



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI 0721386-7 A2**

(22) Data de Depósito: 09/02/2007
(43) Data da Publicação: 26/12/2012
(RPI 2190)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 213/32
C07D 213/80

(54) **Título:** PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-SUBSTITUÍDAS -5-(1-ALQUILTIO) ALQUIL-PIRIDINAS

(73) **Titular(es):** Dow Agrosiences LLC

(72) **Inventor(es):** Kevin G. Meyer, Kim E. Arndt

(74) **Procurador(es):** Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007003779 de 09/02/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/097234 de 14/08/2008

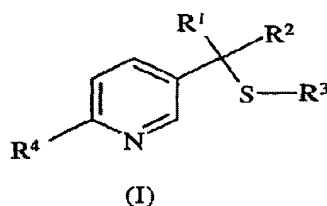
(57) **Resumo:** PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-SUBSTITUÍDAS-5-(1-ALQUILTIO) ALQUILPIRIDINAS. A presente invenção refere-se a 2-substituídas-5-(1-alquiltio)alqueilpiridinas que são produzidas de forma eficiente e em alto rendimento.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-SUBSTITUÍDAS -5-(1-ALQUILTIO) ALQUILPIRIDINAS**".

A presente invenção refere-se a processos para a preparação de
5 2-substituídas -5-(1-alquiltio) alquilpiridinas.

As 2-substituídas -5-(1-alquiltio) alquilpiridinas são intermediários úteis para a preparação de determinados novos inseticidas; ver, por exemplo, a Publicação da Patente U.S. 2005/0228027. Seria vantajosa a produção das 2-substituídas -5-(1-alquiltio) alquilpiridinas de forma eficiente e em
10 alto rendimento.

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um processo para a preparação da 2-substituída-5-(1-alquiltio) alquilpiridina (I),



em que

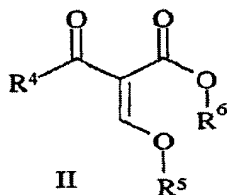
R¹ e R² representam independentemente H, C₁-C₄ alquila, ou qualquer um
15 de R¹ ou R² tomado em conjunto com R³ representa um anel saturado de 4 a 6 membros, ou R¹ tomado junto com R² representa um anel saturado de 3 a 6 membros opcionalmente substituído com um átomo de O ou de N;

R³ representa C₁-C₄ alquila, ou R³ tomado em conjunto com qualquer um de R¹ ou R² representa um anel saturado de 4 a 6 membros; e

20 R⁴ representa C₁-C₄ alquila ou C₁-C₄ haloalquila;

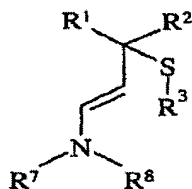
que compreende:

(a) condensar uma enona substituída (II);



em que

R^4 é como definido anteriormente; e
 R^5 e R^6 independentemente representam C_1 - C_4 alquila;
 com uma enamina (III),

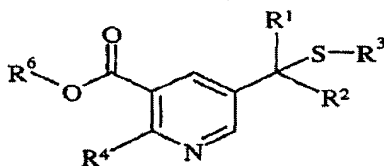


III

em que

- 5 R^1 , R^2 e R^3 são como definidos anteriormente; e
 R^7 e R^8 independentemente representam C_1 - C_4 alquila, ou R^7 e R^8 tomados
 em conjunto com o N representam, um anel de 5 membros saturado ou não-
 saturado;

- (b) ciclizando a mistura de reação a partir da etapa (a) na pre-
 10 sença de amônia ou de um reagente capaz de gerar amônia para a produ-
 ção de uma piridina 2.3.5-substituída (IV),



(IV)

em que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^6 são como definidos anteriormente, e

- (c) saponificando e descarboxilando a piridina 2,3,5-substituída
 15 (IV) para dar a 2-substituída-5-(1-alkiltio)alkilpiridina (I). Este método é
 especificamente bem-adequado para a preparação de compostos nos quais
 R^4 representa CF_3 .

Outro aspecto da invenção diz respeito a derivados intermediá-
 rios do ácido nicotínico da fórmula (IV),

R¹ e R² representam independentemente H, C₁-C₄ alquila, ou qualquer um de R¹ ou R² tomado em conjunto com R³ representa um anel saturado de 4 a 6 membros, ou R¹ tomado junto com R² representa um anel saturado de 3 a 6 membros opcionalmente substituído com um átomo de O ou de N.

R⁴ representa C₁-C₄ alquila ou C₁-C₄ haloalquila; e

A não ser que especificamente limitado de outra forma, o termo "alquila" (incluindo os termos derivados tais como "haloalquila"), na forma usada aqui, neste pedido de patente, inclui grupos de cadeia linear, cadeia ramificada ou cíclica. Desse modo, os grupos de alquila típicos são metila, etila, 1-metiletila, propila, 1,1-dimetiletila e ciclopropila. O termo "halogênio" inclui flúor, cloro, bromo e iodo. O termo "haloalquila" inclui grupos de alquila substituídos com qualquer número a partir de um até o número máximo possível de átomos de halogênio.

R4c1cc(R1C(R2)S[R3])nc1

(I)

R¹ e R² representam independentemente H, C₁-C₄ alquila, ou qualquer um de R¹ ou R² tomado em conjunto com R³ representa um anel saturado de 4 a 6 membros, ou R¹ tomado junto com R² representa um anel saturado de 3 a

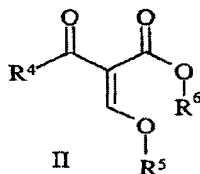
6 membros opcionalmente substituído com um átomo de O ou de N.

R^3 representa C_1 - C_4 alquila, ou R^3 tomado em conjunto com qualquer um de R^1 ou R^2 representa um anel saturado de 4 a 6 membros; e

R^4 representa C_1 - C_4 alquila ou C_1 - C_4 haloalquila,

5 que compreende:

(a) condensar uma enona substituída (II);

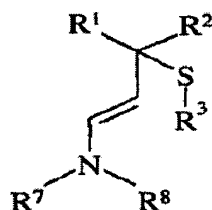


em que

R^4 é como definido anteriormente; e

R^5 e R^6 independentemente representam C_1 - C_4 alquila;

10 com uma enamina (III),



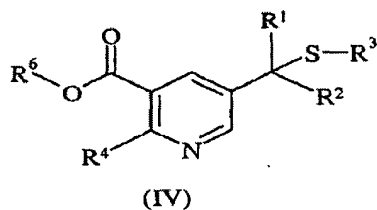
em que

R^1 , R^2 e R^3 são como definidos anteriormente; e

R^7 e R^8 independentemente representam C_1 - C_4 alquila, ou R^7 e R^8 tomados em conjunto com o N representam, um anel de 5 membros saturado ou não-saturado;

15

(b) ciclizando a mistura de reação a partir da etapa (a) na presença de amônia ou de um reagente capaz de gerar amônia para a produção de uma piridina 2.3.5-substituída (IV),



em que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^6 são como definidos anteriormente, e

(c) saponificando e descarboxilando a piridina 2,3,5-substituída (IV) para dar a 2-substituída-5-(1-alquiltio)alquilpiridina (I).

5 Os materiais de partida da enona substituída (II) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados a partir dos substratos e ortoformiatos de alquila do éster de ceto correspondentes. Tipicamente, acetatoacetatos são condensados com os ortoformiatos de trialquila para dar o composto do tipo (II). Os materiais de partida das enaminas (III) podem ser convenientemente preparados a partir da adição de um amina adequadamente
10 substituída a um aldeído apropriadamente substituído na presença de um material absorvente de água, com ou sem um solvente adequado. Tipicamente, o propionaldeído substituído apropriado é reagido com uma amina dissustituída anidra a -20°C até 20°C , na presença de um dessecativo tal
15 como o carbonato de potássio anidro, e o produto é isolado através de destilação.

Nas etapas (a) e (b), quantidades aproximadamente equimolares da enona substituída (II) e na enamina (III) e amônia são necessárias no processo, embora um excesso de 2 a 4 vezes de amônia ou de precursor de
20 amônia sejam quase sempre de preferência.

Os reagentes típicos capazes de gerar amônia incluem, por exemplo, 1) um sal de amônio de um ácido, de preferência um ácido orgânico; 2) formamida, ou 3) formamida com um ácido ou um sal de ácido. O sal de amônio de qualquer ácido orgânico alifático ou aromático pode ser usado,
25 porém por conveniência de processamento, os sais de amônio dos ácidos C_1 - C_4 alcanoicos são os de preferência. O formiato de amônio e o acetato de amônio dão os de preferência.

A etapa (a) é executada de modo ilustrativo em um solvente polar de alto ponto de ebulição que seja miscível com a água. Os solventes de
30 preferência incluem: as amidas tais como a formamida, a dimetil formamida, dimetil acetamida; os álcoois, tais como o metanol, etanol, isopropanol, (2-metóxi) etanol; e alquil nitrilas incluindo a acetonitrila.

A reação é executada em temperaturas a partir de -20°C até 150°C . São de preferência as temperaturas a partir de 0°C até 80°C .

O produto é isolado através de técnicas convencionais tais como a cromatografia sobre sílica-gel ou destilação fracionária.

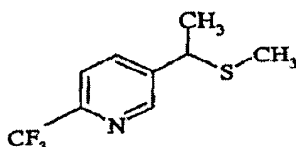
5 Em uma reação típica, a enona substituída (II) e a enamina (III) são dissolvidas no solvente polar a -5°C até 20°C e agitadas até que a enona substituída (II) e enamina (III) sejam consumidas. Na etapa (b), o sal de amônio do ácido orgânico é em seguida adicionado e a mistura é aquecida para 50°C até 150°C até que a reação seja finalizada. Depois da dissolução
10 em um solvente não-miscível em água e da lavagem com água e opcionalmente com salmoura, a piridina 2,3,5-substituída (IV) é isolada através de cromatografia de coluna sobre sílica-gel ou através de destilação a vácuo.

Na etapa (c) a piridina 2,3,5-substituída (IV) é saponificada através de procedimentos bem-conhecidos com uma base, de preferência um
15 hidróxido de metal alcalino tal como o hidróxido de lítio, a 0°C até 50°C em um solvente polar que seja miscível com a água, tal como o tetra-hidrofurano. O sal de carboxilato de piridina resultante é neutralizado e em seguida é descarboxilado através de procedimentos bem-conhecidos tais como, por exemplo, através de aquecimento em um solvente de alto ponto
20 de ebulição tal como o DowTherm A (disponível da The Dow Chemical Company), opcionalmente com um pó de cobre, em temperaturas entre 150°C e 250°C para ser obtida a 2-substituída-5-(1-alkiltio)alkilpiridina (I), que pode ser isolada através de métodos convencionais tais como a cromatografia sobre sílica-gel ou destilação a vácuo.

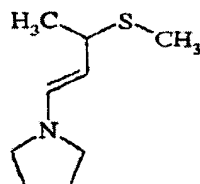
25 Os exemplos que se seguem são apresentados para ilustrar a invenção.

EXEMPLOS

Exemplo 1: Preparação da 5-(1-metiltioetil)-2-trifluormetil piridina

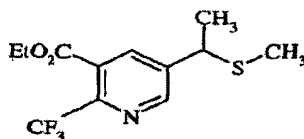


Etapa 1: Preparação da 1-(3-metiltiobut-1-enil)pirrolidina



A um frasco seco de fundo redondo de 5000 mililitros (ml) equipado com um agitador mecânico, entrada para nitrogênio, funil de adição e termômetro, foram carregados 591 g (4,27 mols) de carbonato de potássio granular seco e 1428 ml (17.1 mols) de pirrolidina anidra. A mistura foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio, e resfriada para 4°C com um banho de gelo, depois do que 1050 ml (8,9 mols) de 3-metil- tiobutiraldeído foram adicionados em uma velocidade que manteve a temperatura abaixo de 10°C. Quando da finalização da adição, o banho de resfriamento foi removido e a reação foi deixada alcançar temperatura ambiente. O conteúdo da reação foi em seguida filtrado através de um funil de filtro de vidro sinterizado para a remoção dos sólidos e os sólidos foram lavados com 200 ml de éter de etila anidro. O filtrado foi concentrada sob vácuo em um evaporador rotativo até que toda a pirrolidina fosse removida para dar 1,519 g da 1-(3-metiltiobut-1-enil)pirrolidina como um líquido vermelho. H RMN CDCl₃ δ 1,36 (d, 3H), 1,85 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 3,02 (m, 4H), 3,26 (q, 1H), 3,98 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H).

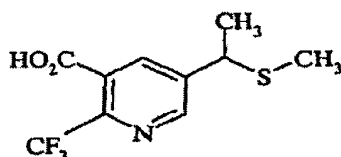
Etapas 2: Preparação do éster etílico do ácido 5-(1-metiltioetil)-2-trifluorometil-nicotínico.



A um frasco seco de 50 mL de fundo redondo, equipado com um agitador magnético, uma entrada para nitrogênio, um funil de adição, e termômetro, foram carregados a 1-(3-metil-tiobut-1-enil)pirrolidina (5,0 g, 0,0291 mol) e 100 ml de acetonitrila seca. O éster etílico do ácido 2-[1-etoximetilideno]-4,4,4-trifluoro-3-oxo-butírico (7,0 g, 0,0291 mol) foi adicionado gota a gota, e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Uma alíquota foi analisada através de cromatografia de gás (GC) o que indicou que não restou nenhum material de partida. Acetato de amônio (5,0

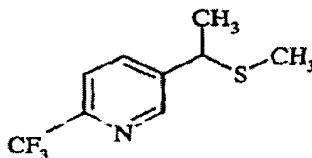
g, 0,058 mol) foi adicionado à solução de cor vermelho-escuro e a reação foi aquecida em refluxo durante 30 minutos. Resfriada e concentrada sob vácuo em um evaporador rotativo, o produto em bruto foi purificado através de cromatografia de coluna sobre sílica-gel com um gradiente de 5% de acetato de etila, 95% de hexano até 50% de acetato de etila 50% de hexano durante 20 minutos para dar 2.5 g do composto do título como um óleo amarelo-pálido. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,42 (t, 3H), 1,62 (d, 3H), 1,96 (s, 3H), 3,94 (q, 1H), 4,43 (q, 2H), 8,08 (s, 1H), e 8,71 (s, 1H).

Etapa 3: Preparação do ácido 5-(1-metiltioetil)-2-trifluorometil-nicotínico.



A um frasco seco de 50 mL de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e uma entrada para nitrogênio, foram carregados 0,5 g (0,00170 mols) do éster etílico do ácido 5-(1-metiltioetil)-2- trifluorometilnicotínico, e 10 ml de tetra-hidrofurano (THF). A solução foi resfriada para 0°C e 5,1 ml de solução aquosa de hidróxido de lítio (0,00511 mol) foram adicionados lentamente através de uma seringa. A reação foi agitada a 0°C durante 1 hora, e em seguida de um dia para outro em temperatura ambiente. Uma alíquota foi analisada através de cromatografia de camada fina (TLC) e cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), que indicaram que a reação está essencialmente finalizada. A mistura foi acidificada para pH = 2 com ácido clorídrico aquoso a 1M, e extraída com 3 alíquotas de 50 ml de acetato de etila. O extrato foi secado sobre sulfato de magnésio anidro (MgSO_4), filtrado, e concentrado sob vácuo em um evaporador rotativo para dar 0,410 g do composto do título como um sólido castanho. ^1H RMN(CDCl_3): δ 1,66 (d, 3H), 1,96 (s, 3H), 3,98 (q, 1H), 8,01 (bs, 1H), 8,30 (s, 1H), e 8,80 (s, 1H).

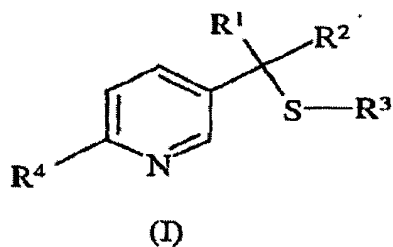
Etapa 4: Preparação da 5-(1-metiltioetil)-2-trifluorometil- piridina.



A um frasco de 50 ml seco de fundo redondo equipado com um agitador magnético, uma entrada para nitrogênio, termômetro, e condensador de refluxo foram carregados 0,35 g (0,00132 mol) do ácido 5-(1-metiltioetil)-2-trifluorometilnicotínico, 0,17 g (0,00264 mol) de pó de cobre e 10 ml de DowTherm A. A reação foi aquecida á 240°C durante 1 hora, e em seguida resfriada para a temperatura ambiente. A mistura de reação foi extraída com 3 alíquotas de 50 ml de acetato de etila, e lavada com 50 ml de água e 50 ml de solução aquosa saturada de cloreto de sódio. O extrato orgânico foi secado sobre sulfato de magnésio anidro, filtrado, e concentrado sob vácuo em um evaporador rotativo. O produto em bruto obtido dessa forma foi cromatografado sobre sílica-gel com um gradiente de 100% de hexano até 50% de acetato de etila e 50 % de hexano. As frações puras foram combinadas, e concentradas sob vácuo em um evaporador rotativo para dar 0,13 g do composto do título como um óleo amarelo-pálido. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,62 (d, 3H), 1,94 (s, 3H), 3,93 (q, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), e 8,66 (s, 1H).

REIVINDICAÇÕES

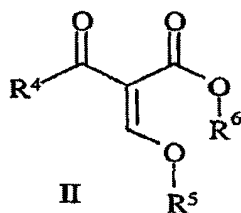
1. Processo para a preparação de 2-substituída -5-(1-alquiltio)-alquil piridina (I),



em que:

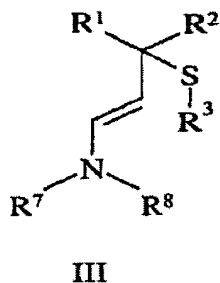
- 5 R¹ e R² representam independentemente H, C₁-C₄ alquila, ou qualquer um de R¹ ou R² tomado em conjunto com R³ representa um anel saturado de 4 a 6 membros, ou R¹ tomado junto com R² representa um anel saturado de 3 a 6 membros opcionalmente substituído com um átomo de O ou de N;
R³ representa C₁-C₄ alquila, ou R³ tomado em conjunto com qualquer um de
- 10 R¹ ou R² representa um anel saturado de 4 a 6 membros; e
R⁴ representa C₁-C₄ alquila ou C₁-C₄ haloalquila;
que compreende:

(a) condensar uma enona substituída (II);



em que

- 15 R⁴ é como definido anteriormente; e
R⁵ e R⁶ independentemente representam C₁-C₄ alquila;
com uma enamina (III),

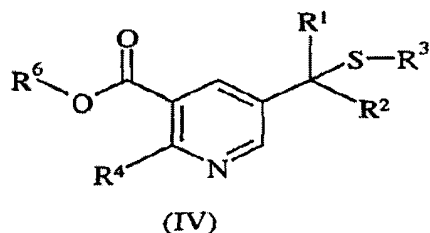


em que

R^1 , R^2 e R^3 são como definidos anteriormente; e

R^7 e R^8 independentemente representam C_1 - C_4 alquila, ou R^7 e R^8 tomados em conjunto com o N representam, um anel de 5 membros saturado ou não-saturado;

(b) ciclizando a mistura de reação a partir da etapa (a) na presença de amônia ou de um reagente capaz de gerar amônia para a produção de uma piridina 2.3.5-substituída (IV),



em que

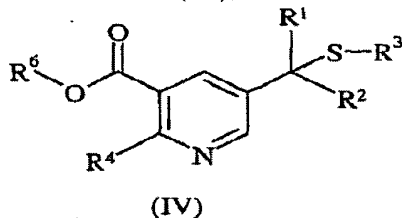
10 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^6 são como definidos anteriormente, e

(c) saponificando e descarboxilando a piridina 2,3,5-substituída (IV) para dar a 2-substituída-5-(1-alkiltio)alkilpiridina (I).

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que R^4 representa CF_3 .

15 3. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que R^1 representa H, R^2 representa CH_3 , e R^3 representa CH_3 .

4. Composto da fórmula (IV),



em que

20 R^1 e R^2 representam independentemente H, C_1 - C_4 alquila, ou qualquer um de R^1 ou R^2 tomado em conjunto com R^3 representa um anel saturado de 4 a 6 membros, ou R^1 tomado junto com R^2 representa um anel saturado de 3 a 6 membros opcionalmente substituído com um átomo de O ou de N;
 R^3 representa C_1 - C_4 alquila, ou R^3 tomado em conjunto com qualquer um de

- * R¹ ou R² representa um anel saturado de 4 a 6 membros;
- R⁴ representa C₁-C₄ alquila ou C₁-C₄ haloalquila, e
- R⁶ representa H ou C₁-C₄ alquila.

- 5. Composto de acordo com a reivindicação 4, em que R⁴ repre-
- sente CF₃.
-

RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-SUBSTITUÍDAS -5-(1-ALQUILTIO) ALQUILPIRIDINAS"**.

5 A presente invenção refere-se a 2-substituídas-5-(1-alquiltio)alquilpiridinas que são produzidas de forma eficiente e em alto rendimento.