

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 653**

51 Int. Cl.:

C07D 213/61 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2008** **E 08801866 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013** **EP 2200984**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina mediante hidrogenación de imina**

30 Prioridad:

18.09.2007 EP 07116641

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.03.2014

73 Titular/es:

BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim , DE

72 Inventor/es:

LUI, NORBERT y
HEINRICH, JENS-DIETMAR

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 445 653 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 derivados de 2,2-difluoroetilamina mediante hidrogenación de imina

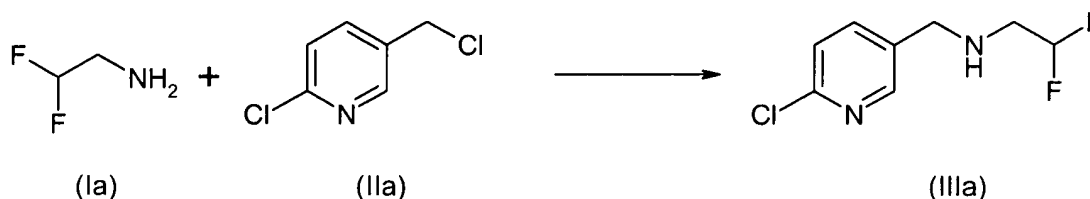
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina a partir de derivados de 2,2-difluoroetilimina. Son otro objeto de la presente invención los derivados de 2,2-difluoroetilimina utilizados como compuestos de partida en este procedimiento según la invención, su preparación, así como su uso para la preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina.

El documento DE-A-10 2004 047 922 da a conocer el uso de compuestos de enaminocarbonilo como principios activos agroquímicos para el tratamiento de semilla, pero no el procedimiento de preparación de acuerdo con la invención.

Los derivados de 2,2-difluoroetilamina son productos intermedios importantes para la preparación de principios activos agroquímicos. Pueden utilizarse los correspondientes derivados de 2,2-difluoroetilamina, por ejemplo, en la síntesis de compuestos de enaminocarbonilo insecticidas eficaces, por ejemplo, de compuestos de 4-aminobut-2-enolida. Los compuestos de enaminocarbonilo que comprenden unidades estructurales de 2,2-difluoroetilamino son conocidos por ejemplo por las solicitudes de patente internacional WO 2007/115644 y WO 2007/115646.

Es conocido por el documento WO 2007/115644 que pueden prepararse derivados de 2,2-difluoroetilamina, como por ejemplo el compuesto de fórmula (IIIa) expuesto a continuación, mediante alquilación de la amina de fórmula (Ia) con clorometilpiridina sustituida dado el caso de fórmula (IIa) (esquema 1 del documento DE 10 2006015467 A; véanse Preparación de compuestos de partida; Compuestos de fórmula (III); III-1: *N*-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoretil-1-amina).

Esquema 1:



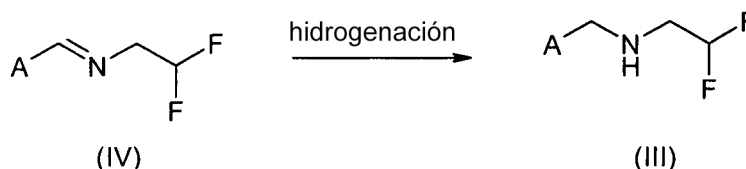
Es desventajoso en este procedimiento el bajo rendimiento del 53% que está causado por la posible alquilación múltiple del átomo de nitrógeno. Esta proporción de alquilación múltiple puede reducirse sólo mediante el empleo de un gran exceso de amina, lo que sin embargo es antieconómico con una amina de alto coste.

A partir de este estado de la técnica, resulta como objetivo de la presente invención procurar un procedimiento para la preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina que preferiblemente se lleve a cabo de forma sencilla y económica. Los derivados de 2,2-difluoroetilamina obtenibles con este procedimiento pretendido deben obtenerse a este respecto con alto rendimiento y alta pureza. Particularmente, el procedimiento pretendido debe posibilitar la obtención de los compuestos objetivo deseados sin necesidad de procedimientos de purificación complejos.

Se consigue este objetivo mediante un procedimiento para la preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina según la reivindicación 1.

El procedimiento según la invención se caracteriza porque se hidrogenan derivados de 2,2-difluoroetilimina de fórmula general (IV) hasta los correspondientes compuestos objetivo de fórmula general (III) según el siguiente esquema 2:

Esquema 2:



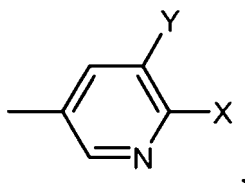
Se prevé por tanto según la invención preparar los derivados de 2,2-difluoroetilamina de fórmula general (III) deseados mediante una hidrogenación de los correspondientes derivados de 2,2-difluoroetilimina de fórmula general (IV). Los derivados de 2,2-difluoroetilamina de fórmula general (III) deseados se obtienen en las condiciones de reacción según la invención y además en las preferidas especificadas detalladamente con buenos rendimientos con alta pureza, con lo que el procedimiento según la invención supera las desventajas anteriormente citadas. Los compuestos deseados se obtienen a este respecto con una pureza que hace innecesario en general un procesamiento extenso del producto de reacción inmediato. Frente al procedimiento conocido en el estado de la técnica, que parte de una amina para alquilar según el esquema 1, los rendimientos pueden mejorarse mediante el

procedimiento según la invención. Además, la pureza del compuesto objetivo deseado conseguida con el procedimiento según la invención es mayor, ya que no tiene lugar alquilación múltiple.

En el marco de la presente invención, se designa como derivado una sustancia derivada del esqueleto básico orgánico especificado (unidad estructural) de estructura similar, es decir, se entiende por un derivado de 2,2-difluoroetilamina, por ejemplo, un compuesto que comprenda una unidad estructural 2,2-difluoroetilamina.

En las fórmulas generales (III) y (IV) citadas anteriormente, el resto A presenta el siguiente significado:

- representa pirid-2-ilo o pirid-4-ilo o pirid-3-ilo, que está sustituido dado el caso en la posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxilo, o piridazin-3-ilo que está sustituido dado el caso en posición 6 con cloro o metilo, o pirazin-3-ilo o 2-cloropirazin-5-ilo o 1,3-tiazol-5-ilo, que está sustituido dado el caso en posición 2 con cloro o metilo, o
- pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo, que está sustituido dado el caso con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄ (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro), alquil C₁-C₃-tio (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro) o alquil C₁-C₃-sulfonilo (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro), o



en la que

X representa halógeno, alquilo o haloalquilo e

Y representa halógeno, alquilo, haloalquilo, haloalcoxilo, azido o ciano.

Se ilustran a continuación los significados preferidos, especialmente preferidos y muy especialmente preferidos del resto A indicado en las fórmulas generales (III) y (IV) anteriormente mencionadas.

A se selecciona preferiblemente del grupo compuesto por 6-fluoropirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-trifluorometilpirid-3-ilo, 6-trifluorometoxipirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 6-metil-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo o 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloropiridimin-5-ilo, 2-trifluorometilpirimidin-5-ilo, 5,6-difluoropirid-3-ilo, 5-cloro-6-fluoropirid-3-ilo, 5-bromo-6-fluoropirid-3-ilo, 5-yodo-6-fluoropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, 5,6-dicloropirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloropirid-3-ilo, 5-yodo-6-cloropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromopirid-3-ilo, 5,6-dibromopirid-3-ilo, 5-fluoro-6-yodopirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodopirid-3-ilo, 5-bromo-6-yodopirid-3-ilo, 5-metil-6-fluoropirid-3-ilo, 5-metil-6-cloropirid-3-ilo, 5-metil-6-bromopirid-3-ilo, 5-metil-6-yodopirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-fluoropirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-cloropirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-bromopirid-3-ilo y 5-difluorometil-6-yodopirid-3-ilo.

A se selecciona con especial preferencia del grupo compuesto por 6-fluoropirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloropiridimin-5-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, 5,6-dicloropirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromopirid-3-ilo, 5,6-dibromopirid-3-ilo, 5-metil-6-cloropirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodopirid-3-ilo y 5-difluorometil-6-cloropirid-3-ilo.

A se selecciona con muy especial preferencia del grupo compuesto por 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo y 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo.

Se entiende por el término "alquilo" en el marco de la presente invención, en posición aislada o en combinación con otros términos como, por ejemplo haloalquilo, un resto de un grupo hidrocarburo saturado alifático de 1 a 12 átomos de carbono que puede estar ramificado o no ramificado. Son ejemplos de restos alquilo C₁-C₁₂ metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo y n-dodecilo. De estos restos alquilo se prefieren especialmente los restos alquilo C₁-C₆. Se prefieren particularmente los restos alquilo C₁-C₄.

Se entiende por el término "arilo" según la invención un resto aromático de 6 a 14 átomos de carbono, preferiblemente fenilo.

Se entiende por el término "arilalquilo" una combinación de los restos "arilo" y "alquilo" definidos según la invención en la que el resto se une en general por el grupo alquilo. Son ejemplos de ello bencilo, feniletilo o α-metilbencilo, prefiriéndose especialmente el bencilo.

Se entiende por restos sustituidos con halógeno en el marco de la presente invención, por ejemplo haloalquilo, restos halogenados una o varias veces hasta el número máximo de sustituyentes posibles. En la halogenación múltiple, los átomos de halógeno pueden ser iguales o distintos. Halógeno representa a este respecto flúor, cloro,

bromo o yodo, particularmente flúor, cloro o bromo.

Se entiende por el término "alcoxi", presente en posición aislada o también en combinación con otros términos como por ejemplo haloalcoxi, un resto O-alquilo en el que el término "alquilo" presenta el significado anterior.

Los restos sustituidos dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, pudiendo ser los sustituyentes iguales o distintos en una sustitución múltiple.

La hidrogenación de los derivados de 2,2-difluoroetilimina de fórmula general (IV) hasta las correspondientes aminas de fórmula general (III) puede realizarse con agentes de reducción en sí conocidos por el experto. Por ejemplo, es posible llevar a cabo la reducción con

- hidruros complejos,
- hidruros metálicos o semimetálicos no complejos,
- Na/EtOH, o
- mediante hidrogenación catalítica.

Se entiende por hidruros complejos en general complejos metálicos cargados que contienen al menos un ligando hidruro. Son ejemplos de ellos hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4), $\text{LiAlH}(\text{O-terc-butilo})_3$, $\text{LiAlH}(\text{O-metilo})_3$, $\text{NaAlEt}_2\text{H}_2$, borohidruro de sodio (NaBH_4) y similares. Son ejemplos de hidruros metálicos y semimetálicos no complejos AlH_3 , DIBAL-H ($\text{AlH}(\text{isobutilo})_2$) y similares. Se prefiere especialmente para ello el uso de borohidruro de sodio (NaBH_4). La reacción con los hidruros metálicos complejos o los hidruros metálicos o semimetálicos no complejos puede llevarse a cabo a vacío, a presión normal o a sobrepresión a temperaturas de -30 a 150°C, preferiblemente de -10 a 60°C.

Cuando se emplea una hidrogenación catalítica para la reducción del compuesto de fórmula general (IV), puede usarse como catalizador cualquier catalizador de hidrogenación. Los catalizadores adecuados contienen dado el caso uno o varios metales de los grupos 8-10 del Sistema Periódico de los Elementos sobre cualquier soporte inorgánico habitual. Se tienen en cuenta, por ejemplo, catalizadores de metales nobles como catalizadores de rutenio, catalizadores de paladio, catalizadores de platino y catalizadores de rodio, catalizadores de níquel Raney y catalizadores de Lindlar. Además de estos catalizadores heterogéneos, pueden llevarse a cabo sin embargo también hidrogenaciones con catalizadores homogéneos, por ejemplo catalizador de Wilkinson. Los correspondientes catalizadores pueden usarse también en forma soportada, por ejemplo aplicados sobre carbono (carbón o carbón activado), óxido de aluminio, dióxido de silicio, dióxido de circonio o dióxido de titanio. Los correspondientes catalizadores son en sí conocidos por el experto. Se prefieren particularmente catalizadores de níquel Raney.

La hidrogenación catalítica puede llevarse a cabo a sobrepresión en un autoclave o a presión normal en atmósfera de gas hidrógeno. La atmósfera de gas hidrógeno puede contener a este respecto también además gases inertes, por ejemplo argón o nitrógeno. La hidrogenación catalítica se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 10 a 60°C, con especial preferencia de 20 a 40°C. La presión de hidrógeno asciende habitualmente a 10 a 5.000 kPa, preferiblemente a 10 a 3.000 kPa.

Se describen otros reactivos y condiciones de hidrogenación usados para la hidrogenación de iminas en las publicaciones de Harada, en Patai, "The chemistry of the carbon-nitrogen double bond", páginas 276 a 293; y de Ryländer, "Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals", páginas 291 a 303, Academic Press, Nueva York, 1967.

En general, es ventajoso llevar a cabo el procedimiento según la invención de hidrogenación de iminas en presencia de disolventes (diluyentes). Los disolventes se utilizan ventajosamente en una cantidad tal que la mezcla de reacción permanezca bien agitable durante todo el procedimiento de reducción. Se tienen en cuenta como disolventes para la práctica del procedimiento según la invención todos los disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción, dependiendo el tipo de disolvente usado del tipo de práctica de reducción, es decir, particularmente del tipo de agente de reducción.

Han de citarse como ejemplos: halohidrocarburos, particularmente clorohidrocarburos como tetracloroetileno, tetracloroetano, dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetano, difluorobenceno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, bromobenceno, diclorobenceno, clorotolueno, triclorobenceno; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, butanol; éteres como etilpropiléter, metil-terc-butiléter, metil-n-butiléter, anisol, fenetol, ciclohexilmetiléter, dimetiléter, dietiléter, dimetilglicol, difeniléter, dipropiléter, diisopropiléter, di-n-butiléter, diisobutiléter, diisamiléter, etilenglicoldimetiléter, isopropiléter, metil-terc-butiléter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dioxano, diclorodietiléter y poliéter de óxido de etileno y/u óxido de propileno; aminas como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, N-metilmorfolina, piridina, piridinas alquiladas y tetrametilendiamina; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos como pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, nonano e hidrocarburos técnicos que pueden estar sustituidos con átomos de flúor y cloro como cloruro de metileno, diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, fluorobenceno, clorobenceno o diclorobenceno; por ejemplo el denominado aguarrás mineral con componentes con puntos de ebullición en el intervalo por ejemplo de 40°C a 250°C, cimol, fracciones de bencina dentro de un intervalo de ebullición de 70°C a 190°C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, clorobenceno, bromobenceno, xileno; ésteres como acetato de metilo, etilo, butilo o isobutilo así como carbonato de dimetilo, dibutilo o etileno y alcoholes alifáticos como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol y n-butanol.

Se prefieren de los disolventes anteriormente citados los alcoholes, particularmente metanol y etanol, especialmente metanol.

Las cantidades de disolvente usadas en la reacción según la invención pueden variar en un amplio intervalo. En

general, se usan cantidades de disolvente en el intervalo de 1 a 50 veces, con especial preferencia cantidades de disolvente de 2 a 40 veces, particularmente cantidades de disolvente de 2 a 30 veces, respectivamente respecto a la 2,2-difluoroetilimina de fórmula (IV) utilizada.

Además, se prefiere particularmente como disolvente la combinación de borohidruro de sodio (NaBH_4) como agente de hidrogenación con alcoholes, especialmente metanol.

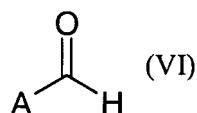
La reacción según la invención puede llevarse a cabo con este sistema a partir de borohidruro de sodio (NaBH_4) y metanol particularmente como sigue: se dispone la imina en el alcohol y se añade el borohidruro de sodio en porciones con enfriamiento. A continuación, se agita a una temperatura de 30 a 50°C y se añaden entonces aproximadamente 1 a 3 equivalentes de agua, referidos a la cantidad de alcohol. A continuación, se extrae de modo habitual con un disolvente orgánico.

La hidrogenación se realiza en general en aquellas condiciones de reacción (presión, temperatura, estequiometría, etc.) en las que los grupos imina se hidrogenen hasta un grupo saturado, pero a la vez quedando intactos los demás grupos funcionales presentes en la molécula.

El procesamiento (purificación) y aislamiento de las iminas hidrogenadas puede realizarse, por ejemplo, mediante cristalización y/o destilación.

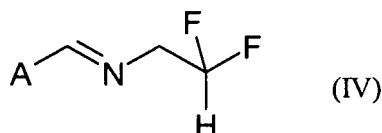
La presente invención se refiere además al uso de compuestos de fórmula general (IV) para la preparación de compuestos de fórmula general (III) como se da a conocer en el procedimiento anteriormente descrito.

Los compuestos de fórmula general (IV) necesarios para la reacción según la invención pueden obtenerse haciendo reaccionar por condensación aldehídos de fórmula general (VI)



en la que

A presenta los significados anteriormente citados con 2,2-difluoroetilamina hasta un compuesto de fórmula general (IV)



La 2,2-difluoroetilamina necesaria para esta reacción puede obtenerse comercialmente y puede prepararse según procedimientos conocidos en la bibliografía (J. Medicinal Chemistry (1989), 32(5), 957-961).

Los aldehídos de fórmula (II) pueden obtenerse comercialmente o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la bibliografía (véanse, por ejemplo, 6-metilnicotinaldehído: documento EP 0.104.876 A2; 2-cloropirazin-5-carboxaldehído: documento DE 3314196 A1).

A la reacción para la obtención de los compuestos de fórmula general (IV) puede añadirse dado el caso un ácido como catalizador. Son ejemplos de ellos ácido acético, ácido p-toluenosulfónico y ácido trifluoroacético. Se usa preferiblemente ácido acético.

Si se utilizan los correspondientes catalizadores, su cantidad puede ascender a 0,01 a 10% en peso, referida a la 2,2-difluoroetilamina utilizada.

En una forma de realización preferida de la presente invención, se utiliza la 2,2-difluoroetilamina en forma de una sal. De este modo, puede evitarse o reducirse la adición de un ácido de Lewis. Se tienen en cuenta como sales, por ejemplo, clorhidrato, acetato o sulfato. La reacción para la preparación de los compuestos de fórmula general (IV) puede llevarse a cabo además también de modo que en la reacción entre amina y aldehído se elimine de la mezcla de reacción el agua generada mediante condensación. Esto es posible, por ejemplo, con agentes hidrófilos, por ejemplo sulfato de sodio, sulfato de magnesio o tamices moleculares, o mediante el uso de un dispositivo para la separación de agua.

La reacción para la preparación de compuestos de fórmula general (IV) puede llevarse a cabo en general a vacío, a presión normal o a sobrepresión. Las temperaturas empleadas pueden variar igualmente dependiendo de los sustratos usados, y son fáciles de establecer por el experto mediante ensayos rutinarios. Por ejemplo, la reacción para la preparación de compuestos de fórmula general (IV) puede llevarse a cabo a una temperatura de -20 a 200°C, preferiblemente de 10 a 100°C. Se lleva a cabo con especial preferencia la reacción a presión normal y temperaturas de 10 a 100°C.

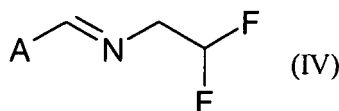
La reacción para la preparación de iminas de fórmula general (IV) puede llevarse a cabo además en presencia de disolventes (diluyentes). Los disolventes se utilizan también en esta etapa de procedimiento preferiblemente en tal cantidad que la mezcla de reacción permanezca bien agitable durante todo el procedimiento de reducción. Se tienen en cuenta como disolventes para la práctica del procedimiento según la invención para la preparación de derivados de 2,2-difluoroetilimina de fórmula general (IV) todos los disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción.

Han de citarse como ejemplos: halohidrocarburos, particularmente clorohidrocarburos como tetracloroetileno, tetracloroetano, dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetano, fluorobenceno, difluorobenceno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, bromobenceno, diclorobenceno, clorotolueno, triclorobenceno; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, butanol; éteres como etilpropiléter, metil-*tert*-butiléter, metil-*n*-butiléter, anisol, fenetol, ciclohexilmetiléter, dimetiléter, dietiléter, dimetilglicol, difeniléter, dipropiléter, diisopropiléter, di-*n*-butiléter, diisobutiléter, diisoamiléter, etilenglicoldimetiléter, isopropiléter, metil-*tert*-butiléter, tetrahidrofurano, dioxano, diclorodietiléter y poliéter de óxido de etileno y/u óxido de propileno; hidrocarburos nitrogenados como nitrometano, nitroetano, nitropropano, nitrobenceno, cloronitrobenceno, o-nitrotolueno; nitrilos como acetonitrilo, metilnitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, benzonitrilo, fenilnitrilo, m-clorobenzonitrilo, así como compuestos como dióxido de tetrahidrotiofeno y dimetilsulfóxido, tetrametilsulfóxido, dipropilsulfóxido, bencilmetilsulfóxido, diisobutilsulfóxido, dibutilsulfóxido, diisoamilsulfóxido; sulfonas como dimetilsulfona, dietilsulfona, dipropilsulfona, dibutilsulfona, difenilsulfona, dihexilsulfona, metiletilsulfona, etilpropilsulfona, etilisobutilsulfona y pentametilsulfona; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos como pentano, hexano, heptano, octano, nonano e hidrocarburos técnicos que pueden estar sustituidos con átomos de flúor y cloro como cloruro de metileno, diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, fluorobenceno, clorobenceno o diclorobenceno; por ejemplo, el denominado aguarrás mineral con componentes con puntos de ebullición en el intervalo de por ejemplo 40°C a 250°C, cimol, fracciones de bencina dentro de un intervalo de ebullición de 70°C a 190°C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, clorobenceno, bromobenceno, nitrobenceno y xileno. Se prefieren particularmente de los disolventes anteriormente citados xileno, clorobenceno, ciclohexano y tolueno.

En una forma de realización adicional, la reacción entre amina y aldehído puede realizarse también en sustancia.

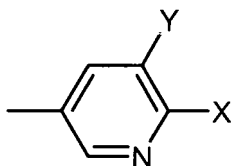
En caso de llevar a cabo la reacción en un disolvente, el disolvente puede eliminarse después de terminada la reacción mediante destilación. Esta puede realizarse a presión normal o presión reducida a temperatura ambiente o temperatura elevada. La mezcla puede transferirse sin embargo también directamente a la hidrogenación, lo que es particularmente ventajoso por consideraciones económicas. En esta configuración del procedimiento según la invención, se renuncia entonces al procesamiento del derivado de 2,2-difluoroetilimina.

Son además objeto adicional de la presente invención los compuestos de fórmula general (IV) que se usan como productos intermedios en la preparación de los compuestos objetivo de fórmula general (III):



En estos intermedios, el sustituyente A presenta en general el siguiente significado:

- representa pirid-2-ilo o pirid-4-ilo o pirid-3-ilo, que está sustituido dado el caso en la posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxilo, o piridazin-3-ilo que está sustituido dado el caso en posición 6 con cloro o metilo, o pirazin-3-ilo o 2-cloropirazin-5-ilo o 1,3-tiazol-5-ilo, que está sustituido dado el caso en posición 2 con cloro o metilo, o
- pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-triadiazolilo, que está sustituido dado el caso con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄ (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro), alquil C₁-C₃-tio (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro) o alquil C₁-C₃-sulfonilo (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro), o



en la que

X representa halógeno, alquilo o haloalquilo y

Y representa halógeno, alquilo, haloalquilo, haloalcoxilo, azido o ciano.

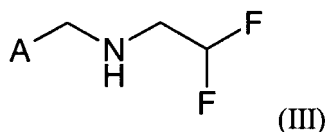
Se ilustran a continuación los sustituyentes o intervalos preferidos, especialmente preferidos y muy especialmente preferidos del resto A indicado en las fórmulas generales (III) y (IV) mencionadas anteriormente.

- 5 A se selecciona preferiblemente del grupo compuesto por 6-fluoropirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-trifluorometilpirid-3-ilo, 6- trifluorometoxipirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 6-metil-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo o 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloropiridimin-5-ilo, 2-trifluorometilpirimidin-5-ilo, 5,6-difluoropirid-3-ilo, 5-cloro-6-fluoropirid-3-ilo, 5-bromo-6-fluoropirid-3-ilo, 5-yodo-6-fluoropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, 5,6-dicloropirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloropirid-3-ilo, 5-yodo-6-cloropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromopirid-3-ilo, 5,6-dibromopirid-3-ilo, 5-fluoro-6-yodopirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-yodopirid-3-ilo, 5-metil-6-fluoropirid-3-ilo, 5-metil-6-cloropirid-3-ilo, 5-metil-6-bromopirid-3-ilo, 5-metil-6-yodopirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-fluoropirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-cloropirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-bromopirid-3-ilo y 5-difluorometil-6-yodopirid-3-ilo.
- 10 A se selecciona con especial preferencia del grupo compuesto por 6-fluoropirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloropirimidin-5-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, 5,6-dicloropirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromopirid-3-ilo, 5,6-dibromopirid-3-ilo, 5-metil-6-cloropirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodopirid-3-ilo y 5-difluorometil-6-cloropirid-3-ilo.
- 15 A se selecciona con muy especial preferencia del grupo compuesto por 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo y 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo.

Los compuestos de fórmula general (IV) pueden usarse como reactantes para la preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina de fórmula general (III).

- 20 A partir de los compuestos de fórmula general (III) que se obtienen según el procedimiento según la invención, pueden prepararse compuestos de enaminocarbonilo insecticidas eficaces que comprenden unidades estructurales de 2,2-difluoroetilamina y se describen, por ejemplo, en las solicitudes de patente internacional WO 2007/115644 y WO 2007/115646.

Con este fin, se alquenan los compuestos de fórmula general (III)



- 25 en el nitrógeno de amina secundario, por ejemplo mediante reacción con ácido tetrónico o derivados del mismo. Se describe detalladamente una reacción correspondiente en el esquema I del documento DE 10 2006015467 y conduce directamente a los compuestos de enaminocarbonilo insecticidas eficaces.

- 30 La presente invención se ilustra detalladamente mediante los siguientes ejemplos, no debiéndose interpretar los ejemplos de modo limitante de la invención.

Ejemplos de preparación:

Ejemplo 1

- 35 Se añaden 41,8 g de 2,2-difluoroetilamina a temperatura ambiente a una disolución de 74,34 g de 6-cloropiridin-3-carbaldehído en 46 g de tolueno. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añaden 120 g de sulfato de magnesio anhidro y se agita otras 5 horas a 50°C. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtra y se lava el residuo de filtración con tolueno. Se elimina el disolvente a vacío y se obtienen 100,2 g de N-[(6-cloropiridin-3-il)metiliden]-2,2-difluoroetilamina con una pureza de 95,5% (esto corresponde a 94% de rendimiento).

RMN-¹H (CDCl₃, 298K) δ: 4,05 m (2H), 6,5 t (1H, CHF₂), 7,63 d (1H), 8,20 d (1H), 8,56 s (1H), 8,75 d (1H).

- 40 Ejemplo 2

- Se añaden 5 g de catalizador de níquel Raney a una disolución de 74 g de N-[(6-cloropiridin-3-il)metiliden]-2,2-difluoroetilamina (del ejemplo 1) en 343 g de etanol y se hidrogena a temperatura ambiente con 2.000 kPa de hidrógeno durante 24 h. Se separa el catalizador por filtración, se lava el residuo con 100 ml de etanol y se elimina el disolvente a vacío. Se obtienen 71,4 g de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetilamina con una pureza de 95% (esto corresponde a 94% de rendimiento).

RMN (d-DMSO): 1H (s, 8,35 ppm); 1H (dd, 7,8 ppm); 1H (d, 7,46 ppm); 1H (U, 6,02 ppm); 2H (s, 3,8 ppm); 2H (td, 2,9 ppm).

Ejemplo 3

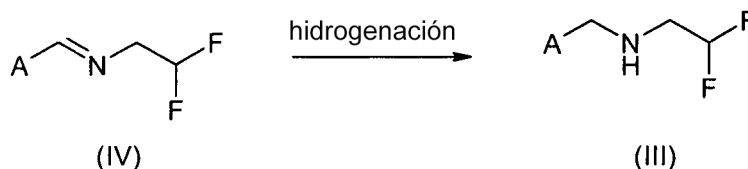
- 50 Se añaden en porciones 1,1 g de borohidruro de sodio a una disolución de 5 g de N-[(6-cloropiridin-3-il)metiliden]-2,2-difluoroetilamina en 23 g de etanol y se agita a temperatura ambiente. A continuación, se calienta brevemente a 50°C y se vierte entonces en 100 ml de agua. Se extrae la mezcla dos veces con 100 ml de cloruro de metileno cada vez y se concentran las fases orgánicas combinadas a vacío. Se obtienen 4,5 g de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-

difluoroetilamina con una pureza de 93% (esto corresponde a 86% de rendimiento).

Datos de RMN: véase el ejemplo 2.

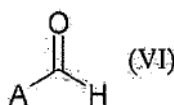
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina, caracterizado porque se hidrogenan derivados de 2,2-difluoroetilimina de fórmula general (IV) hasta los correspondientes derivados de 2,2-difluoroetilamina de fórmula general (III):



5

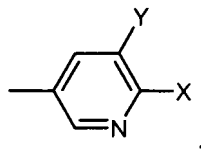
en donde los compuestos de fórmula (IV) se preparan haciendo reaccionar aldehídos de fórmula (VI)



con 2,2-difluoroetilamina

presentando el resto A el significado siguiente en las fórmulas (III), (IV) y (VI):

- 10
- representa pirid-2-ilo o pirid-4-ilo o pirid-3-ilo, que está sustituido dado el caso en la posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxilo, o piridazin-3-ilo que está sustituido dado el caso en la posición 6 con cloro o metilo, o pirazin-3-ilo o 2-cloropirazin-5-ilo o 1,3-tiazol-5-ilo, que está sustituido dado el caso en la posición 2 con cloro o metilo, o
- 15
- pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo, que está sustituido dado el caso con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄ (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro), alquil C₁-C₃-tio (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro) o alquil C₁-C₃-sulfonilo (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro), o



en la que

- 20
- X representa halógeno, alquilo o haloalquilo y
- Y representa halógeno, alquilo, haloalquilo, haloalcoxilo, azido o ciano.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrogenación se lleva a cabo con hidruros complejos, hidruros metálicos o semimetálicos no complejos, Na/EtOH o mediante hidrogenación catalítica.

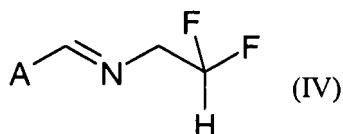
25 3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se usa borohidruro de sodio como agente hidrogenante en combinación con alcoholes como disolvente.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que se dispone en primer lugar el compuesto (IV) en el alcohol y el borohidruro de sodio se añade con enfriamiento en porciones, a continuación se agita la mezcla de reacción a una temperatura de 30 a 50° C y luego se añade aproximadamente de 1 a 3 equivalentes de agua, referido a la cantidad de alcohol.

30 5. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que en la reacción para la obtención de los compuestos de fórmula (IV) se añade un ácido como catalizador.

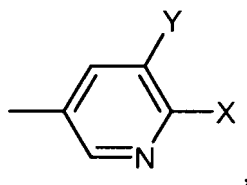
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el ácido es ácido acético, ácido p-toluenosulfónico o ácido trifluoroacético.

7. Compuestos de fórmula (IV)



en la que el resto A presenta el siguiente significado:

- representa pirid-2-ilo o pirid-4-ilo o pirid-3-ilo, que está sustituido dado el caso en la posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxilo, o piridazin-3-ilo que está sustituido dado el caso en la posición 6 con cloro o metilo, o pirazin-3-ilo o 2-cloropirazin-5-ilo o 1,3-tiazol-5-ilo, que está sustituido dado el caso en la posición 2 con cloro o metilo, o
- pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo, que está sustituido dado el caso con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄ (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro), alquil C₁-C₃-tio (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro) o alquil C₁-C₃-sulfonilo (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro), o



en la que

X representa halógeno, alquilo o haloalquilo y

Y representa halógeno, alquilo, haloalquilo, haloalcoxilo, azido o ciano.

8. Los compuestos de fórmula (IV) según la reivindicación 7 en los que el resto A presenta el siguiente significado:

6-bromopirid-3-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-trifluorometilpirid-3-ilo, 6-trifluorometoxipirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 6-metil-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo o 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloropiridimin-5-ilo, 2-trifluorometilpirimidin-5-ilo, 5,6-difluoropirid-3-ilo, 5-cloro-6-fluoropirid-3-ilo, 5-bromo-6-fluoropirid-3-ilo, 5-yodo-6-fluoropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, 5,6-dicloropirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloropirid-3-ilo, 5-yodo-6-cloropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromopirid-3-ilo, 5,6-dibromopirid-3-ilo, 5-fluoro-6-yodopirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-yodopirid-3-ilo, 5-metil-6-fluoropirid-3-ilo, 5-metil-6-cloropirid-3-ilo, 5-metil-6-bromopirid-3-ilo, 5-metil-6-yodopirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-fluoropirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-cloropirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-bromopirid-3-ilo o 5-difluorometil-6-yodopirid-3-ilo.

9. Los compuestos de fórmula (IV) según la reivindicación 7 en los que el resto A presenta el siguiente significado:

6-fluoropirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloropirimidin-5-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, 5,6-dicloropirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromopirid-3-ilo, 5,6-dibromopirid-3-ilo, 5-metil-6-cloropirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodopirid-3-ilo o 5-difluorometil-6-cloropirid-3-ilo.

10. Los compuestos de fórmula (IV) según la reivindicación 7 en los que el resto A presenta el siguiente significado:

6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo o 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo.

11. Uso de los compuestos de fórmula (IV) como se definen en la reivindicación 7 para la preparación de compuestos de fórmula (III) según el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2.