

Relatório Descritivo da Patente de Invenção "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE CERTAS SULFILIMINAS SUBSTITUÍDAS".

Referência Cruzada ao Pedido Relacionado

5 Este pedido não provisório reivindica a prioridade do pedido provisório 60/903.471 depositado em 26 de fevereiro de 2007.

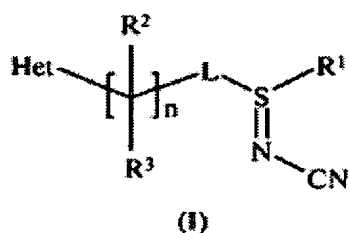
Antecedentes da Invenção

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de certas sulfiliminas substituídas.

10 As sulfiliminas substituídas são intermediários úteis para a preparação de algumas novas sulfoximinas inseticidas; ver, por exemplo, a Publicação de Patente U.S. 2005/0228027 em que sulfiliminas substituídas por ciano são preparadas pela reação do sulfeto correspondente com cianamida na presença de diacetato de iodobenzeno. Seria vantajoso produzir as sulfiliminas eficazmente e com alto rendimento a partir dos sulfetos correspondentes sem ter que utilizar diacetato de iodobenzeno que, além de seu custo, apresenta problemas de eliminação de resíduos.

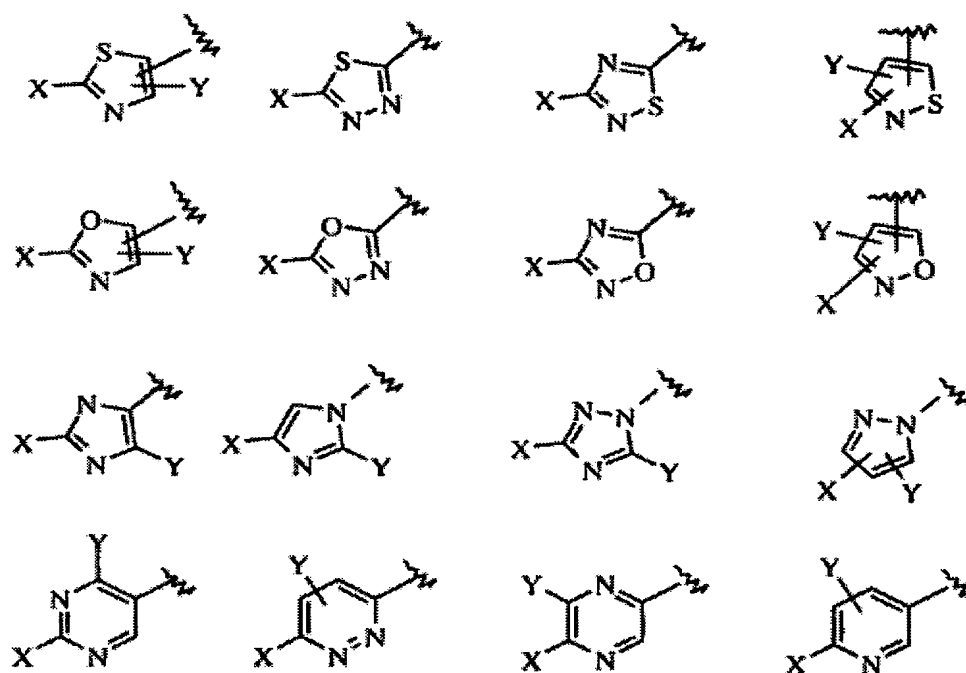
Sumário da Invenção

20 Na presente invenção, diacetato de iodobenzeno é substituído por hipoclorito. Além de ser de custo baixo, o hipoclorito elimina os graves problemas de resíduos associados ao diacetato de iodobenzeno. Assim, a presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de certas sulfiliminas substituídas, tendo a estrutura geral de (I),



em que

Het representa:



X representa halogênio, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ haloalquila, C₂-C₄ alquenila, C₂-C₄ alquinila, C₂-C₄ haloalquenila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ haloalcóxi, CN, NO₂, SO_mR⁶ onde m é um número inteiro de 0 a 2, COOR⁴ ou CONR⁴R⁵;

Y representa hidrogênio, halogênio, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ haloalquila, C₂-C₄ alquenila, C₂-C₄ alquinila, C₂-C₄ haloalquenila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ haloalcóxi, CN, NO₂, SO_mR¹ onde m é um número inteiro de 0 a 2, COOR⁴, CONR⁴R⁵, arila ou heteroarila;

n é um número inteiro de 0 a 3;

L representa uma ligação única, -CH(CH₂)P- onde R¹, S e L tomados juntos representam um anel de 4, 5 ou 6 membros e p é um número inteiro de 1 a 3, -CH(CH₂OCH₂)- onde R¹, S e L tomados juntos representam um anel de 6 membros, ou -CH- onde L, R² e o átomo comum ao qual eles se conectam, tomados juntos, representam um anel de 4, 5 ou 6 membros com até, mas não mais do que, 1 heteroátomo;

R¹ representa C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ haloalquila, C₃-C₆ alquenila, C₃-C₆ alquinila, C₃-C₆ haloalquenila, arilalquila, heteroarilalquila, ou -CH₂- nos casos onde R¹, S e L, tomados juntos, representam um anel de 4, 5 ou 6 membros;

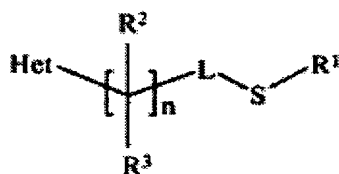
R² e R³, independentemente representam hidrogênio, halogênio, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ haloalquila, C₂-C₄ alquenila, C₂-C₄ alquinila, C₂-C₄ haloalquenila,

C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ haloalcóxi, CN, SO_mR⁶ onde m é um número inteiro de 0 a 2, COOR⁴, CONR⁴R⁵, arilalquila, heteroarilalquila, ou R² e R³ e o carbono comum ao qual eles se ligam formam um anel de 3 a 6 membros;

R⁴ e R⁵, independentemente, representam hidrogênio, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ haloalquila; C₃-C₆ alquenila, C₃-C₆ alquinila, C₃-C₆ haloalquenila, arila, heteroarila, arilalquila ou heteroarilalquila; e

R⁶ representa C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ haloalquila, C₃-C₆ alquenila, C₃-C₆ alquinila, C₃-C₆ haloalquenila, arilalquila ou heteroarilalquila;

que compreende o contato de um sulfeto de fórmula (II)



(II)

10 em que

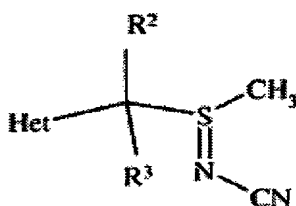
R¹, R², R³, L, Het e n são como anteriormente definidos

com solução de cianamida e hipoclorito em uma temperatura de cerca de -40°C a cerca de 30°C em um solvente orgânico adequado, que é essencialmente inerte às condições de reação.

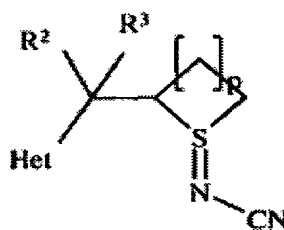
15 O processo é bem adequado para preparar sulfiliminas das seguintes classes:

(1) Compostos da fórmula (I), em que Het é (6-substituído)piridin-3-ila e onde X é halogênio ou C₁-C₂ haloalquila e Y é hidrogênio.

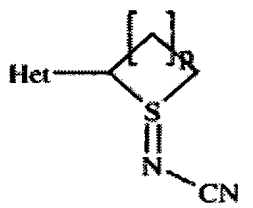
20 (2) Compostos da fórmula (I), em que R² e R³ são como anteriormente definidos, R¹ é metila, n é 1, e L é uma ligação única, tendo a estrutura:



(3) Compostos da fórmula (I) em que n é 1, R^1 , S e L tomados juntos formam um anel de 4, 5, ou 6 membros padrão tal que L é $-\text{CH}(\text{CH}_2)_p-$ e p é um número inteiro de 1 a 3, e R^1 é $-\text{CH}_2-$ tendo a estrutura:



(4) Compostos da fórmula (I) em que n é 0, R^1 , S e L tomados juntos formam um anel de 4, 5 ou 6 membros padrão tal que L é $-\text{CH}(\text{CH}_2)_p-$ e p é um número inteiro de 1 a 3, e R^1 é $-\text{CH}_2-$ tendo a estrutura:



Descrição Detalhada da Invenção

Em todo este documento, todas as temperaturas são fornecidas em graus Celsius, e todas as porcentagens são porcentagens em peso, a não ser que de outra maneira mencionada.

Os termos "alquila", "alquenila" e "alquinila", assim como os termos derivados tais como "alcóxi", "acila", "alquiltio", "arilalquila", "heteroarilalquila" e "alquilsulfonila", como aqui usados, incluem dentro de seu escopo as porções de cadeia reta, cadeia ramificada e cíclica. Assim, os grupos alquila típicos são metila, etila, 1-metil-etila, propila, 1,1-dimetiletala e ciclopropila. A não ser que especificamente mencionado de outra maneira, cada um

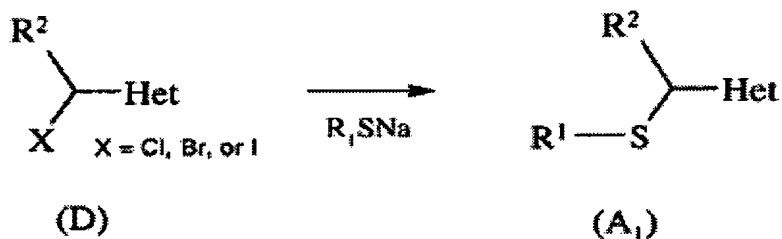
pode ser não-substituído ou substituído com um ou mais substituintes selecionados de, mas não limitado a eles, halogênio, hidróxi, alcóxi, alquiltio, C₁-C₆ acila, formila, ciano, arilóxi ou arila, contanto que os substituintes sejam estericamente compatíveis e as regras de ligação química e energia de tensão sejam satisfeitas. Os termos "haloalquila" e "haloalquenila" incluem grupos alquila e alquenila substituídos com um ao número máximo possível de átomos de halogênio, todas as combinações de halogênios incluídas. O termo "halogênio" ou "halo" inclui flúor, cloro, bromo e iodo, com flúor sendo preferível. Os termos "alquenila" e "alquinila" são planejados de incluir uma ou mais ligações insaturadas.

O termo "arila" se refere a um grupo fenila, indanila ou naftila. O termo "heteroarila" se refere a um anel aromático de 5 ou 6 membros contendo um ou mais heteroátomos, a saber, N, O ou S; estes anéis heteroaromáticos podem ser fundidos aos outros sistemas aromáticos. Os substituintes de arila ou heteroarila podem ser não-substituídos ou substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, hidróxi, nitro, ciano, arilóxi, formila, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alquila halogenada, C₁-C₆ alcóxi halogenado, C₁-C₆ acila, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ alquilsulfinila, C₁-C₆ alquilsulfonila, arila, C₁-C₆ C(O)alquila, C₁-C₆ NHC(O)alquila, C(O)OH, C₁-C₆ C(O)Oalquila, C(O)NH₂, C₁-C₆ C(O)NHalquila, ou C₁-C₆ C(O)N(alquila)₂, contanto que os substituintes sejam estericamente compatíveis e as regras de ligação química e energia de tensão sejam satisfeitas.

Os materiais de partida de sulfeto de Fórmula II ou um processo para a sua preparação foram divulgados na Publicação de Patente U.S. 2005/0228027. Os sulfetos (II) podem ser preparados de maneiras diferentes como ilustrado nos Esquemas A, B, C, D, E, F e G.

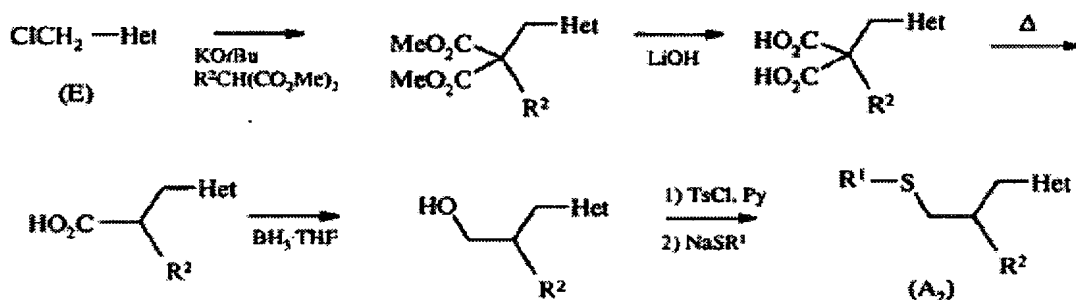
No Esquema A, o sulfeto de fórmula (A₁), em que L é uma ligação única, n é 1, R³ = H, e R¹, R² e Het são como anteriormente definidos, pode ser preparado a partir de haletos de fórmula (D) mediante a substituição nucleofílica com o-sal de sódio de um alquil tiol.

Esquema A



No Esquema B, o sulfeto de fórmula (A₂), em que L é uma ligação única, n é 3, R³ = H, e R¹, R² e Het são como anteriormente definidos, pode ser preparado a partir do cloreto de fórmula (E) mediante a reação com um malonato de metila 2-monossustituído na presença de base tal como 5
 terc-butóxido de potássio, para fornecer malonato 2,2-dissustituído, hidrólise sob condições básicas para formar um diácido, descarboxilação do diácido mediante o aquecimento para fornecer um monoácido, redução do monoácido com complexo de borano-tetrahidrofurano para fornecer um álcool, 10
 tosilação do álcool com cloreto de toluenossulfonila (cloreto de tosila) na presença de uma base como piridina para fornecer um tosilato e substituição do tosilato com o sal de sódio do tiol desejado.

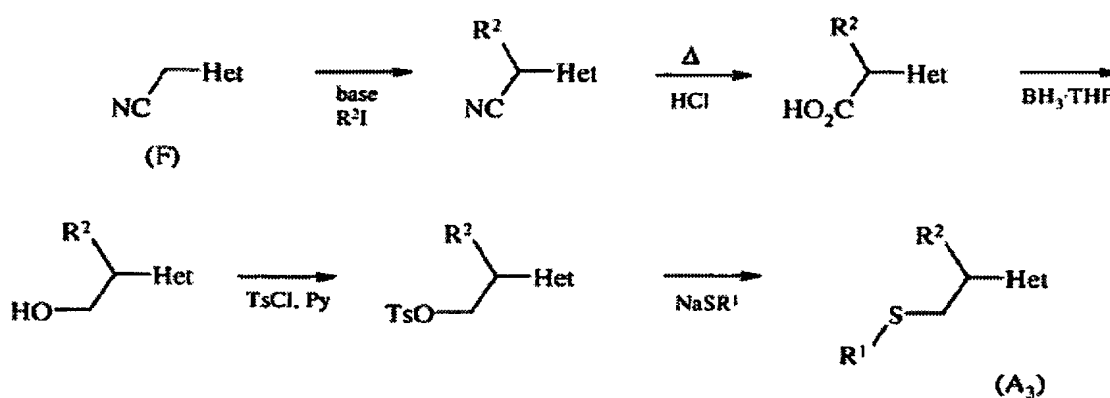
Esquema B



No Esquema C, o sulfeto de fórmula (A₃), em que L é uma ligação única, n é 2, R = H, e R¹, R² e Het são como anteriormente definidos, 15
 pode ser preparado a partir da nitrila de fórmula (F) mediante a desprotonação com uma base forte e alquilação com um iodeto de alquila para fornecer nitrila alfa-alquilada, hidrólise da nitrila alfa-alquilada na presença de um ácido forte como HCl para fornecer um ácido, redução do ácido com complexo de borano-tetraidrofurano para fornecer um álcool, tosilação do álcool com 20
 cloreto de tosila na presença de uma base como piridina para dar um tosilato

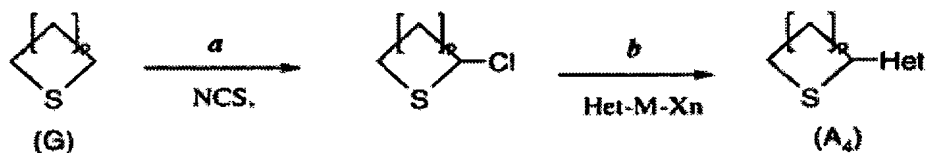
e substituição do tosilato com o sal de sódio do tiol desejado.

Esquema C



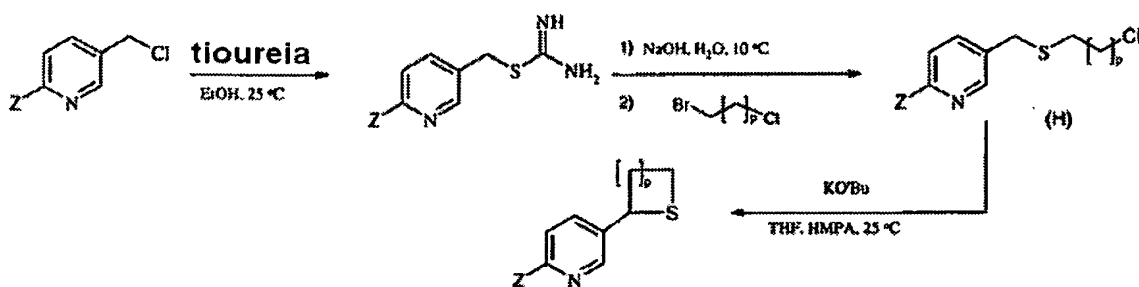
No Esquema D, o sulfeto de fórmula (A₄), em que n é 0, R¹ é -CH₂-, L é -CH(CH₂)_p- onde p é 2 ou 3 e, tomados juntos com R¹, S e L formam um anel de 5 ou 6 membros, e Het é como anteriormente descrito, pode ser preparado de tetra-hidro tiofeno (p = 2) ou sulfeto de pentametileno (p = 3) (G). Cloração do material de partida de sulfeto cíclico com N-clorossuccinimida em benzeno seguido pela alquilação com certos heterociclos submetidos a lítio ou reagentes de Grignard, pode levar aos sulfetos desejados (A₄) com rendimento satisfatório.

Esquema D



Um protocolo mais eficiente para acessar os sulfetos cíclicos de fórmula (A₄) é ilustrado no Esquema E, onde Het é uma piridin-3-ila 6-substituída e Z é anteriormente definido. Conseqüentemente, tioureia é adicionada a uma clorometil piridina substituída, que, após a hidrólise, e alquilação com o bromo cloroalcano apropriado (p = 1, 2 ou 3) sob condições de base aquosa, produz sulfeto (H). A subsequente ciclização de (H) na presença de uma base como potássio-t-butóxido em um solvente aprótico polar, tal como THF, fornece sulfeto cíclico (A₄).

Esquema E

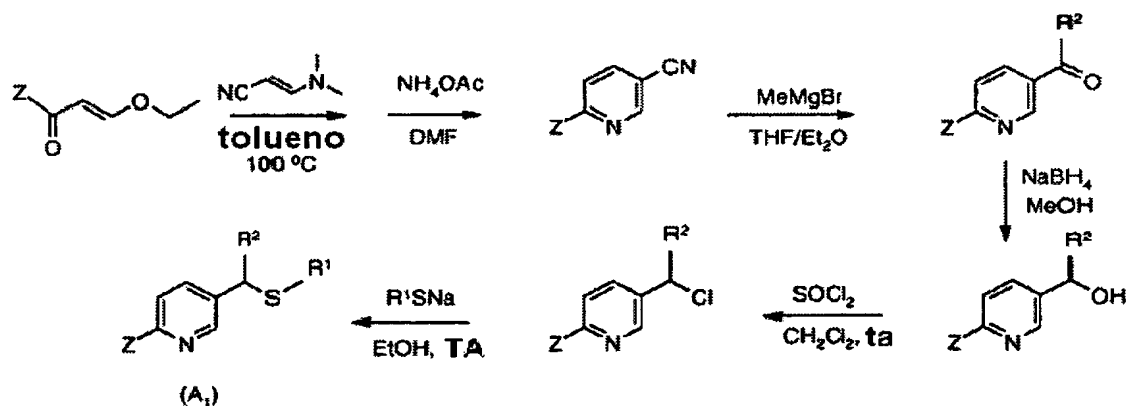


(A₁) onde p = 1, 2 ou 3

Certos sulfetos de fórmula (A₁) em que Het é uma piridin-3-ilam substituída, Z é como anteriormente definido, e R¹, R² = CH₃, podem ser preparados alternativamente através dos métodos ilustrados no Esquema F. Conseqüentemente, a enona apropriada é acoplada à dimetilaminoacrilonitrila e ciclizada com acetato de amônio em DMF para produzir a nicotinonitrila 6-substituída correspondente. Tratamento com brometo de metil magnésio, redução com boro-hidreto de sódio, cloração com cloreto de tionila, e substituição nucleofílica com o sal de sódio de um alquil tiol, fornece sulfetos desejados (A₁).

5

Esquema F



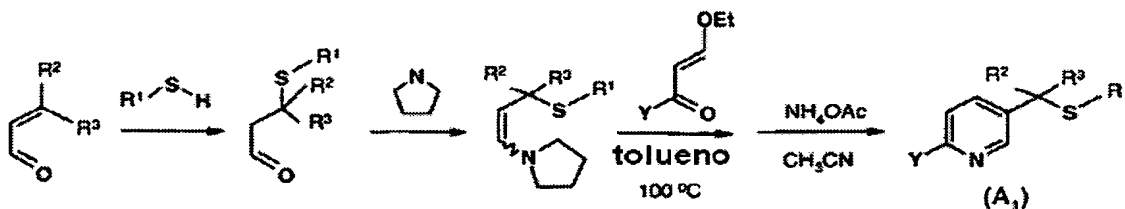
(A₁)

Uma variação do Esquema F é ilustrada no Esquema G, em que enaminas, formadas a partir da adição de uma amina, por exemplo, pirrolidina, com o aduto de Michael de certos sulfetos com aldeídos alfa, beta-insaturados apropriadamente substituídos, são acopladas com enonas substituídas e ciclizadas com acetato de amônio em CH₃CN para produzir os sul-

15

fetos desejados (A_1) em que R^1 , R^2 , R^3 , e Z são anteriormente definidos.

Esquema G



Cianamida pode ser usada como um sólido ou com uma solução aquosa. O uso de uma solução de 50 por cento em peso de cianamida em água é frequentemente preferível. Uma quantidade estequiométrica de cianamida é requerida, mas é muitas vezes conveniente empregar de cerca de 0,9 a cerca de 1,1 equivalente molar com base na quantidade de sulfeto.

Por solução de hipoclorito significa uma solução aquosa de um sal metálico de ácido hipocloroso. O sal metálico pode ser um sal de metal alcalino do Grupo I ou um sal de metal alcalino-terroso do Grupo II. Os sais de hipoclorito preferidos são hipoclorito de sódio ou hipoclorito de cálcio. A solução aquosa de hipoclorito geralmente contém de cerca de 2 por cento a cerca de 12 por cento de sal de hipoclorito, mais preferivelmente de cerca de 5 por cento a cerca de 6 por cento de sal de hipoclorito. É muitas vezes mais conveniente utilizar branqueamento de Clorox[®] comercial, que contém de cerca de 5 a cerca de 6 por cento de hipoclorito de sódio em água. Uma quantidade estequiométrica de hipoclorito é requerida, mas é, muitas vezes, conveniente empregar de cerca de 0,95 a cerca de 1,2 equivalente molar com base na quantidade de sulfeto.

Os sais de metabissulfito (tais como sódio ou potássio) podem ser usados para extinguir qualquer excesso de hipoclorito. O sal preferido de escolha é sódio. O número de equivalentes do metassulfito pode variar de cerca de 1,0 a cerca de 5,0 em relação à estequiometria de hipoclorito. A faixa preferida de equivalentes é de cerca de 2,0 a cerca de 4,0 equivalentes de metabissulfito por equivalente de hipoclorito remanescente.

O processo da presente invenção é conduzido em um solvente orgânico adequado que é essencialmente inerte às condições fortes de oxi-

dação da reação. Os solventes orgânicos particularmente adequados são hidrocarbonetos alifáticos como éter de petróleo, álcoois alifáticos resistentes à oxidação, como álcool t-butilico, hidrocarbonetos alifáticos halogenados e aromáticos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e diclorobenzeno, e nitrilas alifáticas e aromáticas tais como acetonitrila e benzonitrila. Os hidrocarbonetos alifáticos halogenados e nitrilas alifáticas são preferíveis. É frequentemente conveniente executar a oxidação em um sistema solvente bifásico que compreende uma mistura de, por exemplo, um hidrocarboneto alifático halogenado, tal como diclorometano e água. Um solvente orgânico que pode facilitar a divisão da sulfilimina desejada também é desejável, com a acetonitrila sendo especialmente preferida.

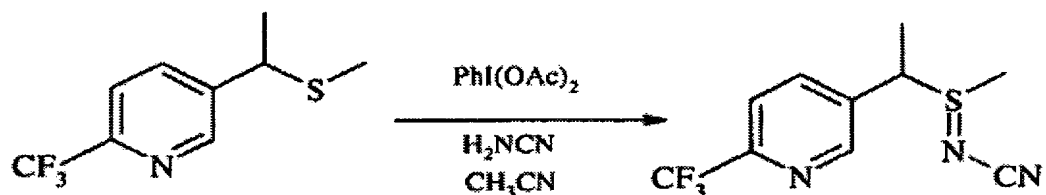
A temperatura de reação pode variar de cerca de -40°C a cerca de 30°C . A faixa preferida é de cerca de -10°C a cerca de 10°C , com cerca de -5°C a cerca de 0°C sendo a mais preferida.

A reação é convenientemente realizada em uma sequência de duas etapas. Por exemplo, o hipoclorito pode ser adicionado a uma solução gelada de cianamida em um solvente essencialmente inerte, seguido por uma adição posterior do sulfeto. Alternativamente, a cianamida e o sulfeto podem ser misturados entre si em um solvente essencialmente inerte, e o hipoclorito pode ser adicionado a esta mistura gelada diretamente. Após a adição do hipoclorito, a mistura de reação é deixada agitar em qualquer parte de 15 min a 2 h, tipicamente 30 min, a 0°C . Uma pequena quantidade de solução aquosa de metabissulfeto é tipicamente adicionada para aniquilar o excesso de oxidante, como determinado através do teste com papel de amido- I_2 . Neste momento, a fase aquosa é separada da fase orgânica de sulfilimina. A solução orgânica da sulfilimina pode ser usada diretamente em uma subsequente oxidação a uma sulfoximina inseticida ou a sulfilimina pode ser isolada e purificada por técnicas convencionais.

Os seguintes exemplos são apresentados para ilustrar a invenção.

Exemplos

Exemplo Comparativo com Diacetato de Iodobenzeno: Preparação de (1-{6-[trifluorometil]piridin-3-il}etil)(metil)- λ^4 -sulfanilidenocianamida



Uma mistura de 221 g (1,0 mol) de 3-[1-(metiltio)etil]-6-(trifluorometil)piridina e 42 g (1,0 mol) de cianamida em 1200 ml de acetoni-
 5 trila foi esfriada para baixo de 10°C . A esta solução foram adicionados 322 g (1,0 mol) de diacetato de iodobenzeno todo de uma vez. A mistura de reação foi deixada agitar abaixo de 10°C durante 10 min e depois o banho de gelo foi removido. A mistura de reação foi lentamente aquecida para a temperatura ambiente durante 1,5 h, e depois lentamente submetida ao exotérmico de
 10 22° a 30°C durante a próxima 0,5 h. A mistura de reação foi deixada retornar para a temperatura ambiente, e 800 ml de água foram adicionados. Excesso de oxidante foi aniquilado mediante a adição de ~20 ml de uma solução aquosa de metabisulfito de sódio. À mistura foram adicionados 800 ml de he-
 15 xanos, a mistura agitada 5 min, e separada. A camada aquosa de fundo retornou ao frasco, 400 ml de água foram adicionados seguido por 400 ml de hexanos. A mistura foi agitada 5 min e separada. A camada aquosa foi retornada novamente ao frasco de fundo redondo e extraída uma terceira vez com 400 ml de hexanos. A camada aquosa foi concentrada a vácuo até que uma mistura turva de duas fases foi obtida. Esta mistura foi extraída duas
 20 vezes (700 ml, 300 ml) com diclorometano, os orgânicos combinados e secados durante a noite por MgSO_4 . Após filtração, a análise de LC indicou que a solução de diclorometano (1560 g) continha uma relação de 28:64 (área) de dois isômeros de sulfilimina.

Isômero A:

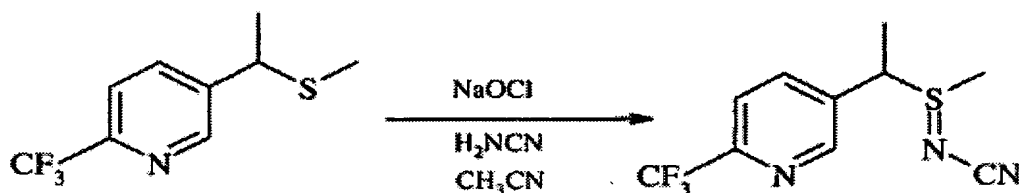
25 Uma parte de solução de sulfilimina do acima (40 ml) foi concentrada a vácuo e exposta ao vácuo elevado para fornecer um óleo laranja/âmbar espesso. Este óleo foi dissolvido em 10 ml de EtOAc, e 10 ml de

hexanos foi adicionado. À mistura turva foi adicionado 1 ml de EtOAc para devolver um solução transparente. O frasco foi riscado com uma vareta de vidro para induzir a cristalização. A mistura foi esfriada em um refrigerador durante 1 h, filtrada e exposta à secagem com vácuo elevado para fornecer 1,2 g de um pó branco, pf 115° a 117°C, >99 % (área) LC da primeira eluição de isômero; ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,72 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,04 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4,41 (q, J = 7 Hz, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 1,90 (d, J = 7 Hz, 3 H).

Isômero B:

O filtrado do acima foi concentrado a vácuo para fornecer um óleo âmbar espesso (relação de área 15:67 de dois isômeros por LC). Este óleo foi cromatografado rápido em sílica, eluição com 5% de EtOH em CH₂Cl₂. Um pouco do material colorido secundário foi descartado primeiro. O isômero de sulfilimina principal (segunda eluição de isômero por LC) foi coletado logo depois, concentrado a vácuo e exposto à secagem em vácuo elevado para fornecer 3,2 g de um óleo âmbar espesso. Este óleo foi transformado em pasta fluida e raspado com 20 ml de Et₂O, esfriado em um refrigerador, filtrado e exposto à secagem com vácuo elevado para fornecer 2,48 g de um pó branco, pf 78° a 80 °C, >99 % (área) LC da segunda eluição de isômero; ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,74 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4,45 (q, J = 7 Hz, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 1,92 (d, J = 7 Hz, 3 H).

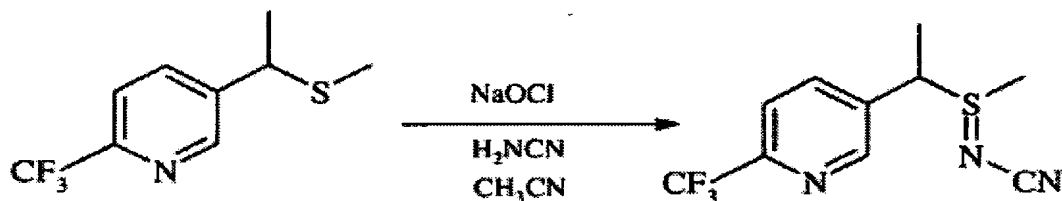
Exemplo 1 Preparação de (1-{6-[trifluorometil]piridin-3-il}etil)(metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida



Uma solução de 22,1 g (0,1 mol) de 3-[1-(metiltio)etil]-6-(trifluorometil)piridina e 5,04 g (0,12 mol) de cianamida em 150 ml de acetonitrila foi esfriada para -5 °C. A esta solução foram adicionados 150 g (0,115

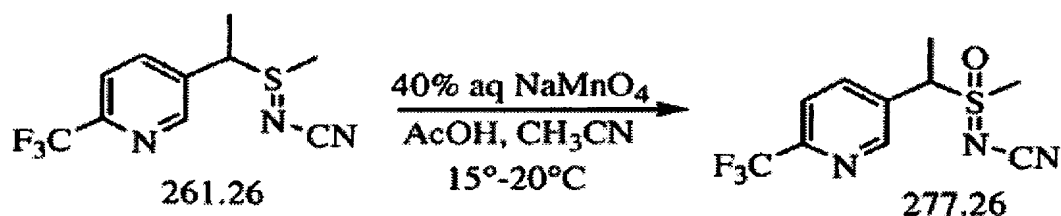
mol, Clorox[®] 5,7 % em peso) de NaOCl aquoso por gotejamento durante 15 min. A mistura de reação foi deixada agitar em -5 °C durante 45 min, e depois deixada aquecer para 5 °C. À mistura foi adicionado 5 ml de metabissulfito de sódio aq a 25 % e a mistura de duas fases foi deixada assentar. À fase orgânica foi adicionado 5,7 ml (0,1 mol) de ácido acético glacial, e a solução concentrada a vácuo em um óleo. Este óleo foi dissolvido em 70 ml de CH₂Cl₂ e lavado com 50 ml de água. A camada aquosa foi re-extraída com 30 ml de CH₂Cl₂. Os orgânicos foram combinados e secados por MgSO₄. Após filtração, a solução de diclorometano foi analisada por LC e contém uma relação de 42:52 (área) de isômeros A e B acima.

Exemplo 2 Preparação de (1-{6-[trifluorometil]piridin-3-il}etil)(metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida



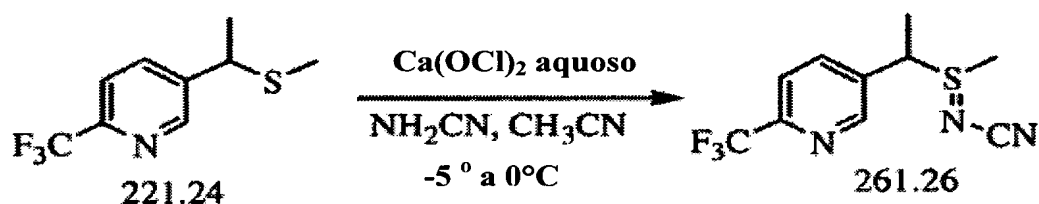
Uma solução de 110,6 g (0,475 mol, 95 % de ensaio) de 3-[1-(metiltio)etil]-6-(trifluorometil)piridina e 25,2 g (0,6 mol) de cianamida em 600 ml de acetonitrila foi esfriada para -5 °C. A esta solução foram adicionados 750 g (0,575 mol, Clorox[®] 5,7 % em peso) de NaOCl aquoso por gotejamento durante 45 min com a temperatura mantida abaixo de 0°C. A mistura de reação foi deixada agitar em -1 °C durante 30 min. À mistura foram adicionados 9,5 g (0,05 mol) de metabissulfito de sódio em 25 ml de água e a mistura de duas fases foi deixada assentar. A fase aquosa foi re-extraída 2x's com 50 ml de acetonitrila. Os orgânicos foram combinados e esta solução de acetonitrila/sulfilimina foi usada diretamente na oxidação que segue. A análise LC indicou uma relação de 40:54 (área) de dois isômeros.

Exemplo 3 Preparação de [1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida



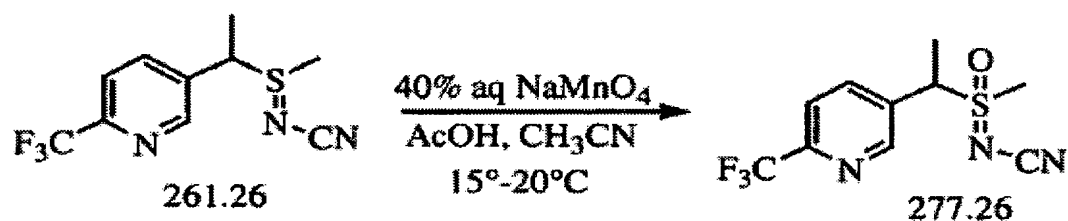
- Uma mistura de 100 ml de acetonitrila, 200 ml de água, e 160 g (0,45 mol) de uma solução aq a 40 % de NaMnO₄ (Aldrich) foi esfriada para 15°C. A uma solução de sulfilimina (~0,475 mol do Exemplo 2) em ~700 ml de acetonitrila foram adicionados 26 ml (0,45 mol) de ácido acético glacial.
- 5 Esta solução de sulfilimina foi adicionada durante 50 min com agitação rápida à mistura de permanganato. Durante este tempo, o banho de gelo foi diminuído ou aumentado para manter uma temperatura de reação próxima a 19 °C. A reação foi deixada pós-reagir durante 45 min. A mistura foi esfriada para 12 °C, e uma solução de 171 g (0,9 mol) de metabissulfito de sódio em
- 10 300 ml de água foi adicionada com agitação rápida durante 15 min. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min, e depois filtrada. O sólido esbranquiçado foi enxaguado com 50 ml de acetonitrila. A mistura de duas fases foi transferida para um funil separador de 2 L, e a camada aquosa descartada. A camada orgânica foi concentrada a vácuo em ~50 % em
- 15 peso do produto. Esta mistura foi despejada em 300 ml de água rapidamente agitada em um banho de gelo. A mistura foi agitada gelada durante 1 h e filtrada para fornecer 147,6 g de um sólido branco. O produto foi secado ao ar em uma coifa para fornecer 116,5 g de produto, e ainda secado em um forno a vácuo em 35 °C para fornecer 116,5 g (88 % em peso) de um pó
- 20 branco. Análise de LC indicou uma relação de 43:52 (área) de dois isômeros e uma pureza de área de 95 %.

Exemplo 4 Preparação de N-Ciano-S-[1-(6-trifluorometil-3-piridinil)etil]-S-metilsulfilimina



Acetonitrila (50 ml), cianamida (1,14 grama, 27,1 mmols) e 3-[1-(metiltio)etil]-6-(trifluorometil)piridina (5,00 gramas, 22,6 mmols, 99+% de ensaio) foram combinados em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 100 ml equipado com um reservatório térmico /par térmico K, tampão, borbu-
5 lhador de óleo com nitrogênio e barra agitadora magnética. A solução agitada foi esfriada para cerca de -5 °C com um banho de acetona/gelo. A esta solução foram adicionados 55,96 gramas de uma solução aquosa de hipoclorito de cálcio a 6,0 % em peso (3,36 gramas de hipoclorito de cálcio, 23,5 mmols, 65 % de cloro disponível) por gotejamento durante 44 minutos. Alguns
10 sólidos não-dissolvidos estavam presentes na solução de hipoclorito de cálcio e foram adicionados igualmente. A temperatura foi mantida abaixo de 0 °C durante a adição. A mistura de reação amarela clara foi deixada agitar ao redor de 0°C durante 65 minutos. À mistura de reação amarela foi adicionado 0,53 g (2,8 mmols) de metabissulfito de sódio, em partes como um sólido
15 para aniquilar qualquer oxidante remanescente. Um flocculante branco estava presente na mistura de reação. Ele foi removido pela filtração em vácuo da mistura de reação inteira através de um funil de filtro de vidro sintetizado médio. O filtrado foi transferido para um funil separador e as fases foram deixadas assentar. As fases foram separadas e a fase aquosa re-extraída
20 com acetonitrila (10 ml) e (15 ml). Cloreto de sódio (10,01 gramas) foi adicionado à fase aquosa durante a segunda extração para facilitar uma quebra de fase. Os orgânicos foram combinados e esta solução de acetonitrila/sulfilimina foi usada diretamente na oxidação que segue. A análise de LC indicou uma relação de área de 1,00 : 1,08 dos dois isômeros de sulfilimina e
25 apresentou sulfilimina em 80 % de área e sulfóxido (dois isômeros) em 13 % de área.

Exemplo 5 Preparação de N-Ciano-S-[1-(6-trifluorometil-3-piridinil)etil]-S-metilsulfoximina



Acetonitrila (5 ml), água (10 ml) e 7,63 gramas (21,5 mmols) de um solução aquosa a 40 % de NaMnO₄ (Aldrich) foram combinados em um frasco de fundo redondo de três gargalos de 100 ml equipado com uma barra agitadora magnética, funil de adição equalizador da pressão, reservatório

5 térmico/par térmico K, borbulhador de óleo com nitrogênio e tampão. Uma solução de (~22,6 mmols) sulfilimina ao redor de 70 ml de acetonitrila foi filtrada através de um cone de papel de filtro Whatman para remover uma pequena quantidade de floculante branco. Ao filtrado foi adicionado 1,23 ml (21,5 mmols) de ácido acético glacial. A solução resultante foi carregada ao

10 funil de adição. A solução de permanganato de sódio foi esfriada para cerca de 13°C. A solução de sulfilimina foi adicionada durante 60 min com agitação rápida à mistura de permanganato. A temperatura variou de 13 a 18°C durante a adição. A reação foi deixada pós-reagir durante 45 minutos. A mistura escura foi esfriada para cerca de 12 °C, e uma solução de 7,75 gramas

15 (40,8 mmols) de metabissulfito de sódio em 12 ml de água foi adicionada com agitação rápida durante 7 minutos. Uma temperatura de reação máxima ao redor de 16°C correu durante a adição. A mistura de reação ainda estava escura no final da adição, mas gradualmente clareou para proporcionar um floculante esbranquiçado. Uma pequena crosta escura permaneceu nas

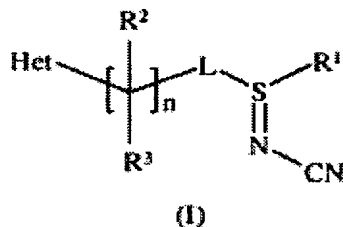
20 laterais do frasco neste ponto, mas dissipou-se com agitação contínua. A mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente com agitação durante 105 minutos. A mistura inteira foi filtrada a vácuo através de um funil de filtro de vidro de curso sintetizado. A torta úmida cor castanha foi enxaguada com acetonitrila (10 ml). O filtrado combinado foi transferido para um

25 funil separador e as fases foram deixadas assentar. A fase inferior incolor transparente (43,0 grams) foi removida. A fase orgânica superior (56,1 gramas) foi concentrada em uma massa de 22,0 gramas em uma pressão de 70

a 80 mm Hg e uma temperatura de 20 a 25°C. A mistura de duas fases resultante foi despejada em 44,5 gramas de água gelada bem agitada (< 5°C). Uma pasta fluida branca desenvolveu-se e foi agitada em < 5°C durante cerca de uma hora. Os sólidos foram coletados por filtração a vácuo em um funil de filtro de vidro de curso sintetizado e o sólido branco foi enxaguado com 10 ml de água gelada. A torta úmida de produto de 5,24 gramas foi secada ao ar livre em uma coifa durante a noite para fornecer 4,01 gramas (65 %) da sulfoximina desejada. A análise de LC indicou uma relação de 1,04 : 1,00 (área) dos dois isômeros e uma pureza de área de 94 %, com a principal impureza sendo a sulfona (3,5 % de área).

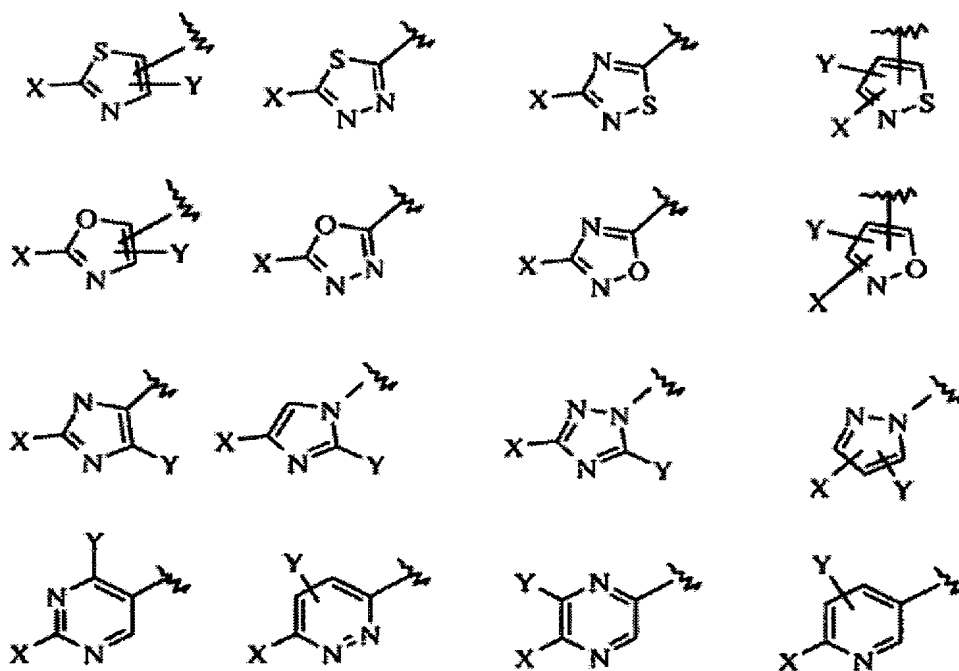
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de sulfilimas de fórmula (I),



em que

Het representa:



- 5 X representa halogênio, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ haloalquila, C₂-C₄ alquenila, C₂-C₄ alquinila, C₂-C₄ haloalquenila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ haloalcóxi, CN, NO₂, SO_mR⁶ onde m é um número inteiro de 0 a 2, COOR⁴ ou CONR⁴R⁵;
- Y representa hidrogênio, halogênio, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ haloalquila, C₂-C₄ alquenila, C₂-C₄ alquinila, C₂-C₄ haloalquenila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ haloalcóxi,
- 10 CN, NO₂, SO_mR¹, onde m é um número inteiro de 0 a 2, COOR⁴, CONR⁴R⁵, arila ou heteroarila;
- n é um número inteiro de 0 a 3;
- L representa uma ligação única, -CH(CH₂)_p- onde R¹, S e L, tomados juntos,

representam um anel de 4, 5 ou 6 membros e p é um número inteiro de 1 a 3, -CH(CH₂OCH₂)- onde R¹, S e L tomados juntos representam um anel de 6 membros, ou -CH- onde L, R² e o átomo comum ao qual eles se conectam tomados juntos representam um anel de 4, 5 ou 6 membros com até, mas não mais do que, 1 heteroátomo;

5

R¹ representa C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ haloalquila, C₃-C₆ alquenila, C₃-C₆ alquinila, C₃-C₆ haloalquenila, arilalquila, heteroarilalquila, ou -CH₂- nos casos onde R¹, S e L tomados juntos representam um anel de 4, 5 ou 6 membros;

10

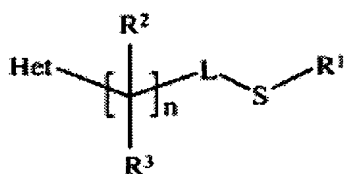
R² e R³ independentemente representam hidrogênio, halogênio, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ haloalquila, C₂-C₄ alquenila, C₂-C₄ alquinila, C₂-C₄ haloalquenila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ haloalcóxi, CN, SO_mR⁶, onde m é um número inteiro de 0 a 2, COOR⁴, CONR⁴R⁵, arilalquila, heteroarilalquila, ou R² e R³ e o carbono comum ao qual eles se ligam forma um anel de 3 a 6 membros;

15

R⁴ e R⁵ independentemente representam hidrogênio, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ haloalquila; C₃-C₆ alquenila, C₃-C₆ alquinila, C₃-C₆ haloalquenila, arila, heteroarila, arilalquila ou heteroarilalquila; e

R⁶ representa C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ haloalquila, C₃-C₆ alquenila, C₃-C₆ alquinila, C₃-C₆ haloalquenila, arilalquila ou heteroarilalquila;

que compreende o contato de um sulfeto de fórmula (II)



(II)

20 em que

R¹, R², R³, L, Het e n são como anteriormente definidos

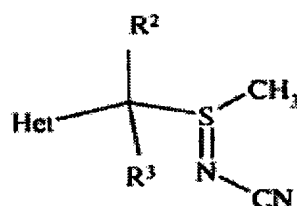
com solução de cianamida e hipoclorito em uma temperatura de cerca de -40°C a cerca de 30°C em um solvente orgânico adequado, que é essencialmente inerte às condições de reação.

25

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que Het é (6-substituído)piridin-3-ila e onde X é halogênio ou C₁-C₂ haloalquila e Y é hi-

drogênio.

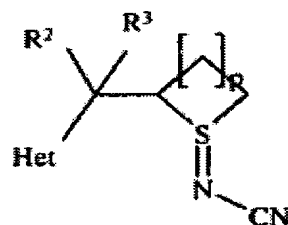
3. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que sulfilimina possui a estrutura



em que

5 Het, R² e R³ são como anteriormente definidos, R¹ é metila, n é 1, e L é uma ligação única.

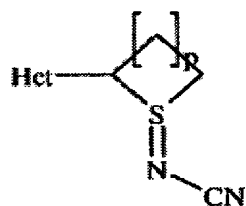
4. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a sulfilimina possui a estrutura



em que

10 n é 1, R¹, S e L tomados juntos formam um anel de 4, 5 ou 6 membros padrão, tal que L é $-\text{CH}(\text{CH}_2)_p-$ e p é um número inteiro de 1 a 3, e R¹ é $-\text{CH}_2-$ e Het, R² e R³ são como anteriormente definidos.

5. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a sulfilimina possui a estrutura



15 em que

n é 0, R¹, S e L tomados juntos formam um anel de 4, 5 ou 6 membros padrão, tal que L é -CH(CH₂)_p- e p é um número inteiro de 1 a 3, e R¹ é -CH₂- e Het é como anteriormente definido.

5 6. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a temperatura é de cerca de -10°C a cerca de 10°C.

7. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a solução de hipoclorito é branqueamento de Clorox comercial, que contém cerca de 5 a cerca de 6 por cento em peso de hipoclorito de sódio em água.

10 8. Processo de acordo com a reivindicação 1 em que o solvente orgânico é um hidrocarboneto alifático halogenado ou uma nitrila alifática.

9. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o processo é conduzido em um sistema solvente bifásico que compreende uma mistura de um hidrocarboneto alifático halogenado e água.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE CERTAS SULFILIMINAS SUBSTITUÍDAS"**.

5 A presente invenção refere-se a sulfiliminas substituídas por ciano que são produzidas eficazmente e com alto rendimento a partir dos sulfetos correspondentes, mediante a reação com cianamida e hipoclorito.