(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 431 295**

(51) Int. Cl.:
C07D 213/61 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2010** **E 10708130 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013** **EP 2408746**

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

(30) Prioridad:

16.03.2009 EP 09155209

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.11.2013

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

LUI, NORBERT y
ANTONS, STEFAN

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 431 295 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

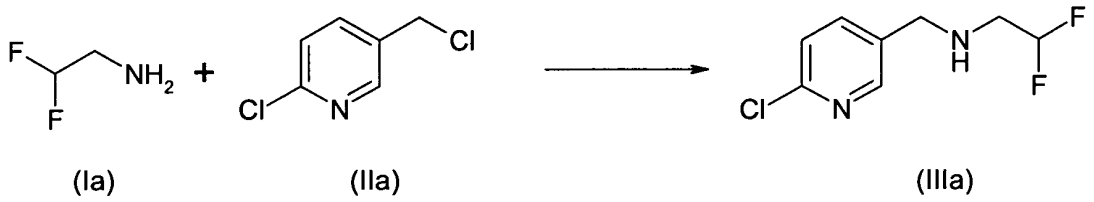
Procedimiento para la preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina mediante hidrogenación de imina

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. Otro objeto de la presente invención son los derivados de 2,2-difluoroetilimina usados en este procedimiento según la invención como compuestos de partida, su preparación, así como su uso para la preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina.

Los derivados de 2,2-difluoroetilaminas son productos intermedios importantes para la preparación de principios activos agroquímicos. Los derivados de 2,2-difluoroetilamina correspondientes pueden usarse, por ejemplo, en la síntesis de compuestos de enaminocarbonilo con acción insecticida, por ejemplo, de compuestos de 4-aminobut-2-enolida. Los compuestos de enaminocarbonilo que comprenden unidades de estructurales de 2,2-difluoroetilamino se conocen, por ejemplo, por las solicitudes de patente internacionales WO 2007/115644 y WO 2007/115646.

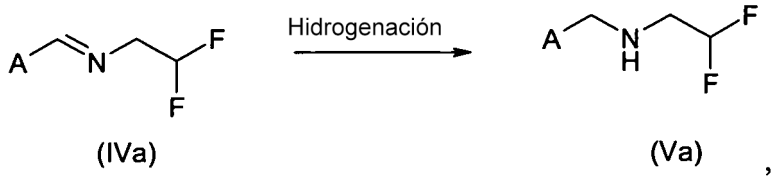
Por el documento WO 2007/115644 se sabe que los derivados de 2,2-difluoroetilamina como, por ejemplo, el compuesto de la fórmula (IIIa) de más adelante puede prepararse mediante alquilación de la amina de fórmula (Ia) con clorometilpiridina de fórmula (IIa), dado el caso, sustituida (Esquema 1 del documento WO 2007/115644; véase Preparación de compuestos de partida; compuestos de fórmula (III); III-1: N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetil-1-amina).

Esquema 1:



En este procedimiento, es desventajoso el bajo rendimiento del 53 % que está condicionado por la posible polialquilación del átomo de nitrógeno de la amina. Esta proporción de polialquilación sólo puede reducirse mediante el uso de un gran exceso de amina, lo que sin embargo es poco rentable en el caso de una amina de coste extremadamente alto.

Por el documento WO 2009/036901, que reivindica la prioridad de la solicitud de patente europea nº 07116641, se sabe que pueden hidrogenarse difluoroetiliminas de fórmula general IVa dando difluoroetilaminas de fórmula general Va.

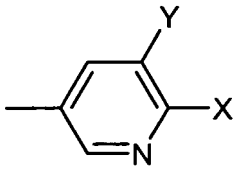


,

en las que A:

- representa pirid-2-ilo o pirid-4-ilo o representa pirid-3-ilo que, dado el caso, está sustituido en la posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi o representa piridazin-3-ilo que, dado el caso, está sustituido en la posición 6 con cloro o metilo o representa pirazin-3-ilo o representa 2-cloro-pirazin-5-ilo o representa 1,3-tiazol-5-ilo que, dado el caso, está sustituido en la posición 2 con cloro o metilo, o

- representa pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo que, dado el caso, está sustituido con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C_1-C_4 (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro), alquiltio C_1-C_3 (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro) o alquil C_1-C_3-sulfonilo (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro), o representa



,

en la que

X representa halógeno, alquilo o haloalquilo y

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

A partir del estado de la técnica mencionado, resulta como objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento alternativo para la preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina que preferiblemente sea sencillo y rentable de realizar. A este respecto, los derivados de 2,2-difluoroetilamina que pueden obtenerse con este procedimiento deseado se obtendrán preferiblemente con alto rendimiento y alta pureza. El procedimiento deseado hará especialmente posible la obtención de los compuestos diana deseados sin la necesidad de complejos procedimientos de purificación.

Este objetivo se alcanza mediante un nuevo procedimiento para la preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina.

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

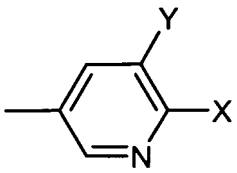
Esquema 2:

,

en las que el resto A

- representa pirid-2-ilo o pirid-4-ilo o representa pirid-3-ilo que, dado el caso, está sustituido en la posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi o representa piridazin-3-ilo que, dado el caso, está sustituido en la posición 6 con cloro o metilo o representa pirazin-3-ilo o representa 2-cloro-pirazin-5-ilo o representa 1,3-tiazol-5-ilo que dado el caso está sustituido en la posición 2 con cloro o metilo, o

- representa pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo que, dado el caso, está sustituido con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C_1-C_4 (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro), alquiltio C_1-C_3 (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro) o alquil C_1-C_3-sulfonilo (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro), o representa



,

en la que

X representa halógeno, alquilo o haloalquilo y

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

A continuación se explican significados preferidos, especialmente preferidos y muy especialmente preferidos del resto A citado en las fórmulas generales (III) y (IV) anteriormente mencionadas.

A se selecciona preferiblemente del grupo constituido por 6-fluoro-pirid-3-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 6-metil-pirid-3-ilo, 6-trifluorometil-pirid-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-cloro-pirimidin-5-ilo, 2-trifluorometil-pirimidin-5-ilo, 5,6-difluoro-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-yodo-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-yodo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5,6-dibromo-pirid-3-ilo, 5-

fluoro-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-metil-6-cloropirid-3-ilo, 5-metil-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-bromo-pirid-3-ilo y 5-difluorometil-6-yodo-pirid-3-ilo.

A se selecciona con especial preferencia del grupo, constituido por 6-fluoro-pirid-3-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloro-pirimidin-5-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5,6-dibromo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodo-pirid-3-ilo y 5-difluorometil-6-cloropirid-3-ilo.

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

En las fórmulas generales (III) y (IV) anteriormente mencionadas, el resto R^1 y R^2 presenta el siguiente significado: R^1 y R^2 representan independientemente entre sí H o alquilo C_1-C_6. R^1 y R^2 representan, con especial preferencia, independientemente entre sí, H o alquilo C_1-C_3. R^1 y R^2 representan, de manera muy especialmente preferida, hidrógeno.

Por tanto, según la invención, se prevé que los derivados de 2,2-difluoroetilamina deseados de fórmula general (III) se preparen mediante una hidrogenación de los derivados de 2,2-difluoroetilimina correspondientes de fórmula general (IV). Los derivados de 2,2-difluoroetilamina deseados de fórmula general (III) se obtienen con buenos rendimientos con alta pureza bajo las condiciones de reacción preferidas según la invención y especificadas en más detalle más abajo, con lo que el procedimiento según la invención supera las desventajas anteriormente mencionadas. Los compuestos deseados se obtienen a este respecto con una pureza que en general no hace necesario un extenso procesamiento del producto de reacción directo. En comparación con el procedimiento conocido por el estado de la técnica, que parte de una amina que va a alquilarse según el Esquema 1, los rendimientos pueden mejorarse mediante el procedimiento según la invención. Además, la pureza del compuesto diana deseado conseguida con el procedimiento según la invención es mayor, ya que no tiene lugar ninguna polialquilación.

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

Por el término “alquilo”, bien solo o bien en combinación con otros términos, como por ejemplo haloalquilo, se entiende, en el marco de la presente invención, un resto de un grupo de hidrocarburo alifático saturado con 1 a 12 átomos de carbono, que puede estar ramificado o sin ramificar. Ejemplos de restos alquilo C_1-C_{12} son metilo, etilo, *n*-propilo, iso-propilo, *n*-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, 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 restos alquilo C_1-C_6. Se prefieren especialmente restos alquilo C_1-C_4.

Por el término “arilo” se entiende, según la invención, un resto aromático con 6 a 14 átomos de carbono, preferiblemente fenilo.

Por el término “arilalquilo” se entiende una combinación de los restos definidos según la invención “arilo” y “alquilo”, estando unido el resto en general por el grupo alquilo; ejemplos de éstos son bencilo, feniletilo o α-metilbencilo, prefiriéndose especialmente bencilo.

En el marco de la presente invención, por “restos sustituidos con halógeno” se entiende, por ejemplo, haloalquilo, restos halogenados una o varias veces hasta el máximo número de sustituyentes posible. En la polihalogenación, los átomos de halógeno pueden ser iguales o distintos. Halógeno representa a este respecto flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente representa flúor, cloro o bromo.

Por el término “alcoxi”, bien solo o bien en combinación con otros términos como, por ejemplo, haloalcoxi, se entiende en la presente un resto O-alquilo, presentando el término “alquilo” el significado anteriormente representado.

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

La hidrogenación de los derivados de 2,2-difluoroetilimina de fórmula general (IV), dando las aminas de fórmula general (III) correspondientes, puede realizarse con agentes reductores en sí conocidos para el experto. Por ejemplo, es posible realizar la reducción con

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

Por hidruros complejos se entiende en general complejos metálicos que contienen por lo menos un ligando de hidruro. Ejemplos de éstos son hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$), $LiAlH(O\text{-terc-butilo})_3$, $LiAlH(O\text{-metilo})_3$, $NaAl(metoxietoxi)_2H$ (Al rojo, Vitride), $NaAlEt_2H_2$, borohidruro de sodio ($NaBH_4$) y similares. Ejemplos de hidruros

metálicos o semimetálicos no complejos son AlH_3, DIBAL-H ($AlH(isobutilo)_2$) y similares. De éstos, se prefiere especialmente el uso de borohidruro de sodio ($NaBH_4$). La reacción con los hidruros metálicos complejos o los hidruros metálicos o semimetálicos no complejos puede realizarse a vacío, a presión normal o a presión positiva y a temperaturas de -30 a 150 ºC, preferiblemente de -10 a 60 ºC.

Si se usa una hidrogenación catalítica para la reducción del compuesto de fórmula general (IV), como catalizador puede usarse un catalizador de hidrogenación discrecional. Catalizadores adecuados contienen, dado el caso, uno o varios metales de los grupos 8 – 10 del sistema periódico sobre un soporte inorgánico habitual discrecional. Se consideran, 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. Sin embargo, además de estos catalizadores heterogéneos, también pueden realizarse hidrogenaciones en catalizadores homogéneos, por ejemplo, en el catalizador de Wilkinson. Los catalizadores correspondientes también pueden usarse en forma soportada, por ejemplo, aplicarse sobre carbono (carbón o carbón activo), óxido de aluminio, dióxido de silicio, dióxido de circonio o dióxido de titanio. Los catalizadores correspondientes son en sí conocidos para el experto. Especialmente, se prefieren catalizadores de níquel Raney.

La hidrogenación catalítica puede realizarse a presión positiva en una autoclave o a presión normal, en una atmósfera de gas hidrógeno. A este respecto, la atmósfera de gas hidrógeno también puede contener adicionalmente gases inertes, por ejemplo, argón o nitrógeno. La hidrogenación catalítica se realiza preferiblemente a una temperatura de 10 a 200 ºC, con especial preferencia a 10 a 150 ºC, de manera muy especialmente preferida a 10 a 60 ºC. La presión del hidrógeno asciende normalmente a 0,1 a 50 bar (0,01 a 5 MPa), preferiblemente a 0,1 a 30 bar (0,01 a 3 MPa).

Otros reactivos y condiciones de hidrogenación usadas para la hidrogenación de iminas se describen 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 realizar el procedimiento de la hidrogenación de las iminas según la invención en presencia de disolventes (diluyentes). Los disolventes se usan ventajosamente en una cantidad tal que la mezcla de reacción pueda agitarse bien durante todo el procedimiento de reducción. Como disolventes para la realización del procedimiento según la invención se consideran todos los disolventes orgánicos inertes bajo las condiciones de reacción, dependiendo el tipo de disolvente usado del tipo de reacción de reducción, es decir, especialmente del tipo de agente reductor.

Como ejemplos son de mencionar: haluros de hidrógeno, especialmente hidrocarburos clorados como tetracloroetileno, tetracloroetano, dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano, cloroformo, tetraclorometano, tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetano, difluorobenceno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, bromobenceno, diclorobenceno, clorotolueno, triclorobenceno; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, butanol; éteres como éter etilpropílico, éter metil-terc-butílico, éter *n*-butílico, anisol, fenetol, éter ciclohexilmetílico, éter dimetílico, éter dietílico, éter difenílico de dimetilglicol, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter di-*n*-butílico, éter diisobutílico, éter diisoamílico, éter dimetílico de etilenglicol, éter isopropiletílico, éter metil-terc-butílico, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dioxano, éter diclorodietílico y poliéteres de óxido de etileno y/u óxido de propileno; aminas como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, *N*-metil-morfolina, 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 por átomos de flúor y cloro como cloruro de metileno, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, fluorobenceno, clorobenceno o diclorobenceno; por ejemplo, las denominadas esencias de petróleo (“White Spirits”) con componentes con puntos de ebullición en el intervalo de, por ejemplo, 40 ºC a 250 ºC, cimeno, fracciones de gasolina dentro de un intervalo de punto de ebullición de 70 ºC a 190 ºC, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, clorobenceno, bromobenceno, nitrotolueno, xileno; ésteres como acetato de metilo, de etilo, de butilo, de isobutilo, así como carbonato de dimetilo, de dibutilo, de etileno; y alcoholes alifáticos como metanol, etanol, n-propanol e iso-propanol y n-butanol.

De los disolventes previamente mencionados se prefieren alcoholes, especialmente metanol y etanol, especialmente metanol.

Las cantidades de disolvente usadas en la reacción según la invención pueden variarse en un amplio intervalo. En general, se usan cantidades de disolvente en el intervalo de 1 vez a 50 veces la cantidad de disolvente, con especial preferencia de 2 veces a 40 veces la cantidad de disolvente, especialmente de 2 veces a 30 veces la cantidad de disolvente, referido respectivamente a la 2,2-difluoroetilima usada de fórmula general (IV).

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

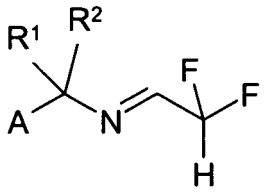
La reacción según la invención puede realizarse con este sistema a partir de borohidruro de sodio ($NaBH_4$) y metanol especialmente del siguiente modo: la imina se dispone en el alcohol y el borohidruro de sodio se añade en porciones con enfriamiento. A continuación se agita a una temperatura de 30 a 50 ºC y luego se añaden aproximadamente 1 a 3 equivalentes de agua referidos a la cantidad de alcohol. A continuación se extrae de manera habitual con un disolvente orgánico.

La hidrogenación se realiza, en general, bajo tales condiciones de reacción (presión, temperatura, estequiometría, etc.), bajo las cuales, el grupo imina se hidrogena dando un grupo saturado; sin embargo, al mismo tiempo permanecen invariables los restantes grupos funcionales presentes en la molécula.

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

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

También es objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación de los compuestos necesarios para la reacción según la invención de fórmula general (IV)

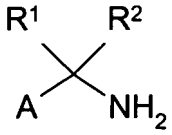


(IV),

en la que

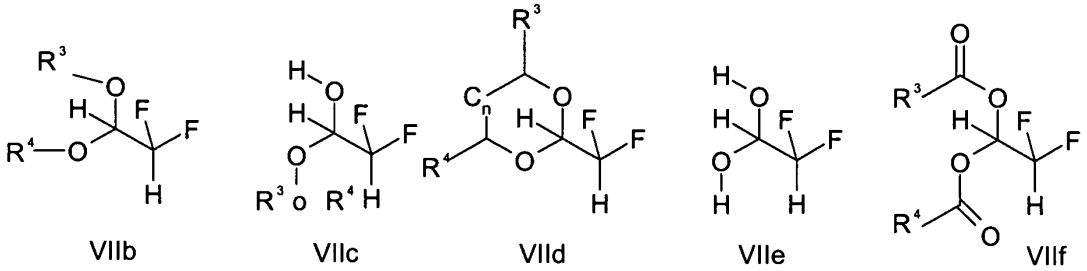
A, R^1 y R^2 presentan los significados anteriormente mencionados,

haciendo reaccionar aminas de fórmula general (VI)



(VI)

con 2,2-difluoroacetaldehído (VIIa) o un derivado del mismo de fórmulas (VIIb), (VIIc), (VIId), (VIIe) o (VIIf)



en las que R^3 y R^4 representan independientemente entre sí H o alquilo C_1-C_6 y n representa 0, 1 ó 2, con condensación dando un compuesto de fórmula general (IV).

El 2,2-difluoroacetaldehído (VIIa) y el etilhemiacetal de 2,2-difluoroacetaldehído (VIIc) necesarios para esta reacción pueden obtenerse comercialmente y pueden prepararse según procedimientos conocidos en la bibliografía (Journal of Org. Chem. 58, (1993), 2302; Synthesis (2007), 1624; J. Chemical Research (2001)844; Proceedings of the Indian Academy of Science 64; (1954/55), 108-110; Bull. Soc. Chim. Belges (1959), 401). El acetal de 2,2-difluoroacetaldehído (VIIb) se describe en Journal of Fluorine Chem. 5 (1975), 521-530. El hidrato de 2,2-difluoroacetaldehído (VIIe) y el diacetato de 2,2-difluoroacetaldehído (VIIf) se describen en Proceedings of the Indian Academy of Science 64; (1954/55), 108-110.

A la reacción para la obtención de los compuestos de fórmula general (IV) puede añadírsele, dado el caso, un ácido como catalizador. Ejemplos de éstos son ácido acético, ácido p-toluenosulfónico y ácido trifluoroacético. Preferiblemente, se usa ácido acético. También pueden usarse sales de ácido, por ejemplo, $KHSO_4$ o $NaHSO_4$.

Si se usan catalizadores correspondientes, entonces su cantidad puede ascender al 0,01 al 10 por ciento en peso referido a la 2,2-difluoroetilamina usada.

En una forma de realización preferida de la presente invención se usa el 2,2-difluoroacetaldehído (VIIa) o el etilhemiacetal de difluoroacetaldehído (VIIc). Además, la reacción para la preparación de los compuestos de fórmula general (IV) también puede realizarse de forma que el agua formada mediante condensación en la reacción entre la amina y el aldehído se elimine de la mezcla de reacción. Esto es posible, por ejemplo, mediante el uso de agentes que se unen al agua, por ejemplo, sulfato de sodio, sulfato de magnesio o tamiz molecular, o mediante el uso de un dispositivo para la separación de agua.

La reacción para la preparación de los compuestos de fórmula general (IV) puede realizarse en general a vacío, a presión normal o a presión positiva. Las temperaturas aplicadas también pueden variarse en función de los sustratos usados y son fáciles de determinar para el experto mediante experimentos rutinarios. Por ejemplo, la

reacción para la preparación de los compuestos de fórmula general (IV) puede realizarse a una temperatura de -20 a 200 ºC, preferiblemente de 10 a 100 ºC. La reacción se realiza con especial preferencia a presión normal y temperaturas de 10 a 100 ºC.

Además, la reacción para la preparación de las iminas de fórmula general (IV) también puede realizarse en presencia de disolventes (diluyentes). Los disolventes también se usan preferiblemente en esta etapa de procedimiento en una cantidad tal que la mezcla de reacción pueda agitarse bien durante todo el procedimiento de reducción. Como disolvente para la realización del procedimiento según la invención para la preparación de los derivados de 2,2-difluoroetilimina de fórmula general (IV), se consideran todos los disolventes orgánicos inertes bajo las condiciones de reacción.

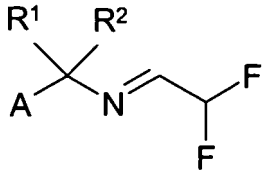
Como ejemplos son de mencionar: haluros de hidrógeno, especialmente hidrocarburos clorados como tetracloroetileno, tetracloroetano, dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano, cloroformo, tetraclorometano, tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetano, fluorobenceno, difluorobenceno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, bromobenceno, diclorobenceno, clorotolueno, triclorobenceno; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, butanol; éteres como éter etilpropílico, éter metil-terc-butílico, éter *n*-butílico, anisol, fenetol, éter ciclohexilmetílico, éter dimetílico, éter dietílico, éter difenílico de dimetilglicol, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter di-*n*-butílico, éter diisobutílico, éter diisoamílico, éter dimetílico de etilenglicol, éter isopropiletílico, éter metil-terc-butílico, tetrahidrofurano, dioxano, éter diclorodietílico y poliéteres de óxido de etileno y/u óxido de propileno; nitrohidrocarburos 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 sulfóxido de dimetilo, sulfóxido de tetrametileno, sulfóxido de dipropilo, sulfóxido de bencilmetilo, sulfóxido de diisobutilo, sulfóxido de dibutilo, sulfóxido de diisoamilo; sulfonas como dimetil-, dietil-, dipropil-, dibutil-, difenil-, dihexil-, metilhexil-, etilpropil-, etilisobutil- y pentametilensulfona; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos como pentano, hexano, heptano, octano, nonano e hidrocarburos técnicos que pueden estar sustituidos por átomos de flúor y cloro, como cloruro de metileno, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, fluorobenceno, clorobenceno o diclorobenceno; por ejemplo, las denominadas esencias de petróleo ("White Spirits") con componentes con puntos de ebullición en el intervalo de, por ejemplo, 40 ºC a 250 ºC, cimeno, fracciones de gasolina dentro de un intervalo de punto de ebullición de 70 ºC a 190 ºC, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, clorobenceno, bromobenceno, nitrotolueno y xileno. De los disolventes previamente mencionados se prefieren especialmente xileno, clorobenceno, ciclohexano y tolueno.

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

En caso de que la reacción se realice en un disolvente, el disolvente puede eliminarse después del final de la reacción mediante separación por destilación. Esto puede realizarse a presión normal o presión reducida a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas. Pero la mezcla también puede conducirse directamente a la hidrogenación, lo que es especialmente ventajoso teniendo en cuenta consideraciones económicas. Entonces, en esta configuración del procedimiento según la invención se omite un procesamiento del derivado de 2,2-difluoroetilimina.

También es objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (III) mediante hidrogenación de compuestos de fórmula (IV), usándose los compuestos de fórmula general (IV) obtenidos según el procedimiento anteriormente descrito como compuestos de partida.

Además, son otro objeto de la presente invención los compuestos de fórmula general (IV) que se usan como productos intermedios en la preparación de compuestos diana de fórmula general (III):

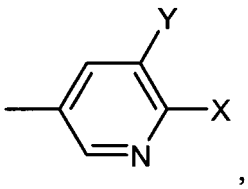


(IV)

en la que el resto A

- representa pirid-2-ilo o pirid-4-ilo o representa pirid-3-ilo que dado el caso está sustituido en la posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi o representa piridazin-3-ilo que dado el caso está sustituido en la posición 6 con cloro o metilo o representa pirazin-3-ilo o representa 2-cloro-pirazin-5-ilo o representa 1,3-tiazol-5-ilo que dado el caso está sustituido en la posición 2 con cloro o metilo, o

- representa pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo que, dado el caso, está sustituido con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C_1-C_4 (que, dado el caso, está sustituido con flúor y/o cloro), alquiltio C_1-C_3 (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro) o alquil C_1-C_3-sulfonilo (que, dado el caso, está sustituido con flúor y/o cloro), o representa



en la que

X representa halógeno, alquilo o haloalquilo y

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

R^1 y R^2 representan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

A continuación se explican sustituyentes o intervalos preferidos, especialmente preferidos y muy especialmente preferidos del resto A citado en las fórmulas generales (III) y (IV) anteriormente mencionadas.

A se selecciona preferiblemente del grupo constituido por 6-fluoro-pirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 6-metil-pirid-3-ilo, 6-trifluorometil-pirid-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-cloro-pirimidin-5-ilo, 2-trifluorometil-pirimidin-5-ilo, 5,6-difluoro-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-yodo-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-yodo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5,6-dibromo-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-metil-6-cloropirid-3-ilo, 5-metil-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-bromo-pirid-3-ilo y 5-difluorometil-6-yodo-pirid-3-ilo.

A se selecciona con especial preferencia del grupo constituido por 6-fluoro-pirid-3-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloro-pirimidin-5-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5,6-dibromo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodo-pirid-3-ilo y 5-difluorometil-6-cloropirid-3-ilo.

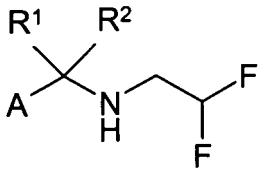
A se selecciona con muy especial preferencia del grupo constituido por 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo y 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo.

R^1 y R^2 representan con especial preferencia hidrógeno o alquilo C_1-C_3. R^1 y R^2 representan de manera muy especialmente preferida hidrógeno.

También es objeto de la presente invención el uso de los compuestos de fórmula general (IV) como producto de partida para la preparación de los derivados de 2,2-difluoroetilamina de fórmula general (III).

A partir de los compuestos de fórmula general (III) que se obtienen mediante el procedimiento según la invención, pueden prepararse compuestos de enaminocarbonilo con actividad insecticida, que comprenden unidades estructurales de 2,2-difluoroetilamino y se describen, por ejemplo, en las solicitudes de patente internacionales WO 2007/115644 y WO 2007/115646.

Para este fin, los compuestos de fórmula general (III)



(III),

en la que R^1 y R^2 son como se definen anteriormente,

se alquenilan en el nitrógeno de la amina secundaria, por ejemplo, mediante reacción con ácido tetrónico o derivados del mismo. Una reacción correspondiente se describe más detalladamente en el Esquema I del documento WO 2007/115644 y conduce inmediatamente a los compuestos de enaminocarbonilo de acción insecticida.

La presente invención se explica más detalladamente mediante los siguientes ejemplos, no debiendo interpretarse los ejemplos en la invención de forma limitante.

Ejemplos de preparación:

Ejemplo 1: 1-(6-Cloropiridin-3-il)-N-[(1E)-2,2-difluoretiliden]metanamina

A una disolución de 63,73 g de 6-cloro-3-aminometilpiridina en 41 g de tolueno se añadieron 35,4 g de 2,2-difluoroacetaldehído a temperatura ambiente. La suspensión inicial se convirtió en una solución clara después de la adición del 2,2-difluoroacetaldehído en el transcurso de 20 min. La mezcla de reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 106 g de sulfato de magnesio anhidro y se agitó otras 5 horas a 50 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el residuo de filtración se lavó con tolueno. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo aceitoso se destiló a 4 mbar (0,4 kPa). Se obtuvieron 85,3 g de 1-(6-cloropiridin-3-il)-N-[(1E)-2,2-difluoretiliden]metanamina del 99,5 % (esto equivale al 93,8 % de rendimiento).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 298K) δ: 4,7 s (2H), 5,9-6,2 t (1H, C<u>H</u>F_2), 7,43 d (1H), 7,6 d (1H), 7,7 d (1H), 8,3 s (1H)

<u>Ejemplo 2:</u> N-[(6-Cloropiridin-3-il)metil)]-2,2-difluoretilamina

A una solución de 80 g de 1-(6-cloropiridin-3-il)-N-[(1E)-2,2-difluoretiliden]metanamina (del Ejemplo 1) en 343 g de etanol se añadieron 5 g de catalizador de níquel Raney y se hidrogenó durante 24 h a temperatura ambiente con hidrógeno a 20 bar (2 MPa). El catalizador se separó por filtración, el residuo se lavó con 100 ml de etanol y el disolvente se eliminó a vacío. Se obtuvieron 78,8 g de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil)]-2,2-difluoretilamina con una pureza del 99 % (esto equivale al 96,7 % de rendimiento).

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

<u>Ejemplo 3:</u> N-[(6-cloropiridin-3-il)metil)]-2,2-difluoretilamina

A una solución de 5 g de 1-(6-cloropiridin-3-il)-N-[(1E)-2,2-difluoretiliden]metanamina en 23 g de etanol se añadieron en porciones 1,1 g de borohidruro de sodio y se agitó a temperatura ambiente. A continuación se calentó brevemente a 50 ºC y luego se vertió en 100 ml de agua. La mezcla se extrajo dos veces con, cada vez, 100 ml de cloruro de metileno y las fases orgánicas reunidas se concentraron a vacío. Se obtuvieron 4,5 g de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil)]-2,2-difluoretilamina con una pureza del 93 % (esto equivale al 86 % de rendimiento).

Datos de RMN: véase el Ejemplo 2

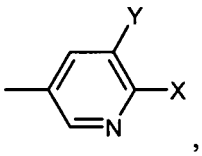
REIVINDICACIONES

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

en las que el resto A en las fórmulas generales (III) y (IV)

o representa pirid-2-ilo o pirid-4-ilo o representa pirid-3-ilo, que, dado el caso, está sustituido en la posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi, o representa piridazin-3-ilo, que, dado el caso, está sustituido en la posición 6 con cloro o metilo, o representa pirazin-3-ilo, o representa 2-cloropirazin-5-ilo, o representa 1,3-tiazol-5-ilo, que, dado el caso, está sustituido en la posición 2 con cloro o metilo, o

o representa pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo, que, dado el caso, está sustituido con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C_1-C_4 (que, dado el caso, está sustituido con flúor y/o cloro), alquiltio C_1-C_3 (que, dado el caso, está sustituido con flúor y/o cloro) o alquil C_1-C_3-sulfonilo (que, dado el caso, está sustituido con flúor y/o cloro), o representa



,

en la que

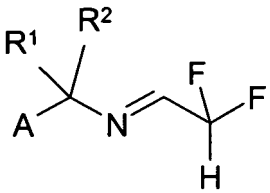
X representa halógeno, alquilo o haloalquilo y

Y representa halógeno, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, azido o ciano,

y R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, H o alquilo C_1-C_6.

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

3. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (IV)

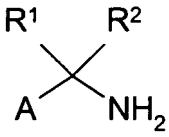


(IV),

en la que

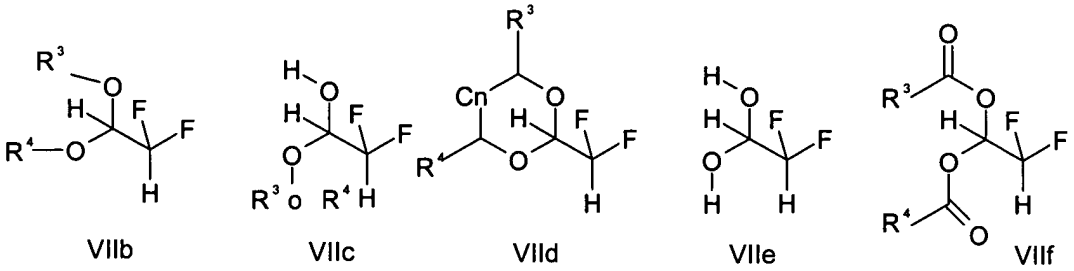
A, R^1 y R^2 presentan los significados mencionados en la reivindicación 1,

caracterizado porque se hacen reaccionar aminas de fórmula general (VI)



(VI)

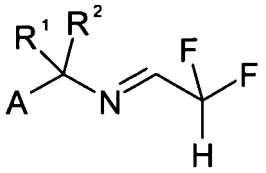
con 2,2-difluoroacetaldehído (VIIa) o un derivado del mismo de fórmula (VIIb), (VIIc), (VIId), (VIIe) o (VIIf)



en las que R^3 y R^4 representan independientemente entre sí H o alquilo C_1-C_6 y n representa 0, 1 ó 2, con condensación dando un compuesto de fórmula general (IV).

4. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque los compuestos de fórmula general (IV) obtenidos en el procedimiento según la reivindicación 3 se usan como compuestos de partida.

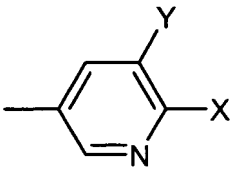
5. Compuestos de fórmula general (IV)



(IV),

en la que el resto A

- o representa pirid-2-ilo o pirid-4-ilo, o representa pirid-3-ilo, que, dado el caso, está sustituido en la posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi, o representa piridazin-3-ilo, que, dado el caso, está sustituido en la posición 6 con cloro o metilo, o representa pirazin-3-ilo, o representa 2-cloropirazin-5-ilo, o representa 1,3-tiazol-5-ilo, que, dado el caso, está sustituido en la posición 2 con cloro o metilo, o
- o representa pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo, que, dado el caso, está sustituido con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C_1-C_4 (que, dado el caso, está sustituido con flúor y/o cloro), alquiltio C_1-C_3 (que, dado el caso, está sustituido con flúor y/o cloro), o alquil C_1-C_3-sulfonilo (que, dado el caso, está sustituido con flúor y/o cloro), o representa



,

en la que

X representa halógeno, alquilo o haloalquilo y

Y representa halógeno, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, azido o ciano,

y R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, H o alquilo C_1-C_6.

6. Uso de los compuestos de fórmula general (IV) según la reivindicación 5 para la preparación de compuestos de fórmula general (III) según el procedimiento según la reivindicación 1 ó 2.