalentes (eq.) del agente de cloración usado también muestran que la síntesis de N-clorodialquilaminas a la escala industrialmente apropiada continúa siendo un problema sin resolver.

30 Inevitablemente, en el caso de utilizar lejía líquida (NaOCl), se obtiene al menos un equivalente de sal adicional (Esquema 1), a menudo con formación de más de dos equivalentes. Por ejemplo, Bull. Soc. Chem. Jap. describe la formación de 2,66 equivalentes de sal con el fin de secuestrar el cloro por completo. Puesto que el pH se eleva al final de la reacción (como resultado de la formación de NaOH), el potencial de oxidación de la lejía líquida disminuye durante el curso de la reacción. Esto explica la reacción incompleta incluso si se usan mayores excesos de lejía líquida.

Esquema 1:



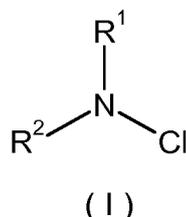
Spanswick y col., Can. J. Chem., 1970, 48, 548 exponen que las cloraminas en presencia de ácidos fuertes son ellas mismas buenos agentes de cloración. En consecuencia, es fundamental el secuestro del HCl formado.

40 Bally y col. (Oscar Bally: "Einwirkung von Chlor auf Pyridin, Piperidin und Derivate derselben", Chemische Berichte, vol. 21, 1888, páginas 1772-1777) desvela la reacción de cloro en piperidina en solución acuosa, alcalina o

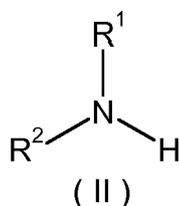
clorofórmica, dando un aceite, que consiste en 1-cloro-piperidina. De acuerdo con Bally y col., sin embargo, los compuestos obtenidos que se obtienen mediante el procedimiento descrito, no son estables y se prefiere la lima clorada como agente de cloración.

5 Es de esta manera un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para preparar cloraminas con impedimento estérico que superen los inconvenientes descritos anteriormente.

El objeto se alcanzó por medio de un procedimiento para preparar cloraminas de fórmula (I)



en la que R¹ y R² forman juntos un grupo -(CH₂)₅- sustituido con 4 grupos metilo; mediante reacción de aminas secundarias de fórmula (II)



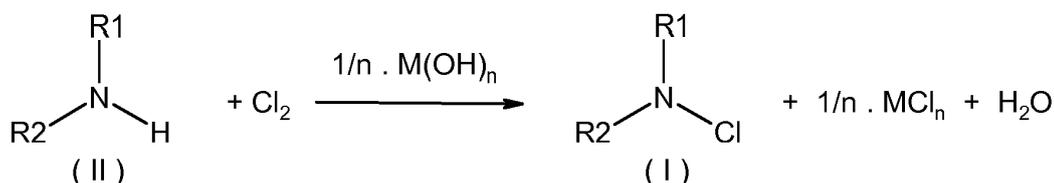
10 en la que los radicales R¹ y R² son cada uno como se define anteriormente con gas cloro en presencia de una base acuosa de óxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo.

En el contexto de la presente invención, se usa 2,2,6,6-tetrametilpiperidina como una amina secundaria muy particularmente preferida de fórmula (II).

15 Se ha descubierto que, sorprendentemente, una mezcla de una amina secundaria, por ejemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, y un equivalente de base de hidróxido concentrada pueden convertirse directamente en el derivado N-cloro con rendimiento prácticamente cuantitativo a bajas temperaturas y con un pequeño exceso de gas cloro.

20 La utilización directa de la presente invención de cloro en presencia de solamente un equivalente de hidróxido para secuestrar el HCl formado se muestra a continuación en el Esquema 2.

Esquema 2:



25 En base a la amina de fórmula (II), de acuerdo con la presente invención, se utilizan de 1,0 a 1,5 equivalentes de base (n = número de grupos hidroxilo), preferentemente de 1,0 a 1,2 equivalentes de base, de la base hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo. Se da particular preferencia al uso de la base en una relación equimolar. En el caso de los hidróxidos de metales alcalinotérreos (Esquema 2, n = 2), por ejemplo Ca(OH)₂, correspondientemente solo se utilizan de 0,5 a 0,75 equivalentes, preferentemente de 0,5 a 0,6 equivalentes, más preferentemente de 0,5 a 0,55 equivalentes.

30 El gas cloro usado para la cloración se usa en un pequeño exceso de 1,1 a 1,5 equivalentes, preferentemente de 1,1 a 1,3 equivalentes, más preferentemente de 1,1 a 1,2 equivalentes de Cl₂ en base a la amina de fórmula (II) que ha de clorarse.

Las bases de metales alcalinotérreos (n=2) adecuadas se seleccionan del grupo que consiste en hidróxido de magnesio e hidróxido cálcico.

Las bases de metales alcalinos (n=1) adecuadas se seleccionan del grupo que consiste en hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico.

La cloración de la presente invención se realiza en un intervalo de temperatura de +20 a -15 °C, preferentemente +10 a -10 °C, más preferentemente +5 a -5 °C.

- 5 La concentración de la base acuosa utilizada se selecciona preferentemente de un modo tal que tenga una concentración máxima, pero la sal de cloruro formada se disuelva completamente a la temperatura de tratamiento final.

Tan pronto como finaliza la reacción, la sal de la fase acuosa, posiblemente tras calentar a temperatura ambiente o a temperaturas, por ejemplo, por debajo de 50 °C, puede separarse fácilmente de la N-cloramina.

- 10 En comparación con los procedimientos descritos en la técnica anterior, el procedimiento de acuerdo con la presente invención, debido las concentraciones mayores, puede alcanzar un rendimiento espacio-tiempo mucho mayor.

- 15 Para el tratamiento final de la mezcla de reacción, la fase acuosa puede lavarse con un disolvente orgánico no reactivo añadido a la fracción principal. Los disolventes orgánicos adecuados se seleccionan, por ejemplo, del grupo que consiste en alcanos, por ejemplo: heptano; haloalcanos, por ejemplo: diclorometano, dicloroetano; aromáticos, por ejemplo: tolueno, xileno, etilbenceno, clorobenceno, benzotrifluoruro; cicloalcanos, por ejemplo: ciclohexano y metilciclohexano; ésteres, por ejemplo: acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isopropilo.

Si este disolvente forma un azeótropo con agua, la recuperación por destilación del disolvente simultáneamente puede también servir para secar la N-cloramina. Los disolventes adecuados que forman un azeótropo con agua se seleccionan, por ejemplo, del grupo que consiste en tolueno y xileno.

- 20 La presente invención ha de ilustrarse en detalle con los ejemplos que se siguen.

Ejemplos

Ejemplo 1: Uso de NaOH como una base

- 25 Se mezclan 20 g de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina con 40,7 g, 1,1 eq., de una solución de hidróxido sódico al 15 % y se enfría de 5 a 10 °C. Durante un periodo de 1,5 horas se introducen 10,8 g, 1,1 eq., de gas cloro, después se usa gas nitrógeno para eliminar el exceso de cloro y se calienta la mezcla a temperatura ambiente (TA). Después de separar las fases, lavar la fase acuosa con 25 ml de diclorometano, secar las fases orgánicas combinadas con sulfato de magnesio y destilar el diclorometano al vacío, se obtienen 24,2 g, 99 %, de 1-cloro-2,2,6,6-tetrametilpiperidina.

Ejemplo 2: Uso de Ca(OH)₂ como una base

- 30 Se mezclan 20 g de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina con agua y 6,42 g, 0,6 eq., de hidróxido cálcico y la suspensión se enfría a 5 °C. Durante un periodo de 1,5 horas, se introducen 10,8 g, 1,1 eq., de gas cloro, después se usa gas nitrógeno para eliminar el exceso de cloro y se calienta la mezcla a TA. Después de separar las fases, lavar la fase acuosa con 25 ml de diclorometano, secar las fases orgánicas combinadas con sulfato de magnesio y destilar el diclorometano al vacío, se obtienen 24,2 g, 99 %, de 1-cloro-2,2,6,6-tetrametilpiperidina.

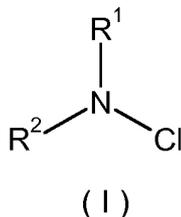
Ejemplo 3: Uso of NaOH como una base

- 35 Se mezclan 30 g de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina con 61,1 g, 1,1 eq., de una solución de hidróxido sódico al 15 % y se enfría de 5 a 10 °C. Durante un periodo de 1,2 horas se introducen 16,2 g, 1,1 eq., de gas cloro; después se usa gas nitrógeno para eliminar el exceso de cloro y la mezcla se calienta a TA. Después de separar las fases y lavar la fase acuosa con 15 ml de tolueno, las fases orgánicas se combinan y el disolvente se destila al vacío, y se obtienen 36,2 g, 99 %, de 1-cloro-2,2,6,6-tetrametilpiperidina.

40

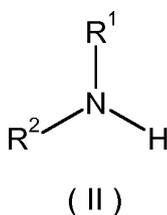
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de cloraminas de fórmula (I)



en la que

5 R^1 y R^2 forman juntos un grupo $-(\text{CH}_2)_5-$ sustituido con 4 grupos metilo;
por reacción de aminas secundarias de fórmula (II)



en la que R^1 y R^2 tienen cada uno el significado definido anteriormente,
con gas cloro en presencia de una base acuosa de óxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo.

- 10 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la amina secundaria de fórmula (II) es 2,2,6,6-tetrametilpiperidina.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** se ejecuta en un intervalo de temperatura de +10 °C a - 10 °C.
- 15 4. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** la base de óxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo, basadas en los equivalentes de base de los mismos, y el gas cloro se usan en cantidades equimolares, o la base se usa con un ligero exceso.
5. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la base de metal alcalinotérreo se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de magnesio e hidróxido cálcico.
- 20 6. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la base de metal alcalino se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico.
7. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** la concentración de la base acuosa de óxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo se selecciona de tal modo que las sales de cloruro de metal alcalino o de metal alcalinotérreo que se forman se disuelven sustancialmente a la temperatura de realización del tratamiento final.