

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 735 507**

51 Int. Cl.:

C07C 253/30 (2006.01)

C07C 255/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2011 PCT/EP2011/073292**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12084862**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2011 E 11807900 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2655319**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de sales de cis-1-amonio-4-alcoxíciclohexanocarbonitrilo**

30 Prioridad:

22.12.2010 EP 10196473
29.12.2010 US 201061427913 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.12.2019

73 Titular/es:

BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Alfred-Nobel-Straße 50
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

VOLZ, FRANK;
SCHNATTERER, ALBERT;
KAPTEIN, BERNARDUS y
CASTELIJNS, ANNA, MARIA, CORNELIA,
FRANCISCA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 735 507 T3

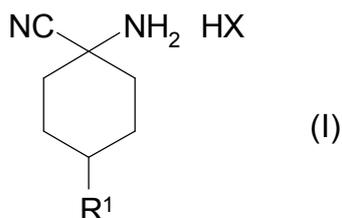
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

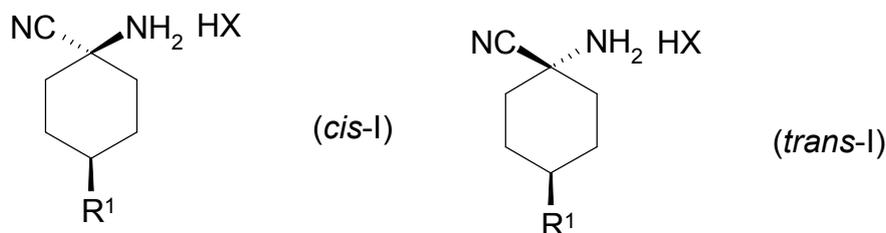
Procedimiento para la preparación de sales de *cis*-1-amonio-4-alcociclohexanocarbonitrilo

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de sales de *cis*-1-amonio-4-alcociclohexanocarbonitrilo y a nuevos intermedios o compuestos de partida que están presentes durante, o se usan en, los procedimientos de acuerdo con la invención. Las sales de *cis*-1-amonio-4-alcociclohexanocarbonitrilo son productos intermedios importantes en la síntesis de sustancias activas insecticidas.

Las sales de amonio cíclicas sustituidas se pueden obtener por reacción de los aminonitrilos correspondientes con ácidos. A este respecto, se pueden obtener compuestos de la fórmula (I)



como una mezcla de isómeros de las fórmulas (*cis*-I) y (*trans*-I)



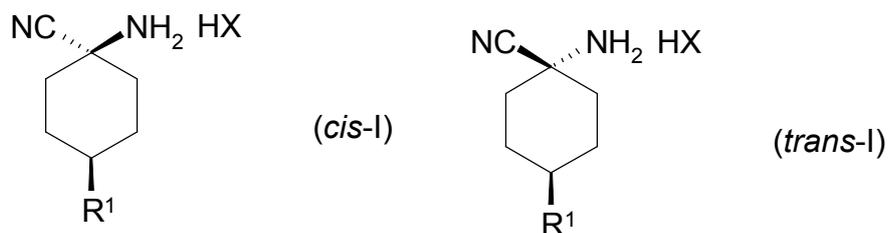
En la bibliografía se describen sales de 1-aminociclohexanocarbonitrilos sustituidas en la posición 4 correspondientes (L. Munday, J. Chem. Soc., 1961, 4372-4379; L. Munday, Nature, 1961, 190, 1103-1104; Y. Maki y T. Masugi, Chem. Pharm. Bull., 1973, 21, 685-691; J. T. Edward y C. Jitrangsri, Can. J. Chem., 1975, 53, 3339-3350). Las sales descritas en dichos documentos son exclusivamente clorhidratos de los 1-aminociclohexanocarbonitrilos correspondientes. Se aíslan desde con una relación de isómeros *cis/trans* desfavorable hasta el compuesto *trans* puro. Esto no es sorprendente, ya que se describe una estereoquímica correspondiente en la bibliografía mencionada anteriormente para productos de reacción de Strecker (aminonitrilos) y, subsiguientemente, las sales de los mismos. Debido a que se desea el isómero *cis* para el procedimiento descrito en este caso, los procedimientos conocidos por la bibliografía no son adecuados.

Los compuestos de las fórmulas (*cis*-I) y (*trans*-I) pueden prepararse según el procedimiento descrito en los documentos EP-A-0595130 y WO 2003/080557, los compuestos de las fórmulas (*cis*-I) y (*trans*-I) son nuevos.

La síntesis de la mezcla de isómeros *cis/trans* como el clorhidrato correspondiente se ha descrito ya como compuesto intermedio en el documento WO 2008/128058. Sin embargo, no se llevó a cabo una separación de los dos isómeros y, en consecuencia, no se describe la preparación selectiva del compuesto *cis*.

El objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento nuevo, económico para la preparación selectiva de sales de *cis*-1-amonio-4-alcociclohexanocarbonitrilo partiendo de *cis/trans*-amino-4-alcociclohexanocarbonitrilos.

Es objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación de compuestos de las fórmulas (*cis*-I) y (*trans*-I)



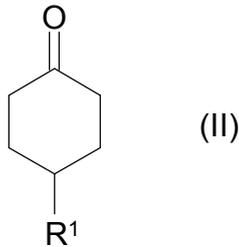
en las que

R¹ es OR²,

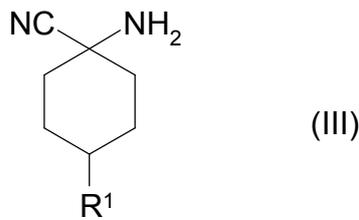
R² es alquilo,

HX es HCl, H₂SO₄, H₃PO₄, HCOOH, HO₂CCO₂H, ácido p-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico.

5 La reacción de Strecker se lleva a cabo, generalmente, de tal modo que una cetona cíclica sustituida de la fórmula (II)

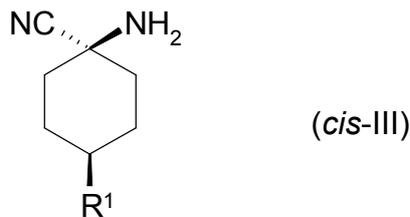


10 en la que R¹ tiene los significados indicados anteriormente, se hace reaccionar con cianuro de metal alcalino, cloruro de amonio y amoníaco (o directamente con ácido cianhídrico y amoníaco) en mezclas de disolventes orgánicos y agua en un sistema bifásico y el aminonitrilo de la fórmula (III)

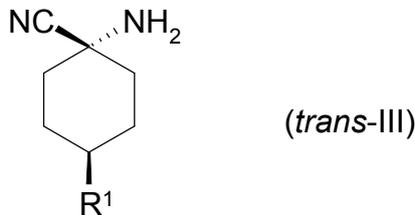


en la que R¹ tiene los significados indicados anteriormente, producido de este modo se aísla.

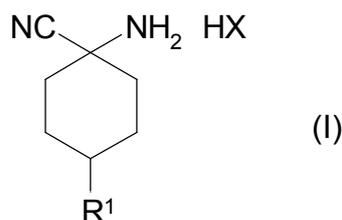
15 A este respecto, los aminonitrilos de la fórmula (III) se obtienen habitualmente como mezclas de isómero *cis* (*cis*-III):



e isómero *trans* (*trans*-III):

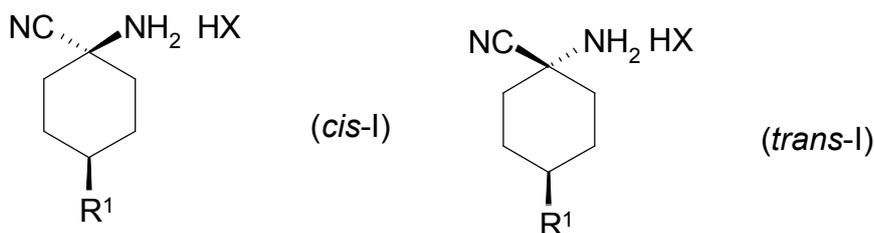


20 Estos aminonitrilos cíclicos sustituidos de la fórmula (III) pueden convertirse, mediante reacción con ácidos (HX) en disolventes orgánicos, en mezclas de las sales de amonio correspondientes de la fórmula (I)



A este respecto, los compuestos de la fórmula (I) se obtienen como mezclas de isómero *cis* (*cis*-I) e isómero *trans* (*trans*-I).

Se han encontrado nuevos compuestos de las fórmulas (*cis*-I) y (*trans*-I)



5

en las que
R¹ y HX tienen los significados indicados anteriormente.

Se da preferencia a compuestos de las fórmulas (*cis*-I) y (*trans*-I) en las que

- 10 R¹ es OR²,
R² es alquilo,
HX es H₂SO₄, H₃PO₄, HCOOH, HO₂CCO₂H, ácido p-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico.

Se da preferencia particular a compuestos de las fórmulas (*cis*-I) y (*trans*-I) en las que

- 15 R¹ es OR²,
R² es alquilo C₁-C₆;
HX es H₂SO₄, H₃PO₄, HCOOH o HO₂CCO₂H.

Se da preferencia muy particular a compuestos de las fórmulas (*cis*-I) y (*trans*-I) en las que

- R¹ es OR²,
R² es metilo, etilo o n-propilo (se destaca el metilo),
HX es HCOOH.

- 20 Las sales de amonionitrilo cíclico sustituido de la fórmula general (I) se requieren como productos intermedios para muchos compuestos (por ejemplo a partir de los documentos EP-A- 596 298, WO 95/26954, WO95/20572, EP-A 668 267, WO 96/25395, WO 96/35664, WO 97/01535, WO 97/02243, WO 97/36868, WO 98/05638, WO 99/43649, WO 99/48869, WO 99/55673, WO 01/23354, WO 01/74770).

- 25 A este respecto, puede ser ventajoso para determinados de estos compuestos, por ejemplo que se han conocido por los documentos EP-A-596 298, WO 95/26954, WO 95/20572, EP-A 668 267, WO 96/25395, WO 96/35664, WO 97/01535, WO 97/02243, WO 97/36868, WO 98/05638, WO 99/43649, WO 99/48869, WO 99/55673, WO 01/23354 y WO 01/74770, usar la correspondiente sal de amonionitrilo con configuración *cis* de la fórmula (*cis*-I).

- 30 Sorprendentemente, según el procedimiento de acuerdo con la invención, la mezcla de isómeros *cis/trans* de aminonitrilos (*cis*-III y *trans*-III) puede separarse por medio de sus correspondientes sales de amonio de las fórmulas (*cis*-I y *trans*-I), debido a su solubilidad diferente en disolventes orgánicos.

Pueden usarse preferentemente, como cianuros de metales alcalinos para la síntesis de la mezcla de isómeros *cis/trans* de la fórmula (III), cianuro de litio, cianuro de sodio o cianuro de potasio, se da preferencia particular al cianuro de sodio o al cianuro de potasio, se da preferencia muy particular al cianuro de sodio.

- 35 La cantidad de cianuro de metal alcalino, en base a la cetona de la fórmula (II), se encuentra entre 0,8 y 3 mol. Preferentemente, se usan cantidades entre 1 y 2,5 mol, en base a la cetona de la fórmula (II); se da preferencia particular a cantidades entre 1 y 1,5 mol por mol de cetona (II).

La cantidad de cloruro de amonio se encuentra entre 0,9 y 3,5 mol por mol de cetona (II). Se da preferencia a cantidades entre 1 y 3 mol por mol de cetona (II); se da preferencia particular a cantidades entre 1,1 y 2 mol por mol de cetona (II).

5 La cantidad de amoniaco, en base a la cetona de la fórmula (II), se encuentra entre 1 y 8 mol. Preferentemente, se usan cantidades entre 1 y 5 mol, en base a la cetona de la fórmula (II); se da preferencia particular a cantidades entre 1 y 3 mol por mol de cetona (II).

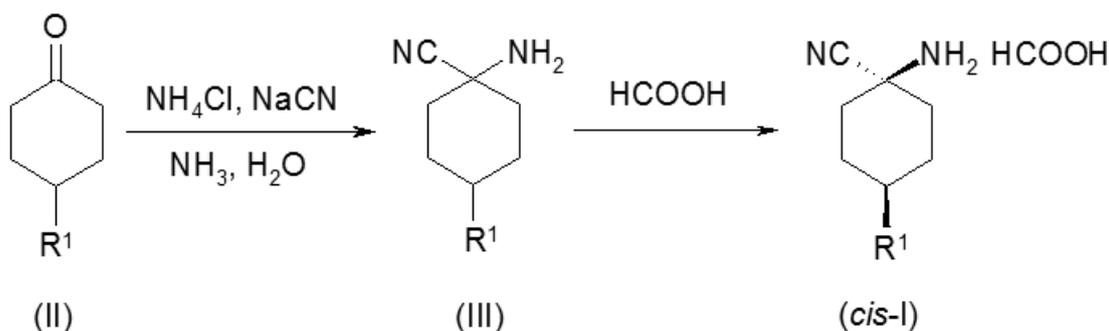
La temperatura de reacción del procedimiento de acuerdo con la invención se encuentra entre 20 y 100 °C; se da preferencia a una temperatura que varía de 20 a 70 °C.

10 Los disolventes adecuados son preferentemente agua, y también mezclas de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol)/agua, y también sistemas bifásicos constituidos por agua y disolventes orgánicos, tales como metil-terc-butil éter, tolueno, acetatos de alquilo (alquilo = por ejemplo, metilo, etilo) tetrahidrofurano. Los disolventes que son particularmente preferentes son agua, mezclas de agua/alcohol y los sistemas bifásicos siguientes constituidos por agua y disolventes orgánicos, tales como MTBE, tolueno, acetato de etilo o tetrahidrofurano.

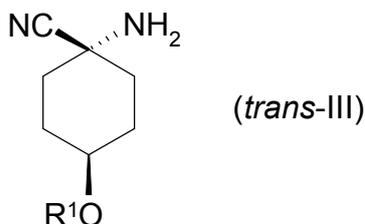
15 El aislamiento de la mezcla de isómeros de aminonitrilo *cis/trans* de la fórmula (III) se lleva a cabo mediante extracción líquido-líquido. Los aminonitrilos de la fórmula (III) obtenidos pueden extraerse con disolventes orgánicos, tales como tolueno, acetatos de alquilo (alquilo = por ejemplo, metilo, etilo), metil-terc-butil éter, tolueno tetrahidrofurano.

20 Se añade ácido a la solución obtenida de la mezcla de isómeros de aminonitrilos *cis/trans* (III) en uno de los disolventes orgánicos mencionados anteriormente, preferentemente en metil-terc-butil éter, tolueno, acetatos de alquilo (alquilo = por ejemplo, metilo, etilo), tetrahidrofurano y de modo particularmente preferente en metil-terc-butil éter, tolueno, acetato de etilo, acetato de metilo, tetrahidrofurano. Se da preferencia a ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido p-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico; se da preferencia particular a ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido p-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico; se da preferencia muy particular a ácido fórmico, ácido sulfúrico, ácido oxálico o ácido fosfórico y se destaca el ácido fórmico. El aislamiento de los sólidos de la fórmula (I) obtenidos se lleva a cabo por filtración de la mezcla de reacción y secado del residuo del filtro.

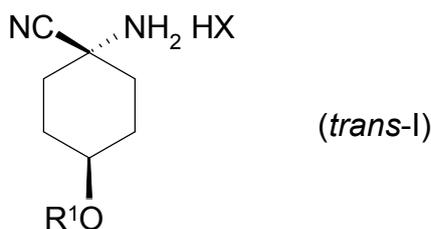
El procedimiento de acuerdo con la invención puede ilustrarse, a modo de ejemplo, mediante el esquema siguiente:



30 También es objeto de la presente invención un procedimiento para la isomerización del isómero *trans* no deseado de la fórmula (*trans*-III),

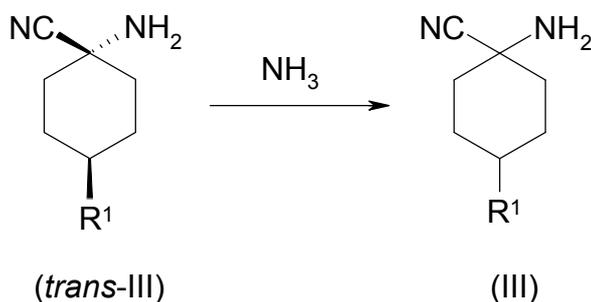


en la que R¹ tiene los significados mencionados anteriormente o la sal de amonio de la fórmula (*trans*-I),

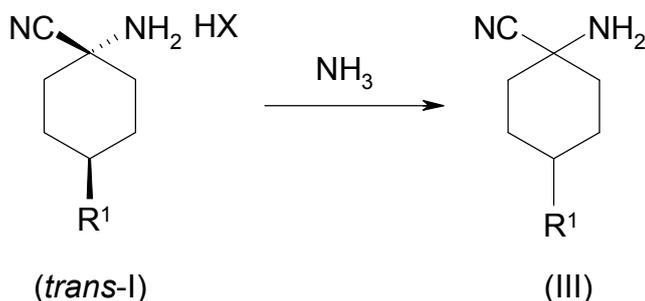


en la que
 R^1 , R^2 y HX tienen los significados indicados anteriormente
 para dar una mezcla de isómeros *cis/trans* de la fórmula (III), tal como se obtiene en la reacción de *Strecker*.

5 El procedimiento de acuerdo con la invención puede ilustrarse, a modo de ejemplo, mediante el esquema siguiente:



o



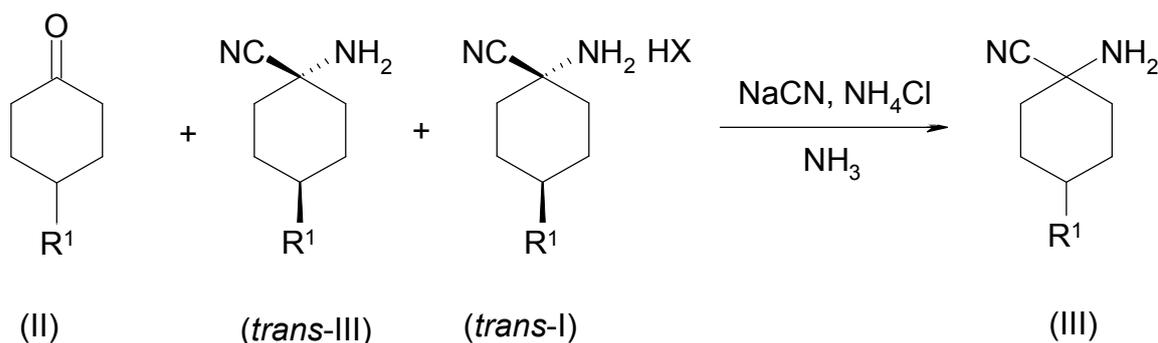
10 La cantidad de amoníaco, en base a la cetona de la fórmula (II), se encuentra entre 1 y 5 mol. Preferentemente, se usan cantidades entre 1 y 3 mol, en base a la cetona de la fórmula (III); se da preferencia particular a cantidades entre 1 y 2 mol por mol de cetona (III).

Se usa como disolvente una mezcla de agua/amoniaco o, correspondientemente, los disolventes descritos anteriormente.

15 La temperatura de reacción del procedimiento de acuerdo con la invención se encuentra entre 20 y 100 °C; se da preferencia a una temperatura que varía de 20 a 60 °C; de modo particularmente preferente de 50-60 °C.

20 Sorprendentemente, según el procedimiento de acuerdo con la invención, la isomerización de los isómeros *trans* no deseados (*trans-I* y *trans-III*) puede llevarse a cabo en las condiciones de la reacción de *Strecker*, lo que es ventajoso desde un punto de vista técnico. Además, es posible llevar a cabo la reacción de *Strecker* en una mezcla bifásica de disolvente orgánico y agua, lo que es muy eficaz desde un punto de vista técnico. Dichos ejemplos de este modo de proceder no se describen en la bibliografía.

El procedimiento de acuerdo con la invención puede verse más claramente, por ejemplo, mediante el esquema siguiente:



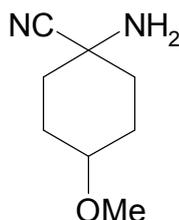
La reacción se lleva a cabo de forma análoga a la reacción de *Strecker*. Para la isomerización completa de los isómeros *trans* añadidos (*trans-III* y *trans-I*), la cantidad de amoníaco debe aumentarse en 2-5 mol por mol de isómeros *trans* (*trans-III* y *trans-I*), preferentemente 2-3 mol y de modo particularmente preferente 1,5-2 mol.

- 5 La temperatura de reacción del procedimiento de acuerdo con la invención se encuentra entre 20 y 80°C; se da preferencia a una temperatura que varía de 30 a 70 °C.

Ejemplos de preparación:

Ejemplo 1

cis/trans-1-Amino-4-metoxiciclohexanocarbonitrilo



- 10 Se añaden gota a gota NaCN (79,6 g, 1 eq., 1,56 mol, al 96 %, como solución saturada en H₂O) y amoníaco (265,3 g, 2,5 eq., 3,9 mol, al 25 % en H₂O) con agitación vigorosa (agitador de precisión) en 1,5 horas a una solución de 4-metoxiciclohexanona (204,4 g, 97,9 % (por CG), 1,56 mol, recién destilada: 59,9 °C/3 hPa), NH₄Cl (92,3 g, 1,1 eq., 1,72 mol, al 99,5 %, como solución saturada en H₂O (250 g)), tolueno (475 g, al 30 % en peso de la carga de reacción total). Después de un tiempo de agitación subsiguiente de 1 hora, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con tolueno. La fase de tolueno se destila a presión reducida dando una cantidad total de 700 g (si todo el tolueno se elimina, después permanecen 246,2 g de aceite con un contenido (% de área de CG) del 85 % de promedio). A partir de esto resultan: 209,3 g de *cis/trans*-1-amino-4-metoxiciclohexanocarbonitrilo (1,36 mol, 87 %, *cis* : *trans* = 55 : 45, CG-EM: [M]⁺: m/z = 154 (M-H)⁻: m/z = 153).
- 15
- 20 RMN de ¹H (600 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 9,63 (s ancho, 2H, NH₂), 3,46 (m, 1H, CHOMe, *cis*), 3,25 (s, 3H, Me, *trans*), 3,22 (s, 3H, Me, *cis*), 3,15 (m, 1H, CHOMe, *trans*), 1,29 – 2,27 (m, 8H, CH₂).
- 25 RMN de ¹³C (150 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 117,94 (CN, *cis* + *trans*), 75,7 (CHOMe, *trans*), 71,2 (CHOMe, *cis*), 55,6 (H₃CO, *trans*), 55,4 (H₃CO, *cis*), 51,5 (CNH₂, *cis*), 51,3 (CNH₂, *trans*), 31,4 (H₂NCCH₂, *trans*), 28,1 (H₂NCCH₂, *cis*), 27,6 (MeOCHCH₂, *trans*), 25,6 (MeOCHCH₂, *cis*).
- CG-EM [M]⁺: m/z = 154.

Ejemplo 2

Síntesis de hidrogenoformiato de *cis*-1-amino-4-metoxiciclohexanocarbonitrilo

- Una cantidad de MTBE de 1,4 kg se añade a una solución en tolueno de *cis/trans*-1-amino-4-metoxiciclohexanocarbonitrilo obtenida en el Ejemplo 1. Se añade con agitación a temperatura ambiente una cantidad de cristales de siembra de hidrogenoformiato de *cis*-1-amino-4-metoxiciclohexanocarbonitrilo al 1 % en moles (2,73 g, 13,6 mmol). Después se añade ácido fórmico (32,3 g, 26,5 ml, 0,7 mol) gota a gota durante 15 minutos y la solución obtenida se enfría con un baño de hielo durante 2 horas. El formiato de amonio precipitado se separa por filtración y la torta del filtro se lava con tolueno y MTBE. Después del secado, se obtiene hidrogenoformiato de *cis*-1-amino-4-metoxiciclohexanocarbonitrilo (118,7 g, contenido: % de área por CG después de derivatización con anhídrido trifluoroacético: 82,8 %, *cis/trans* = 95:5, de lo que se obtienen como resultado: 98,3 g, 0,49 mol, 32 % (en base a 4-metoxiciclohexanona), CL-EM: [M-O₂CH]⁺: m/z = 155,1) como un sólido incoloro.
- 30
- 35

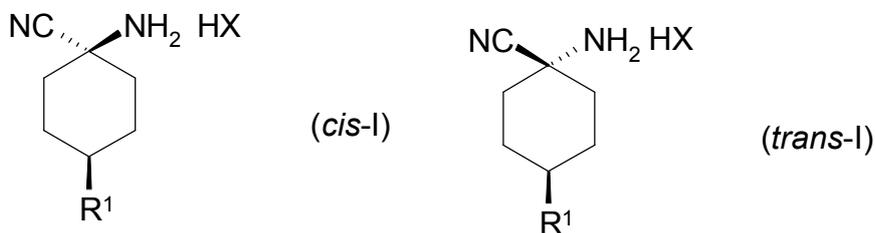
Ejemplo 3

Isomerización y reacción de Strecker

Las aguas madre se preparan como sigue para el reciclado: en primer lugar se elimina el MTBE a presión reducida lo más minuciosamente posible y la solución de tolueno se transfiere a un matraz de tres bocas de 2 litros. Después se añaden 4-metoxiciclohexanona (62,8 g, 97,9 %, 0,49 mol) aislada del hidrogenoformiato de *cis*-1-amino-4-metoxiciclohexanocarbonitrilo del Ejemplo 2), NH₄Cl (29,0 g, 1,1 eq., 0,49 mol, 99,5 %, como solución saturada en H₂O) y tolueno (475 g). NaCN (25,0 g, 1 eq., 0,49 mol, 96 %, como solución saturada en H₂O) y amoníaco (83,3 g, 2,5 eq., 1,22 mol, 25 % en H₂O, adicionalmente para la isomerización del aminonitrilo reciclado: Se dosifica NH₃ (47,9 g, 0,702 mol, 25 % en H₂O)) por separado con agitación vigorosa durante 1,5 horas. Después de 1 hora a 60 °C, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con tolueno. Después de eliminar el tolueno a presión reducida, se obtienen 242,3 g de aceite con un contenido (% de área por CG) de un 85 % de promedio. A partir de este resultado: 206,0 g de *cis/trans*-1-amino-4-metoxiciclohexanocarbonitrilo (1,34 mol, 85 %, *cis* : *trans* = 55:45, CG-EM: [M]⁺: m/z = 154, [M-H]⁺: m/z = 153).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de las fórmulas (*cis*-I) y (*trans*-I)



en las que

- 5 R¹ representa OR²,
R² representa alquilo,
HX representa HCl, H₂SO₄, H₃PO₄, HCOOH, HO₂CCO₂H, ácido p-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico.

2. Compuestos de las fórmulas (*cis*-I) y (*trans*-I) según la reivindicación 1, en las que

- 10 R¹ representa OR²,
R² representa alquilo,
HX representa H₂SO₄, H₃PO₄, HCOOH, HO₂CCO₂H, ácido p-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico.

3. Compuestos de las fórmulas (*cis*-I) y (*trans*-I) según la reivindicación 1, en las que

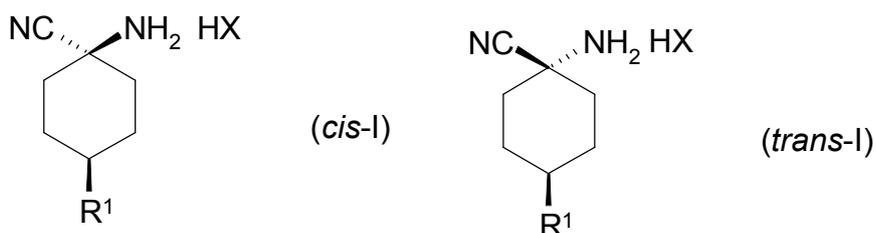
- 15 R¹ representa OR²,
R² representa alquilo C₁-C₆;
HX representa H₂SO₄, H₃PO₄, HCOOH o HO₂CCO₂H.

4. Compuestos de las fórmulas (*cis*-I) y (*trans*-I) según la reivindicación 1, en las que

- R¹ representa OR²,
R² representa metilo, etilo o n-propilo,
HX representa HCOOH.

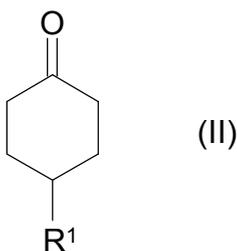
- 20 5. Compuestos de la fórmula (*cis*-I) según la reivindicación 1, en la que R¹ y HX tienen los significados indicados anteriormente.

6. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1



en las que

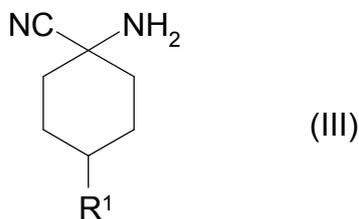
- 25 R¹ y HX tienen los significados mencionados anteriormente,
caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (II)



en la que

R¹ tiene los significados mencionados anteriormente

con cianuro de metal alcalino, cloruro de amonio y amoniaco en mezclas de disolventes orgánicos y agua en un sistema bifásico dando compuestos de la fórmula (III)

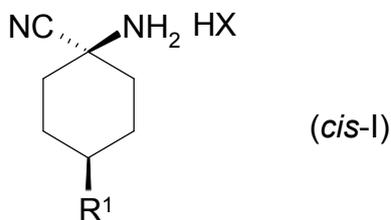


5 en la que

R¹ tiene el significado mencionado anteriormente

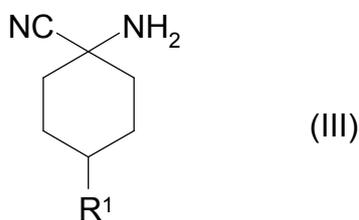
y estos se mezclan con HX, teniendo HX el significado indicado anteriormente.

7. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (*cis*-I) según la reivindicación 1



10 en la que

R¹ y HX tienen los significados mencionados anteriormente, **caracterizado porque** se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (III)

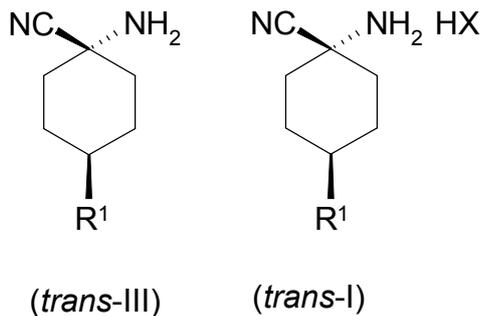


en la que

15 R¹ tiene los significados mencionados anteriormente

en metil-terc-butil éter, tolueno, éster etílico de ácido acético, éster metílico de ácido acético o con HX, teniendo HX los significados indicados anteriormente o tetrahidrofurano, y la separación de los compuestos de la fórmula (*cis*-I) se lleva a cabo por filtración.

20 8. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (III) según la reivindicación 6 por isomerización de compuestos de la fórmula (*trans*-III) y de la fórmula (*trans*-I)

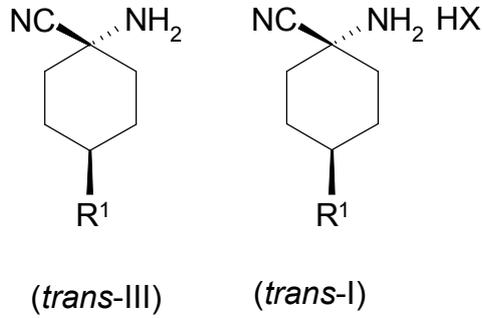


en las que

R¹ y HX tienen el significado mencionado anteriormente,

caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de las fórmulas (*trans*-III) y (*trans*-I) con amoníaco acuoso o con amoníaco en mezclas de disolventes orgánicos y agua.

- 5 9. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (III) según la reivindicación 6 por isomerización de compuestos de la fórmula (*trans*-III) y de la fórmula (*trans*-I)



en las que

R¹ y HX tienen el significado mencionado anteriormente,

- 10 **caracterizado porque** se añaden compuestos de las fórmulas (*trans*-III) y (*trans*-I) a compuestos de la fórmula (II) y se mezclan con una cantidad adicional de amoníaco, de forma análoga a la descrita en la reivindicación 8, y se hacen reaccionar con cianuro de metal alcalino, cloruro de amonio y amoníaco en mezclas de disolventes orgánicos y agua en un sistema bifásico según la reivindicación 6.