

In' CO7D

20



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

400963

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,

Indiana, Estados Unidos

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE COMPUESTOS DE 3-BENCILPIRIDINA

SUSTITUIDOS

Prioridad: Patente estadounidense n.º 126,919 del 22-3-71



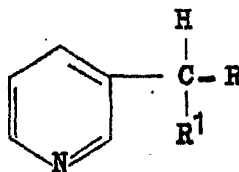
400963

1

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevas 3-bencilpiridinas sustituidas. También la invención se refiere a la aplicación industrial de estos compuestos como fungicidas y herbicidas.

5

Los nuevos compuestos de bencilpiridina sustituida se caracterizan por la fórmula:



10

donde

R es fenilo o fenilo sustituido;

R¹ es -X-R² o -N $\begin{matrix} \nearrow R^3 \\ \searrow R^4 \end{matrix}$;

R² es fenilo o fenilo sustituido;

15

X es oxígeno o azufre;

R³ y R⁴, tomados separadamente, son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido;

20

R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo piperidino, morfolino, aziridino, piperazino, piperidino sustituido, morfolino sustituido, aziridino sustituido o piperazino sustituido;

y las sales de adición con ácido de los mismos.

25

El procedimiento se caracteriza por:

(1) cuando R¹ es -XR², hacer reaccionar una α-halo-3-bencil(o bencil sustituido)-piridina o una sal de adición con ácido de la misma con una sal alcalina de -XR² y

30

(2) cuando R¹ es -N(R³)R⁴, hacer reaccionar una α-halo-3-bencil(o bencil sustituido)-piridina, o

400963²⁰



1 la sal de adición con ácido de la misma, con una amina de
fórmula $\text{HN}(\text{R}^3)\text{R}^4$ y

(3) si se desea, formar la sal de adición con áci-
dos de la 3-bencilpiridina deseada.

5 En la fórmula anterior, el grupo fenilo sustituido
es un radical fenilo sustituido en una o más posiciones del
anillo con bromo, cloro, yodo o flúor; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, tal
como metilo, etilo, n-propilo o isopropilo; nitro, amino,
hidroxi, trifluormetilo, trifluormetoxi, trifluormetilmer-
10 capto, trifluormetilsulfoxi, trifluormetilsulfonilo, metil-
mercapto, ciano o metilsulfonilo; o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, como meto-
xi, etoxi y propoxi.

El grupo sustituyente en el radical alquilo, pipe-
ridino, morfolino, aziridino y piperazino puede ser uno o
15 más sustituyentes sin apartarse en forma alguna del espíri-
tu de la invención y sin alterar las propiedades de los nue-
vos compuestos, de forma que los aparte de la invención o
los coloque fuera de sus límites. Entre estos radicales sus-
tituyentes citaremos los siguientes: halógeno, hidroxi, ni-
20 tro, alquilo inferior, amino, trifluormetilo, trifluormeto-
xi, trifluormetilmercapto, trifluormetilsulfoxi, trifluor-
metilsulfonilo, alcoxi, metilmercapto, ciano, metilsulfoni-
lo y similares.

Las sales de adición con ácidos adecuados de las
25 bases representadas por la fórmula anterior se preparan em-
pleando, por ejemplo, los siguientes ácidos: clorhídrico,
bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, oxálico, meta-
nosulfónico, p-toluensulfónico, maleico y similares.

Los siguientes compuestos son representativos de
30 algunos de los compuestos comprendidos dentro de la fórmula

4009630



- 1 anterior:
- α -(2-fluorfenil)-N,N-dietil-3-piridilmetilamina
- hidrobromuro de α -(3-bromofenil)-3-piridilmetilamina
- 1-[α -(3-piridil)bencil]morfolina
- 5 3-[α -(4-trifluormetilfeniltio)-4-bromobencil]piridina
- 3-[α -(4-trifluormetoxifeniltio)-4-clorobencil]piridina
- 1-[α -(3-piridil)bencil]aziridina
- α -(3-clorofenil)-N,N-dimetil-3-piridilmetilamina
- dihidrocloreuro de 1-[3-cloro- α -(3-piridil)bencil]morfolina
- 10 3-[α -(4-trifluormetilmercaptofeniltio)-4-bromobencil]piridina
- dina
- α -(3-trifluormetilsulfonilfenil)-N,N-dimetil-3-piridilmetilamina
- 3-[α -(3-trifluormetilsulfoxifeniltio)-4-clorobencil]piridina
- 15 dina
- 3-[α -(3-trifluormetoxifenoxi)-4-bromobencil]piridina
- y similares.

20 Los compuestos poseen útiles propiedades antifúngica y herbicida. Se utilizan como fungicidas aplicándolos a las superficies de las plantas infectadas o susceptibles o al terreno, de tal forma que se establezca contacto con los hongos que se desea controlar. Esto se consigue convenientemente por pulverización, inmersión, espolvoreo o inundación.

25 Para este uso, los compuestos son formulados en composiciones que convenientemente contienen, además de la bencilpiridina, uno o más de diversos aditamentos tales como agua, compuestos polihidroxilados, destilados de petróleo y otros medios dispersantes, agentes dispersantes tensoactivos, emulgentes y sólidos inertes finamente divididos.

30

400963

20



1 La concentración del compuesto de bencilpiridina en estas
composiciones puede variar según la composición se destine
a formar un concentrado emulsionable o un polvo mojable que
posteriormente será diluido con un vehículo inerte adicio-
5 nal, como agua, para producir la composición de tratamiento
final o según se destine a la aplicación directa como polvo
fino a las plantas.

Los compuestos son aplicados a las plantas en can-
tidades efectivas, que varían algo con el organismo parti-
10 cular, con la gravedad de la infección por el hongo y con
otros factores como el ambiente en el cual se realiza el tra-
tamiento. En general, se ha encontrado que una pulverización
acuosa que contiene alrededor de 40 a 400 ppm de material
activo es satisfactoria cuando el tratamiento se realiza en
15 el invernadero.

Como es sabido en esta técnica, es conveniente una
concentración algo mayor del compuesto activo cuando el tra-
tamiento se realiza al aire libre. En este caso, el interva-
lo preferido es alrededor de 80 a 1000 ppm de bencilpiridina.

20 Además de las propiedades antifúngicas antes des-
critas, las nuevas bencilpiridinas presentan una interesante
actividad herbicida de pre-emergencia cuando se aplican en
proporciones de alrededor de 2 a 8 libras/acre de terreno
(2,24 a 8,96 kg/Ha).

25 En el caso en que R^1 es $-X-R^2$ y X es oxígeno o azu-
fre, el proceso de síntesis se realiza haciendo reaccionar
una α -halo-3-bencilpiridina o α -halo-3-bencil(sustituído)piridi-
na con la sal sódica de un fenol o de un tiofenol o con la
30 sal sódica de un alcohol alquílico o de un alquilmercaptano.
La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, como



400963

1 dimetilformamida, tetrahidrofurano, benceno o similares.
 La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de re-
 flujo y se mantiene esa temperatura durante un tiempo sufi-
 ciente para que la reacción llegue a ser prácticamente com-
 5 pleta. El tiempo de reacción adecuado varía entre alrededor
 de 1 hora y 15 horas, según el disolvente utilizado y las
 sustancias reaccionantes implicadas. La mezcla producida en
 la reacción puede ser tratada vertiéndola en una gran can-
 tidad de agua y aislando el producto puro de la misma por
 10 separación del disolvente y purificación del residuo median-
 te las operaciones apropiadas, tales como recristalización
 de los residuos sólidos o destilación de los residuos lí-
 quidos.

15 En los compuestos donde R¹ es $-N \begin{matrix} \swarrow R^2 \\ \searrow R_3 \end{matrix}$, la sínto-
 sis puede ser efectuada haciendo reaccionar una α -halo-3-
 (bencil o bencil sustituido)piridina con una amina secunda-
 ria o terciaria adecuada, tal como dialquil(C₁-C₄)amina, pi-
 peridina o piperazina. La reacción puede efectuarse a la tem-
 peratura de reflujo de la mezcla, empleando como disolvente
 20 un exceso de la amina por ejemplo, u otro disolvente adecua-
 do, como dimetilformamida, benceno o la propia amina respec-
 tiva o similares. El producto es aislado de la mezcla de
 reacción de forma análoga a la descrita anteriormente.

25 Las preparaciones de los nuevos compuestos son
 ilustradas en los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

3-(α -Feniltiobencil)piridina

30 A 12,5g(0,05 moles) de la sal hidrocioruro de α -
 cloro-3-bencilpiridina se añade una solución acuosa de bicar-
 bonato sódico y la mezcla se extrae con éter. Se seca el ex-

400963



1 tracto etéreo y el éter se separa a presión reducida, de-
jando como residuo la base libre α -cloro-3-bencilpiridina.
Se prepara la sal sódica de tiofenol mezclando 5,5 g (0,05
5 moles) de tiofenol y 2,7 g de metóxido sódico en 50 ml de
etanol seco y evaporando la mezcla a sequedad. Al residuo
seco se añade la α -cloro-3-bencilpiridina previamente pre-
parada, disuelta en 100 ml de dimetilformamida seca y la
mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo
durante unas 2 horas, vertiendo después el producto de reac-
10 ción en unos 350 ml de agua. La mezcla acuosa se extrae tres
veces con 100 ml de éter cada vez, los extractos etéreos se
combinan, se secan y se evaporan para dar un material cris-
talino crudo y este último se recristaliza en una mezcla de
éter de petróleo y ciclohexano para dar 9 g de producto,
15 identificado por análisis elemental y por espectro de reso-
nancia magnética nuclear como 3-(α -feniltiobencil)piridina,
con un punto de fusión de 59-60°C aproximadamente.

20 Siguiendo el mismo procedimiento general indicado
anteriormente, y empleando materiales de partida apropiados,
se prepara el siguiente compuesto adicional:

3-[α -(4-clorofeniltio)-4-clorobencil]piridina, p.
e. 180-183°C a 0,1 mm.

EJEMPLO 2

3-(α -Fenoxibencil)piridina

25 Se calienta a reflujo durante unas 5 horas una
mezcla de 11,6 g (0,1 moles) de fenolato sódico, 24,0 g
(0,1 moles) de α -cloro-3-bencilpiridina y 200 ml de dimetil
formamida seca. La mezcla producida en la reacción se en-
fría, se vierte sobre 500 ml de agua destilada y la mezcla
30 acuosa se extrae varias veces con éter. Los extractos eté-

400963

20 MAR 1972



1 reos combinados se secan, el disolvente se separa a presión
 reducida y el residuo se destila a vacío para dar un produc
 to identificado como 3-(α -fenoxibencil)piridina, que hierve
 alrededor de 185°C a 1 mm; n_D^{25} 1,6112. Peso: 4,0 g.

5

EJEMPLO 3

α -(4-Clorofenil)-N,N-di(n-propil)-3-piridilmetilamina

Se calienta a reflujo durante unas 12 horas una
 mezcla de 24 g (0,1 moles) de α -cloro-3-(4-clorobencil)piri-
 dina, 100 ml de di-n-propilamina y 50 ml de dimetilformami-
 da. La mezcla producida en la reacción se concentra a vacío
 y se añade éter. El sólido que precipita se separa por fil-
 tración y el filtrado se concentra de nuevo a vacío. El
 aceite residual se vierte sobre una columna de 500 g de Flo-
 risil, empleando benceno como disolvente y eluyente.

10

15

Se recoge un total de cuatro fracciones, se con-
 centra y se examina cada fracción por resonancia magnética
 nuclear. La fracción 4 se identifica como α -(4-clorofenil)-
 N,N-di(n-propil)-3-piridilmetilamina, con un peso de 15 g;
 n_D^{25} 1,5621.

20

EJEMPLO 4

1-[α -(3-Piridil)bencil]piperidina

25

Se calienta a reflujo durante 3 horas aproximada-
 mente una mezcla de 11,5 g (0,05 moles) de hidrocloruro de
 α -cloro-3-(bencil)piridina, 50 g (0,6 moles) de piperidina
 y 6 g (0,05 moles) de carbonato potásico, después de lo cual
 se añaden 50 ml de agua a la mezcla y se continúa calentando
 a reflujo durante 2 horas más.

30

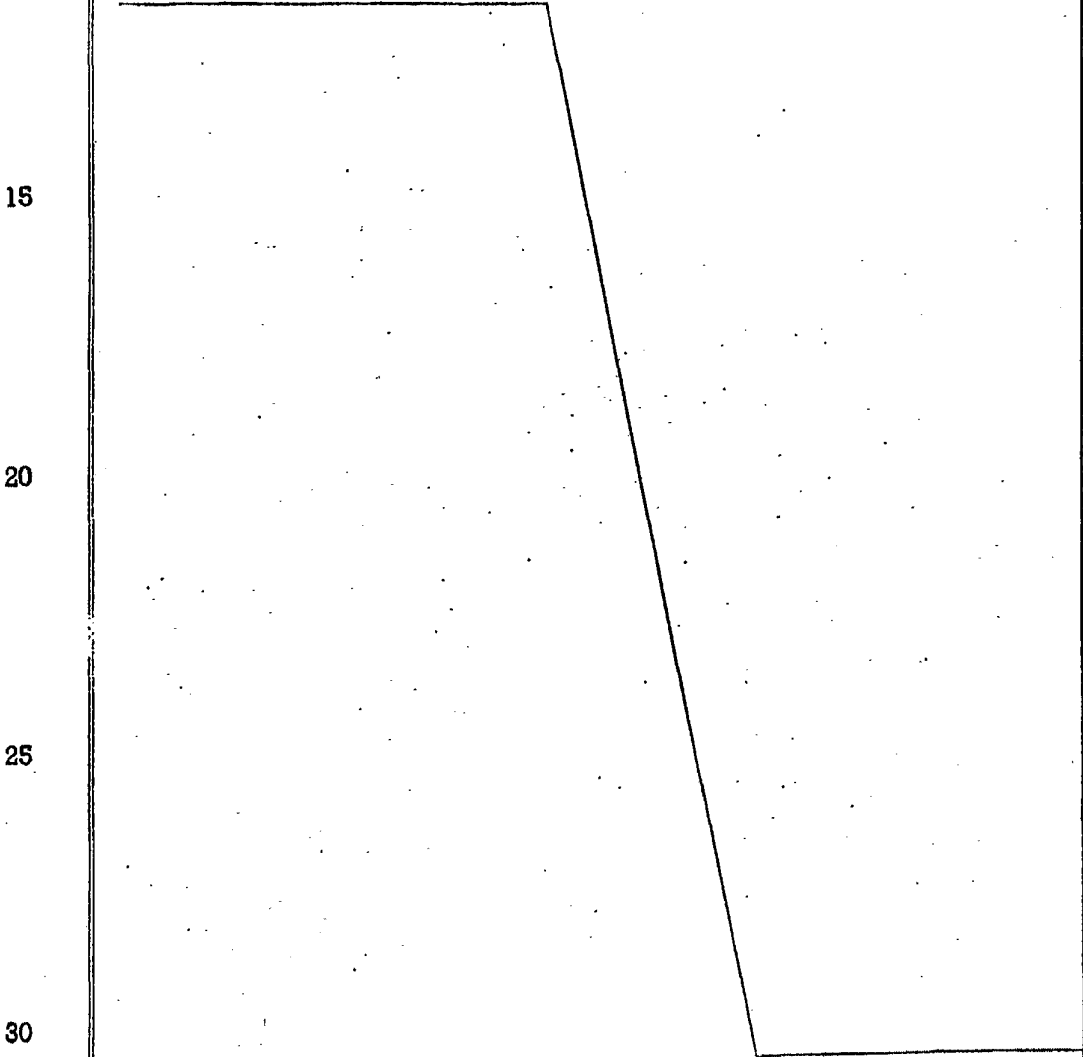
La mezcla producida en la reacción se concentra a
 presión reducida y el aceite residual se disuelve en 100 ml
 de éter etílico. La solución etérea se lava tres veces con

400963 20



1 100 ml de agua cada vez y se seca sobre sulfato magnésico
anhidro. La solución etérea seca se concentra para separar
el disolvente. El producto crudo obtenido se recristaliza
5 en una mezcla de metanol y agua para dar un producto cris-
talino que se identifica por su espectro de resonancia mag-
nética nuclear, por valoración potenciométrica y por análi-
sis elemental como 1-[α -(3-piridil)bencil]piperidina, con
un punto de fusión de 85-86°C aproximadamente. Peso: 9 g.

10 En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

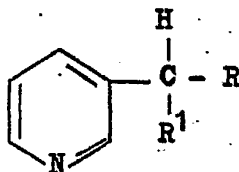


400963



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparaci3n de compuestos de 3-bencilpiridina sustituidos de f3rmula:



donde

R es fenilo o fenilo sustituido;

R¹ es -X-R² o -N $\begin{array}{l} \text{R}^3 \\ \text{R}^4 \end{array}$;

R² es fenilo o fenilo sustituido;

X es ox3geno o azufre;

R³ y R⁴ , tomados separadamente, son iguales o diferentes y representan hidr3geno, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido;

R³ y R⁴ , junto con el 3tomo de nitr3geno al que est3n unidos, forman un anillo piperidino, morfolino, piperazino, aziridino, piperidino sustituido, morfolino sustituido, piperazino sustituido o aziridino sustituido;

y las sales de adici3n con 3cido de los mismos; cuyo procedimiento se caracteriza por:

(1) cuando R¹ es -XR² , hacer reaccionar una α-halo-3-bencilpiridina o una α-halo-3-bencil(sustituido)piridina, o las sales de adici3n con 3cidos de la misma, con una sal alcalina de -XR² y

(2) cuando R¹ es -N(R³)R⁴ , hacer reaccionar una α-halo-3-bencilpiridina o una α-halo-3-bencil(sustituido)piridina, o las sales de adici3n con 3cidos de la misma, con una amina de f3rmula HN(R³)R⁴ y

30



- 1 (3) si se desea, formar una sal de adición con ácido de la 3-bencilpiridina deseada.
2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por calentar a reflujo la mezcla de reacción
- 5 a la temperatura de reflujo, durante 1 a 15 horas y aislar la 3-bencilpiridina deseada.
3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por hacer reaccionar α -cloro-3-(4-clorobencil)piridina con la sal sódica de 4-clorotiofenol.
- 10 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar α -cloro-3-(4-clorobencil)piridina con di-n-propilamina.
5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar α -cloro-3-bencilpiridina
- 15 con piperidina.
6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar α -cloro-3-bencilpiridina con metilpiperazina, morfolina o aziridina.
- 20 7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar α -cloro-3-(4-clorobencil)piridina con la sal sódica de 3-trifluormetilsulfoniltiofenol o de 4-trifluormetoxitiofenol.
- 25 8. Se reivindica por último como objeto que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE 3-BENCILPIRIDINA SUSTITUIDOS.

30

400963 20



1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memorias descriptiva que consta de doce páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 20 de marzo 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.p.

10

15

20

25

30