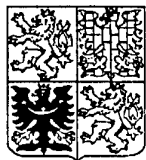


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **4852-89**

(22) Přihlášeno: 26. 08. 87

(30) Právo přednosti:

29. 08. 86 US 86/902274

29. 08. 86 US 86/902275

(40) Zveřejněno: 15. 02. 95

(47) Uděleno: 09. 12. 94

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 15. 02. 95

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁵:

C 07 C 69/12

(73) Majitel patentu:

American Cyanamid Company, Stamford,
CT, US;

(72) Původce vynálezu:

Maulding Donald Roy, Somerville, NJ, US;

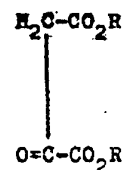
(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy dialkyloxalacetátu

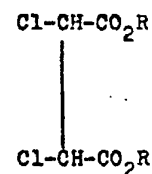
(57) Anotace:

Řešení se týká přípravy dialkyloxalacetátu obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se uvede v reakci dichlorsukcinát obecného vzorce II se 3 molárními ekvivalenty amínu obecného vzorce R_1R_2NH , v inertním rozpouštědle při teplotě 25 °C až teplotě zpětného toku po dobu 1 až 24 hodin, načež se uvede v reakci rezultující směs alkylaminomaleátu nebo alkylaminofumarátu obecného vzorce IVa a chloraminosukcinátu obecného vzorce IVb s vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové.

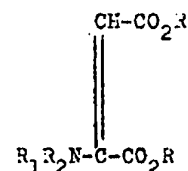
obecný vzorec I:



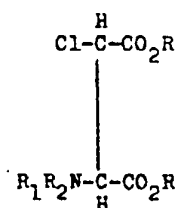
obecný vzorec II:



obecný vzorec IVa:



obecný vzorec IVb:



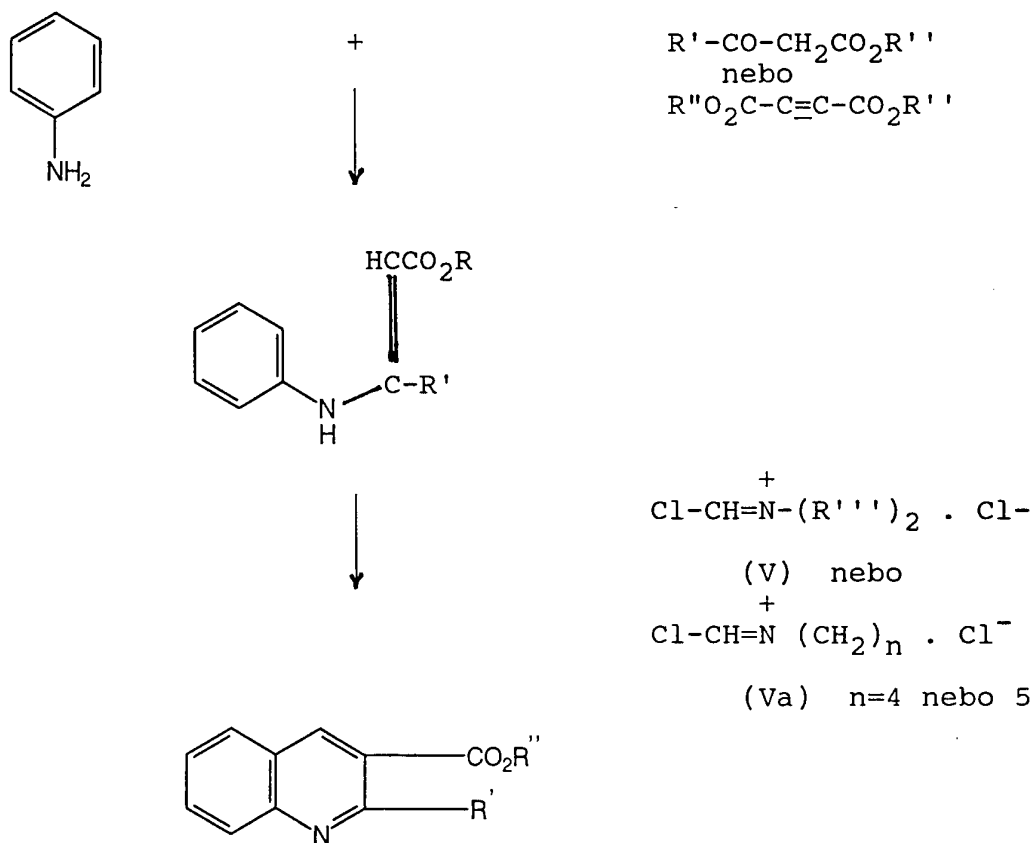
Vynález se týká způsobu přípravy dialkyloxalacetátu, který je meziproduktem pro přípravu anilínofumarátu a od něho odvozené kyseliny chinolin-2,3-dikarboxylové. Obě posledně uvedené látky jsou zase užitečnými meziprodukty pro přípravu herbicidně účinných pyridinových a chinolinimidazolinonových sloučenin.

Herbicidně účinné pyridinové a chinolinimidazolinonové sloučeniny připravitelné ze sloučenin připravených způsobem podle vynálezu zahrnují 2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)chinolin-3-karboxylovou kyselinu a její estery a soli, které jsou popsány v evropské patentové přihlášce 0 041 623. Tyto herbicidně účinné imidazolinylchinolinkarboxylové kyseliny mohou být připraveny způsobem popsaným v americkém patentu US 4,518,780 cyklizací za bazických podmínek vhodně substituované kyseliny 2-karbamoylchinolin-3-karboxylové, která může být zase připravena reakcí anhydridu substituované kyseliny chinolin-2,3-dikarboxylové s vhodně substituovaným aminokarboxamidem nebo aminothiokarboxamidem. Anhydridy kyselin chinolin-2,3-dikarboxylových se připraví z dikyselin dobře známými postupy. Avšak tyto dikyseliny nejsou snadno dostupné.

Použitelná metoda pro přípravu chinolin-2-3-dikarboxylové kyseliny a jejích esterů reakcí beta-anilino-alfa,beta-nenasyceného esteru s imoniiovou solí (obvykle nazývanou Vilsmeierovým činidlem) je popsána v patentu US 4,656,283.

Beta-anilino-alfa,beta-nenasycené estery se získají reakcí vhodně substituovaných anilinů s ketoestery nebo dialkylacetylen-dikarboxyláty. Tato sumární reakce pro přípravu chinolin-2,3-dikarboxylátů je ilustrována následujícím reakčním schématem I.

Reakční schéma I



V uvedeném reakčním schematu R' znamená methylovou skupinu CO₂R'' a R'' znamená alkylovou skupinu s celkovým počtem atomů uhlíku 1 až 4 a R''' znamená alkylovou skupinu s celkovým počtem atomů uhlíku 1 až 4, zejména methylovou skupinu.

Když R' znamená methylovou skupinu, potom se dikyselina získá souběžnou oxidací a hydrolýzou produktu za vodných zásadických podmínek v přítomnosti peroxidu niklu, popsanou v americkém patentu US 4,459,409.

Bohužel dostupnost ketoesterů a dialkylacetylendikarboxylátů, jako například diethyloxalacetátu a diethylacetylendikarboxylátu, je omezená, což rovněž omezuje vyrobená množství anilino-fumarátu a chinolin-2,3-dikarboxylové kyseliny, které představují použitelný meziprodukt pro přípravu herbicidně účinné kyseliny 2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)chinolin-3-karboxylové a jejích esterů a solí.

Toto omezení odstraňuje způsob podle vynálezu, který zajišťuje meziprodukt pro přípravu anilino-fumarátu, ze kterého se potom vychází při přípravě kyseliny chinolin-2,3-dikarboxylové a jejích esterů a solí, které jsou zase výchozími produkty pro výrobu herbicidně účinné kyseliny 2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)-chinolin-3-karboxylové a jejích esterů a solí.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy dialkyloxalacetátů obecného vzorce I



ve kterém R znamená alkylovou skupinu s celkovým počtem atomů uhlíku 1 až 4, jehož podstata spočívá v tom, že se uvede v reakci dichlorsukcinát obecného vzorce II



ve kterém R znamená alkylovou skupinu s celkovým počtem atomů uhlíku 1 až 4, se 3 molárními ekvivalenty aminu obecného vzorce III



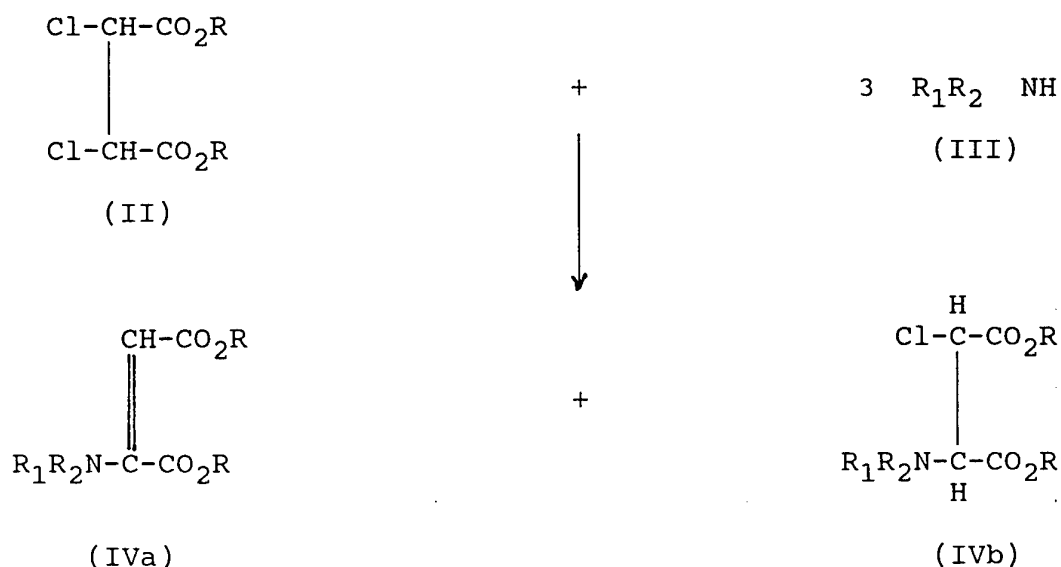
ve kterém R_1 a R_2 každý znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s celkovým počtem atomů uhlíku 1 až 6 za předpokladu, že pouze jeden z R_1 a R_2 znamená vodík, nebo R_1 a R_2 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, 6-členný kruh obsahující nejvýše 2 heteroatomy ze skupiny zahrnující kyslík a dusík, v inertním rozpouštědle při teplotě 25 °C až teplotě zpětného toku po dobu 1 až 24 hodin, načež se uvede v reakci rezultující směs alkylaminomaleátu nebo alkylfumarátu obecného vzorce IVa a chloraminosukcinátu obecného vzorce IVb

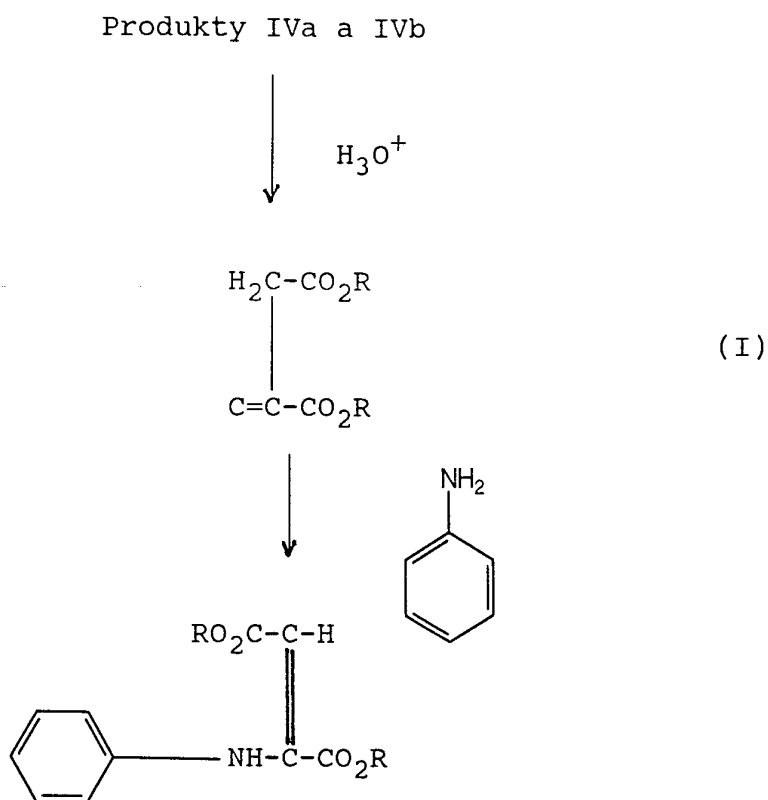
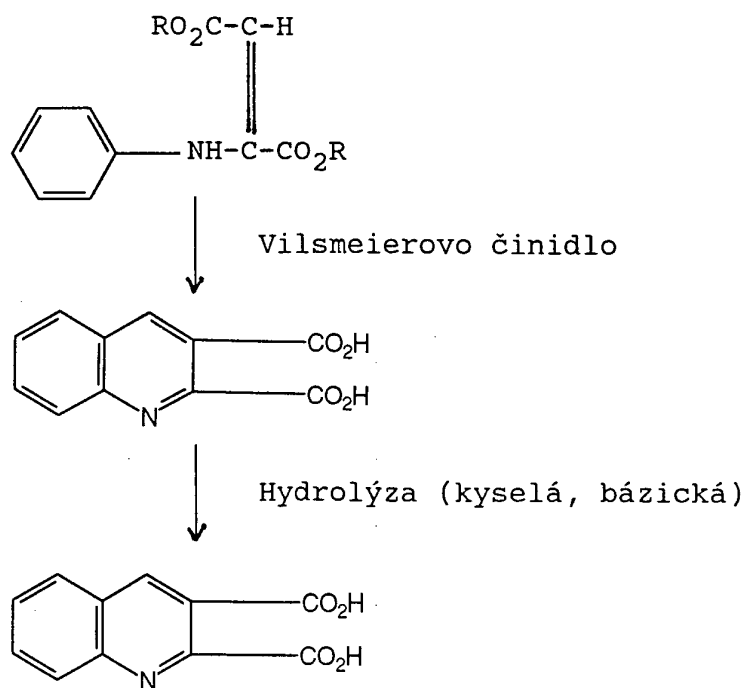


kde R, R_1 a R_2 mají výše uvedený význam, s vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové.

Popsané reakce mohou být včetně přípravy anilino-fumarátu a kyseliny chinolin-2,3-dikarboxylové ilustrovány následujícími reakčními schémata IIa až IIc

Reakční schéma IIa



Reakční schéma IIbReakční schéma IIc

Ve výše uvedených reakčních schématech IIa až IIc mají R_1 , R_2 výše uvedený význam.

S překvapením bylo zjištěno, že diethylanilinofumarát nebo diethyloxalacetát a tudíž i kyselina chinolin-2,3-dikarboxylová se takto připraví ve vysokých výtěžcích.

V souladu se způsobem podle vynálezu se například diethyl-dichlorsukcinát, který může být připraven například metodou popsanou v japonském patentu 71 21,564, uvede v reakci se 3 molárními ekvivalenty diethylaminu v toluenu při teplotě 80 až 85 °C po dobu 7 hodin a potom ještě při teplotě zpětného toku po dobu 3 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a promyje vodou, načež se z ní odpaří rozpouštědlo k získání produktů vzorců IVa a IVb (v poměru IVa/IVb rovném 7,5/1), ve kterých R_1 a R_2 každý znamená ethylovou skupinu.

Vhodnými rozpouštědly pro reakci dichlorsukcinátu vzorce II s aminem vzorce III jsou uhlovodíky, aromatické uhlovodíky, halogenované uhlovodíky a halogenované aromatické uhlovodíky.

Toluenový roztok směsi diethyl-diethylaminomaleátu a diethyl-2-chlor-3-diethylaminosukcinátu se potom míchá s vodou obsahující koncentrovanou kyselinu chlorovodíkovou po dobu dvou hodin až 30 minut.

Za účelem následné produkce diethylanilinofumarátu se toluenová vrstva obsahující diethyloxalacetát oddělí, načež se k ní přidá anilin. Rezultující roztok se potom míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut a potom při teplotě zpětného toku po dobu jedné hodiny a 30 minut, přičemž se tvořící voda jímá v Dean-Starkově kolektoru.

Analýza ochlazeného toluenového roztoku plynovou chromatografií poskytne diethylanilinofumarátu rovný 55 %.

Alternativně může být diethylanilinofumarát připraven přidáním molárního ekvivalentu anilinu k toluenovému roztoku směsi sloučenin vzorců IVa a IVb, připravené výše uvedeným postupem, obsahujícímu 5 molárních ekvivalentů kyseliny octové. Reakční směs se potom míchá při teplotě 80 až 85 °C po dobu 4 hodin.

Produkt se izoluje po ochlazení reakční směsi na teplotu místnosti a promytí organického roztoku vodou a potom zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové a následném odpaření rozpouštědla ve výtěžku 85 až 90 %.

Vhodnými rozpouštědly pro reakci anilinu se sloučeninami vzorců IVa a IVb jsou uhlovodíky, aromatické uhlovodíky, halogenované uhlovodíky a aromatické halogenované uhlovodíky.

I když výše uvedená reakce probíhá v nepřítomnosti organické kyseliny, dosáhne se významně vyšších výtěžků anilinofumarátu, jestliže se tato reakce provádí v přítomnosti organické kyseliny, jako například v přítomnosti kyseliny octové nebo kyseliny propionové. Tak se například v přítomnosti kyseliny octové dosáhne 80 až 90 % výtěžku požadovaného produktu již po 4 hodinách, zatímco v nepřítomnosti organické kyseliny se po 10-hodinovém zahřívání

reakčních složek na teplotu zpětného toku dosáhne pouze 40 % výtěžku anilino-fumarátu.

Anilino-fumarát a kyselina chinolin-2,3-dikarboxylová, jakož i její estery mohou být také připraveny metodou (tato metoda je popsána v patentu CS 279234) zahrnující reakci dichlorsukcinátu obecného vzorce II

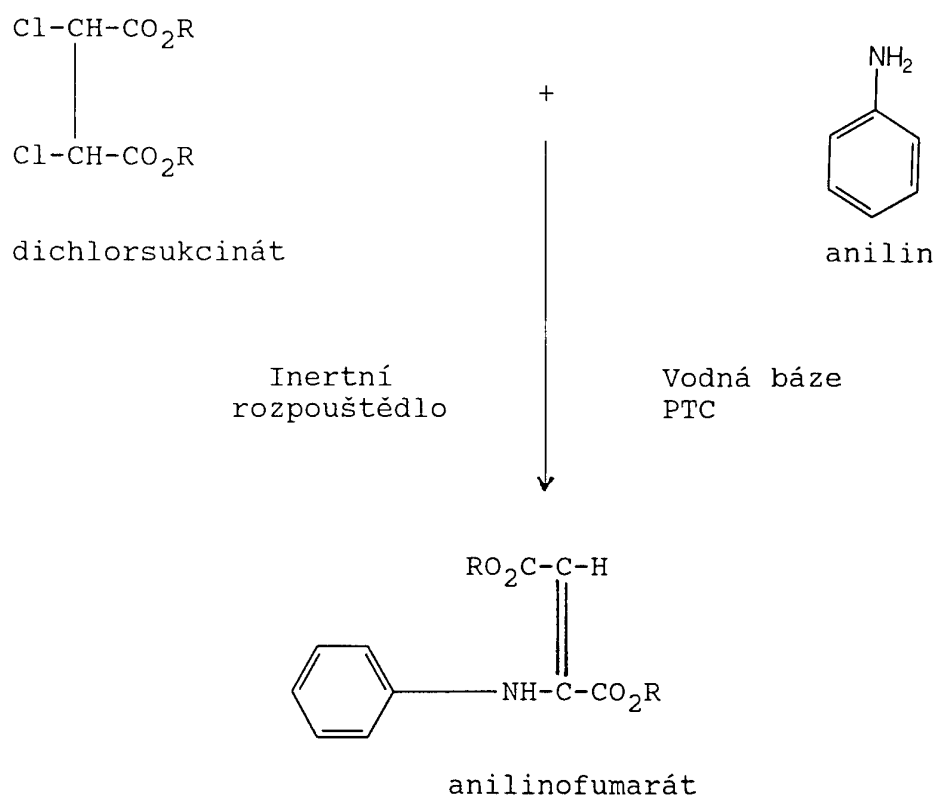
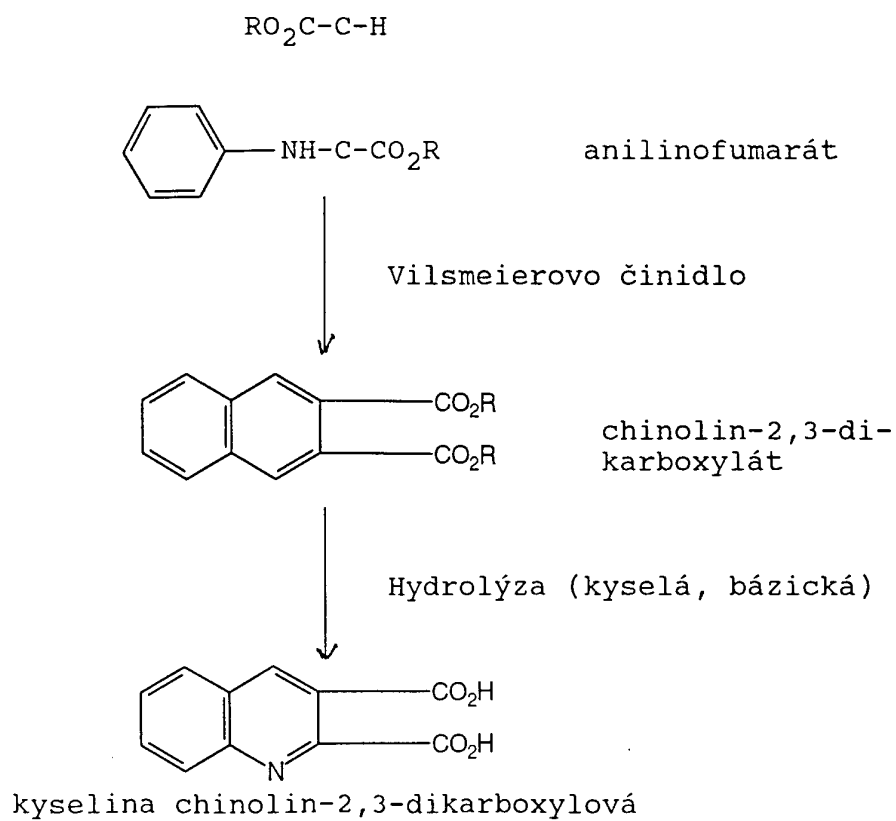


ve kterém R znamená alkylovou skupinu s celkovým počtem atomů uhlíku 1 až 4, s molárním ekvivalentem anilinu a alespoň 2 molárními ekvivalenty vodné báze v přítomnosti katalyzátoru fázového přechodu v organickém rozpouštědle při teplotě asi 20 až 90 °C po dobu 1 až 24 hodin a izolaci takto vytvořeného anilino-fumarátu.

Kyselina chinolin-2,3-dikarboxylová se potom připraví z takto vytvořeného anilino-fumarátu reakcí anilino-fumarátu s ekvimolárním množstvím Vilsmeierova činidla (imoniová sůl) v přítomnosti uhlovodíkového rozpouštědla, jakým je například toluen, nebo chlorovaného uhlovodíkového rozpouštědla, jakým je například methylenchlorid, dichlorethan, ortodichlorbenzen, chlorbenzen nebo jejich směs, při teplotě asi 40 až 130 °C po dobu dostatečnou k podstatnému ukončení reakce a získání dialkylchinolin-2,3-dikarboxylátu.

Tento chinolin-2,3-dikarboxylát se hydrolyzuje buď za kyselých nebo zásaditých podmínek k získání chinolin-2,3-dikarboxylové kyseliny.

Výše uvedené reakce mohou být ilustrovány následujícími reakčními schématy IIIa a IIIb

Reakční schéma IIIaReakční schéma IIIb

Ve výše uvedených reakčních schématech má R výše uvedený význam.

Takto se například diethyldichlorsukcinát (0,01 molu) v monochlorbenzenu uvede v reakci s anilinem mícháním reakční směsi v přítomnosti 0,3 molárního ekvivalentu vodného roztoku hydroxidu sodného (33% NaOH objemově) a katalytického množství (5 mol.%) tetrabutylamoniumchloridu při teplotě 75 až 80 °C po dobu 2 hodin a 30 minut.

Takto vytvořený anilino fumarát se snadno izoluje přidáním vody, promytím organické vrstvy, oddělením organické fáze a odstraněním rozpouštědla.

Vhodnými vodnými bázemi pro přípravu anilino fumarátu jsou hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitán sodný, uhličitán draselný, hydrogenuhlíčan sodný a hydrogenuhlíčan draselný o koncentraci 15 až 30 % hmotnosti v množství dostatečném k poskytnutí asi 2 molárních ekvivalentů dostupné báze, přičemž výše uvedené báze se s výhodou používají v množství 1 až 3 molárních ekvivalentů. Uhličitany se používají v množství asi 1 až 3 molárních ekvivalentů a hydroxidy a hydrogenuhlíčitany se používají v množství asi 2 až 3 molárních ekvivalentů.

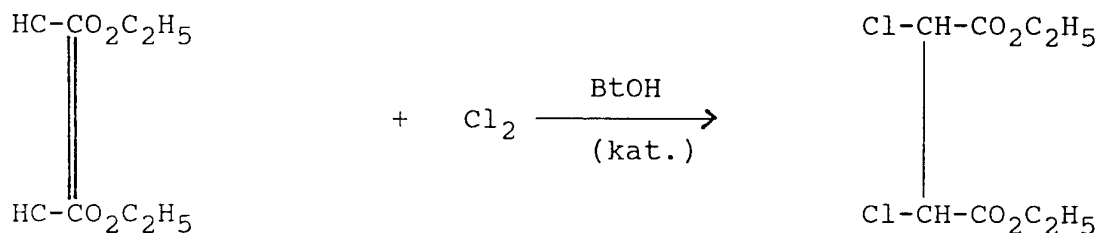
Pokud jde o katalyzátory fázového přechodu na bázi kvartérních aminových solí, vykazují kvartérní amoniové soli, jako například tetrabutylamoniumchlorid a benzyltriethylamoniumchlorid, požadovaný účinek již v množství 0,05 molárního ekvivalentu. Rovněž je výhodná přítomnost ostatních činidel schopných katalyzovat dvoufázové reakce a vykazujících nezbytnou stabilitu za podmínek uvedené reakce.

Použití 1,1 až 3 molárních ekvivalentů 15 až 50% vodného roztoku uhličitanu sodného nebo uhličitanu draselného, s výhodou ve spojení s použitím 2 až 10 mol. % trikaprylylmethylamoniumchloridu má za následek zvýšený výtěžek anilino fumarátu.

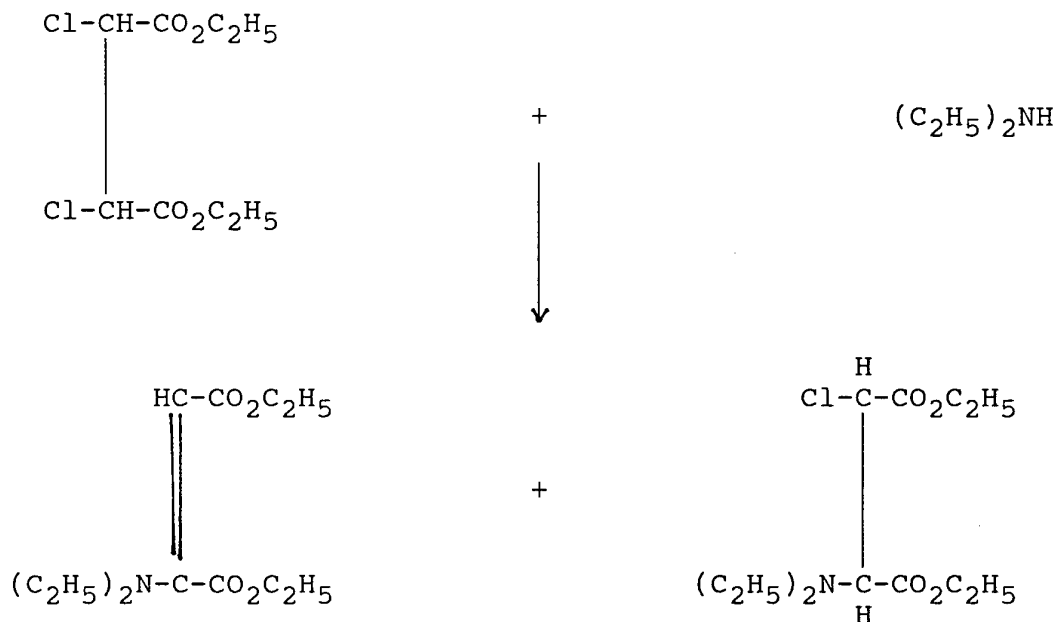
Vhodnými organickými rozpouštědly, která jsou inertní za použitých reakčních podmínek; těmito rozpouštědly jsou uhlovodíky, aromatické uhlovodíky a jejich chlorované deriváty, přičemž s výhodou se použije chlorovaných aromatických uhlovodíků, jako například chlorbenzenu, a aromatických rozpouštědel, jako například toluenu.

Reakce probíhá různou rychlostí při teplotách asi 20 až 90 °C, přičemž výhodnou teplotou je teplota 20 až 85 °C a nejvhodnější teplotou je teplota 20 až 80 °C.

Způsob podle vynálezu je v následující části popisu blíže objasněn konkrétními příklady jeho provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrativní charakter a rozsah vynálezu nikterak neomezuje.

Příklad 1Příprava dichlorsukcinátu

Ethylendichloridovým roztokem diethylmaleátu obsahujícím ethanol (0,1 molárního ekvivalentu) se probublává plynný chlor. Po míchání směsi při teplotě místnosti po dobu 8 hodin se směs proplachuje dusíkem po dobu 5 minut a potom se z ní oddestiluje rozpouštědlo za sníženého tlaku k získání dichlorsukcinátu ve výtěžku 94 %.

Příklad 2Příprava diethyl-diethylaminomaleátu a diethyl-2-chlor-3-diethyl-aminosukcinátu

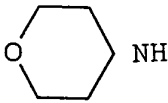
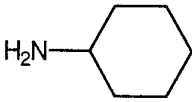
Diethylamin (2,41 g, 0,033 molu) se po kapkách přidá k míchanému roztoku diethyldichlorsukcinátu (2,59 g, 0,01 molu) v toluenu (15 ml). Rezultující směs se potom zahřívá na teplotu 80 až 85 °C po dobu 8 hodin a dále ještě na teplotu zpětného toku

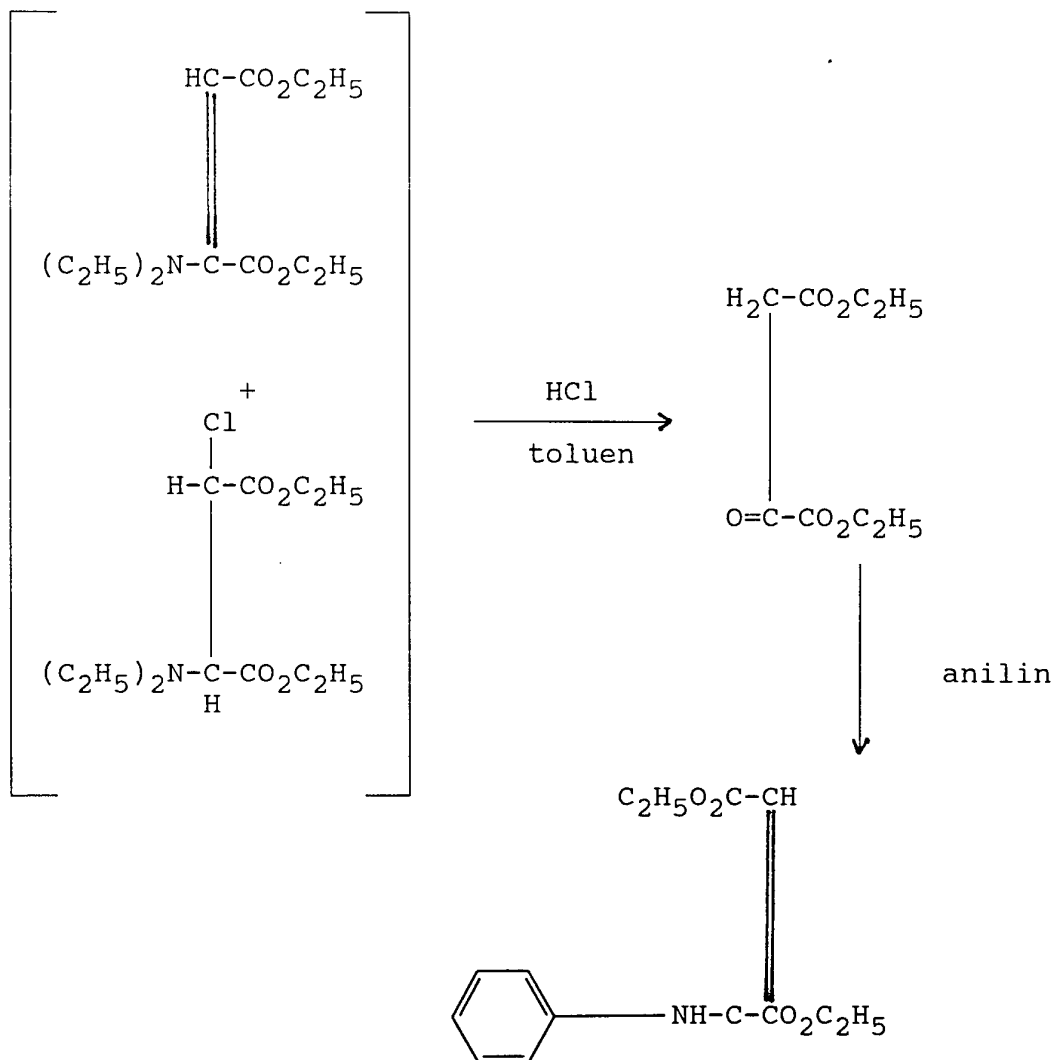
po dobu 3 hodin. Po ochlazení směsi na teplotu místnosti se směs promyje vodou (15 ml) a toluenová vrstva se oddělí a odpaří za sníženého tlaku k získání 2,07 g (85 %) směsi diethyldiethylaminomaleátu a diethyl-2-chlor-3-diethylaminosukcinátu v poměru maleátu k sukcinátu rovném 7,5/1.

Příklady 3 až 5

Použitím postupu podle příkladu 2 a nahražením diethylaminu vhodným aminem se získají v příkladech 3 až 5 produkty uvedené v následující tabulce I.

Tabulka I

Příklad	Amin	Výtěžek (maleát plus sukcinát) (%)	Poměr maleátu k sukcinátu
3		86	4:1
4	$\text{HCN}_4\text{H}_9\text{n}$	44 (fumarát)	-
5		52 (fumarát)	-

Příklad 6Příprava diethyloxalacetátu a následná příprava diethylanilinofumarátuStupeň a)Příprava diethyloxalacetátu

Toluenový roztok (15 ml) směsi diethyl-diethylaminomaleátu a diethyl-2-chlor-3-diethylaminosukcinátu (2,43 g, 0,01 molu) se připraví postupem popsaným ve výše uvedeném příkladu 2, načež se míchá s vodou obsahující koncentrovanou kyselinu chlorovodíkovou (5 g vody; 2,15 g (0,015 molu) koncentrované HCl) po dobu dvou hodin a 30 minut.

Toluenová vrstva obsahující diethyloxalacetát se oddělí a přidá se k ní anilin (0,93 g, 0,01 molu). Rezultující roztok se potom míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut a potom při teplotě zpětného toku po dobu jedné hodiny a 30 minut, přičemž se tvořící voda jímá v Dean-Starkově kolektoru.

Analýza ochlazeného toluenového roztoku plynovou chromatografií poskytne výtěžek diethylanilinofumarátu rovný 55 %.

Stupeň b)

Příprava kyseliny chinolin-2,3-dikarboxylové

Vilsmeierovo činidlo se připraví tak, že se 4,61 g (0,03 molu) POCl_3 po kapkách přidá k roztoku 2,19 g (0,03 molu) dimethylformamidu ve 12 ml toluenu, přičemž se teplota reakční směsi udržuje v rozmezí teplot 20 až 30 °C.

Obě vrstvy se míchají při teplotě 20 až 30 °C po dobu 60 minut, načež se k nim přidá po kapkách roztok 5,26 g (0,02 molu) diethylanilinofumarátu, připraveného postupem podle stupně a, ve 40 ml toluenu, přičemž se udržuje teplota 20 až 30 °C.

Roztok, který se vytvoří po dvouhodinovém zahřívání na teplotu zpětného toku, se ochladí do té míry, že ustane zpětný tok, načež se nalije do 60 ml vody. Vysrážený temný siropovitý precipitát se po 30-minutovém míchání při teplotě místnosti rozpustí.

Analýza získaného toluenového roztoku plynovou chromatografií poskytne výtěžek 72 %. Odpařením diesterového roztoku se získá nízkotající olejovitý produkt, který po rekrystalizaci z isopropylalkoholu poskytne 4,05 g žlutohnědého tuhého produktu, tajícího při teplotě 53 až 56 °C.

Dvě fáze, které vzniknou ze 4,1 g (0,015 molu) diesteru ve 25 ml toluenu a 16 ml NaOH, se zahřívají za intenzivního míchání na teplotu zpětného toku po dobu 8 hodin. Obě fáze se potom ochladí na teplotu 50 až 55 °C a zředí 20 ml vody. Vodná fáze se oddělí a po kapkách přidá k 11 ml 35% H_2SO_4 , přičemž se udržuje teplota nižší než 40 °C; resultující hustá směs se zfiltruje a oddělený pevný podíl se suší přes noc při teplotě 60 °C a talku 3,9 až 6,6 kPa k získání 3,19 g kyseliny chinolin-2,3-dikarboxylové.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

Způsob přípravy dialkylaxalacetátu obecného vzorce I



ve kterém R znamená alkylovou skupinu s celkovým počtem atomů uhlíku 1 až 4, v y z n a č e n ý t í m, že se uvede v reakci dichlorsukcinát obecného vzorce II

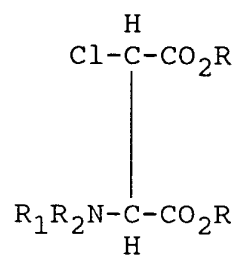


ve kterém R znamená alkylovou skupinu s celkovým počtem atomů uhlíku 1 až 4, se 3 molárními ekvivalenty aminu obecného vzorce III



ve kterém R_1 a R_2 každý znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s celkovým počtem atomů uhlíku 1 až 6, za předpokladu, že pouze jeden z R_1 a R_2 znamená vodík, nebo R_1 a R_2 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří 6-členný kruh obsahující nejvýše 2 heteroatomy ze skupiny zahrnující kyslík a dusík, v inertním rozpouštědle při teplotě 25 °C až teplotě zpětného toku po dobu 1 až 24 hodin, načež se uvede v reakci rezultující směs alkylaminomaleátu nebo alkylaminofumarátu obecného vzorce IVa a chloraminosukcinátu obecného vzorce IVb





(IVb)

kde R, R₁ a R₂ mají výše uvedený význam, s vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové.

Konec dokumentu
