(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 545 477**

(51) Int. Cl.:

C07D 213/61 (2006.01)
C07D 213/26 (2006.01)
C07D 213/84 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2001** **E 06120806 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2015** **EP 1746089**

(54) Título: **Procedimiento de preparación de derivados de la 2-cianopiridina**

(30) Prioridad:

25.08.2000 GB 0021066
19.10.2000 GB 0025616
07.06.2001 EP 01420128

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.09.2015

(73) Titular/es:

BAYER S.A.S. (100.0%)
16 rue Jean-Marie Leclair
69009 Lyon, FR

(72) Inventor/es:

DANN, NORMAN;
RIORDAN, PETER;
AMIN, MEHUL y
MELLOR, MICHAEL

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 545 477 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 de preparación de derivados de la 2-cianopiridina

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de 2-cianopiridinas, compuestos que son útiles como intermedios para la producción de plaguicidas.

Ha habido un número de procedimientos publicados para introducir un grupo ciano en la posición 2 de un resto piridina. Estos normalmente implican la sustitución de un halógeno, en particular el bromo o el flúor, en un disolvente polar, por ejemplo, el dimetil sulfóxido o la dimetilformamida. Asimismo, hay numerosos procedimientos que parten del N-óxido de piridina activada o de una N-alquilpiridina. Muchas de estas rutas de cianación usan reactivos con metales pesados, que contienen cobre o níquel. Por ejemplo, el documento EP 0034917 divulga la preparación de 2-ciano-3-cloro-5-trifluorometilpiridina a partir del 2-bromo análogo mediante reacción con cianuro cuproso en dimetilformamida a 120 °C.

Sin embargo, muchos de estos procedimientos del estado de la técnica presentan uno o más inconvenientes, que incluyen bajos rendimientos, el uso de metales pesados que producen efluentes tóxicos, o disolventes polares que son difíciles de recuperar. Además, los procedimientos que comportan la formación del N-óxido de piridina o de una N-alquilpiridina implican varias etapas. Estos inconvenientes son más críticos cuando se amplía a escala industrial.

La solicitud de patente internacional WO 01/17970 describe la cianación de compuestos 2-halopiridina con un agente de activación y una fuente de cianuro en un disolvente polar y evita, así, muchas de las desventajas anteriores. Sin embargo sigue existiendo con este procedimiento la necesidad de reciclar el agente de activación y el disolvente aprótico a fin de minimizar los costes para un procedimiento a escala industrial.

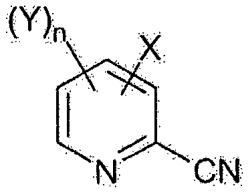
El documento US 4.851.539 divulga un procedimiento para la preparación de la 2-ciano-3-cloro-5-trifluorometilpiridina mediante la cianación de la 2-fluoro-3-cloro-5-trifluorometilpiridina usando cianuro potásico en dimetil sulfóxido como fuente de cianuro.

El documento WO 92/18487 divulga derivados pirid-2-il del ácido propenoico o derivados pirimidinil del ácido propenoico y un procedimiento para su preparación. Se divulga un procedimiento de cianación mediante cianuro sódico o potásico en presencia de una trialquilamina y en un disolvente orgánico.

El documento EP 0034917 divulga compuestos 2-ciano-3-halógeno-5-trifluorometilpiridina y un procedimiento para su producción. En este documento se divulga un procedimiento de cianación en la posición 2 de una piridina. La cianación de la 2-bromo-3-halógeno-5-trifluorometilpiridina se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente polar.

Los presentes inventores han desarrollado ahora un procedimiento alternativo y mejorado para la preparación de 2-cianopiridinas que es aplicable a procedimientos a escala industrial.

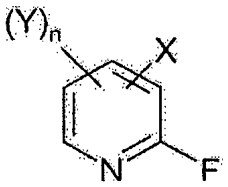
Por tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (II) fórmula general (II):



(II)

o una sal del mismo,

que comprende tratar un compuesto de fórmula general (III):



(III)

o una sal del mismo

con una fuente de cianuro elegida por ser un cianuro de hidrógeno, un cianuro de un metal alcalino, un cianuro de un metal alcalino-térreo o un cianuro de amonio opcionalmente sustituido y un catalizador de transferencia de fase en un disolvente acuoso o sin disolvente, en la que X es halógeno; cada Y, que puede ser el mismo o diferente, es halógeno, haloalquilo, alcoxicarbonilo o alquilsulfonilo; n es de 0 a 3.

En la presente invención "halógeno" significa un átomo de flúor, cloro o bromo. El átomo de halógeno preferido es cloro.

Haloalquilo típicamente significa un resto alquilo C_1 a C_6 sustituido con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo el resto alquilo C_1 a C_6 puede ser metilo, etilo, n-propilo, o i-propilo, preferiblemente metilo. El resto alquilo C_1 a C_6 preferiblemente está sustituido con uno o más átomos de cloro o flúor. Un grupo haloalquilo más preferido es el trifluorometilo.

Un grupo alcoxicarbonilo es típicamente un alcoxicarbonilo C_1 a C_6 tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo o i-propoxicarbonilo.

Un grupo alquilsulfonilo es típicamente un alquilsulfonilo C_1 a C_6 en el que el resto C_1 a C_6 es tal y como se ha definido anteriormente.

Preferiblemente X es cloro.

Preferiblemente Y es halógeno o haloalquilo (más preferiblemente trifluorometilo).

El compuesto (III) es preferiblemente 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilpiridina.

El catalizador es generalmente un catalizador de transferencia de fase tal como una sal de tetraalquil amonio tal como cloruro de bencil trimetilamonio, cloruro de tricaprililmetilamonio, cloruro de tetrametilamonio, bromuro de tetra-n-propilamonio, cloruro de n-dodecil trimetilamonio, cloruro de tetra-n-butilamonio, bromuro de tetra-n-butilamonio, bromuro de tetra-n-octilamonio o bromuro de n-tetradecil trimetilamonio; o una sal de tetraalquil fosfonio tal como bromuro de tetra-n-butilfosfonio o bromuro de tetrafenilfosfonio; o un éter corona o un análogo acíclico de los mismos tal como TDA-1 (tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina); o una amina tal como 4-dimetilaminopiridina.

Preferiblemente el catalizador se selecciona de entre cloruro de tricaprililmetilamonio y bromuro de tetra-n-octil-amonio.

La cantidad de catalizador usada es generalmente de aproximadamente un 0,01 a un 10 % molar, preferiblemente de aproximadamente un 0,1 a un 5 % molar, más preferiblemente de aproximadamente un 1 a un 5 % molar.

El procedimiento anterior de la invención es un procedimiento de alto rendimiento para la preparación de 2-cianopiridinas, que es sencillo de llevar a cabo y que opera a temperaturas moderadas y no presenta los inconvenientes de muchos procedimientos del estado de la técnica. En particular el procedimiento de la invención no requiere cianuros de metales pesados tales como el cianuro de cobre o el de níquel, los cuales, cuando se usan a escala industrial, producen corrientes de aguas residuales tóxicas y son difíciles de recuperar. El procedimiento de la invención produce flujos de aguas residuales que se pueden tratar fácilmente.

Asimismo, el procedimiento no requiere la preparación de un N-óxido de piridina activada o una N-alquilpiridina para altas conversiones, que es un requisito para muchos de los procedimientos del estado de la técnica. El procedimiento de la invención no requiere un agente de activación tal como la 4-dimetilaminopiridina y evita, por tanto, las etapas adicionales de recuperación y reciclado. Una ventaja adicional del procedimiento de la invención es que no se usan disolventes orgánicos en la reacción, evitando, por tanto, la necesidad de reciclar disolventes caros tales como el dimetil sulfóxido.

La fuente de cianuro es preferiblemente cianuro sódico o cianuro potásico, preferiblemente cianuro potásico. La cantidad de la fuente de cianuro usada es generalmente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (sin embargo se puede usar más, si se desea), preferiblemente de 1,0 a 1,5 equivalentes molares, más preferiblemente de 1,0 a 1,1 equivalentes molares.

La reacción se lleva a cabo generalmente y preferiblemente usando agua como disolvente, sin embargo también se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente.

Las condiciones de reacción típicamente comprenden combinar todos los reactantes en un recipiente de reacción adecuado y agitar a una temperatura de 10 a 60 °C, preferiblemente de 20 a 40 °C.

La presente invención, por tanto, proporciona un procedimiento de alto rendimiento para la preparación de 2-cianopiridinas. Debido a que la reacción usa temperaturas de reacción moderadas, todo lo que se requiere son un equipo de procesamiento corriente abajo y reactores sencillos y económicos. Además, debido a que los reactantes están fácilmente disponibles, el procedimiento no es caro de operar. Asimismo, el presente procedimiento produce flujos de aguas residuales que son fáciles de tratar.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos preparativos:

Ejemplo 1

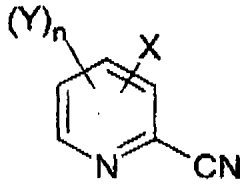
Se añadió una solución de cianuro potásico (71,6 g) en agua (215 g) durante 1 hora a una mezcla agitada de 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilpiridina (199,5 g) y Aliquat 336 (cloruro de tricaprililmetilamonio, 12,1 g) a 30 °C. Se mantuvo la agitación a esa temperatura durante 4 horas momento en el que la cantidad del fluoruro de partida era inferior al 1 % mediante HPLC. La fase orgánica inferior se separó y se lavó con solución acuosa de cloruro sódico y se destiló para dar la 3-cloro-2-ciano-5-trifluorometilpiridina (185,8 g, 90 % de rendimiento) p.f. 90 °C a 1,5 kPa (15 mbar). La pureza del producto fue del 98 %.

Ejemplo 2

Se añadió cianuro sódico sólido (0,29 g) a una mezcla agitada de 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilpiridina (0,8 g) y bromuro de tetrabutilamonio (0,06 g) a 20-25 °C, y se agitó durante 23 horas para dar la 3-cloro-2-ciano-5-trifluorometilpiridina (0,68 g, 82 % de rendimiento mediante HPLC).

REIVINDICACIONES

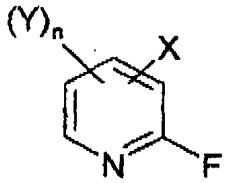
1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (II)



(II)

o una sal del mismo,

comprendiendo el procedimiento tratar un compuesto de fórmula general (III):



(III)

o una sal del mismo,

con una fuente de cianuro elegida por ser un cianuro de hidrógeno, un cianuro de un metal alcalino, un cianuro de un metal alcalino-térreo o un cianuro de amonio opcionalmente sustituido; y un catalizador de transferencia de fase; en un disolvente acuoso o sin disolvente,

en la que X es halógeno; cada Y, que puede ser el mismo o diferente, es halógeno, haloalquilo, alcoxicarbonilo o alquilsulfonilo; n es de 0 a 3.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que X es cloro.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el que Y es halógeno o haloalquilo.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 en el que Y es trifluorometilo.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 en el que el compuesto de fórmula (III) es la 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilpiridina

6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que el catalizador es una sal de tetraalquilamonio o a una sal de tetraalquilfosfonio.

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 en el que el catalizador es seleccionado de entre cloruro de tricaprililmetilamonio y bromuro de tetra-n-octilamonio.

8. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que la cantidad de catalizador usada es de un 0,01 a un 10 % molar.

9. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que la fuente de cianuro es cianuro potásico.

10. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que la cantidad de la fuente de cianuro usada es de 1,0 a 2,0 equivalentes molares.

11. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el que el disolvente es agua.

12. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en el que la temperatura es de 10 a 60 °C.