

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D213/61

C07D213/64

C07D213/73

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 93119136.X

[45]授权公告日 1999 年 5 月 26 日

[11]授权公告号 CN 1043472C

[22]申请日 93.10.14 [24]颁证日 99.1.9

[21]申请号 93119136.X

[30]优先权

[32]92.10.14 [33]DE [31]P4234637.1

[73]专利权人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72]发明人 H·克劳斯 A·克劳森纳

H·福尔斯滕沃思

[56]参考文献

DD240010A1 1986.10.15 C07D213/89

EP0060071A1 1982. 9.15 C07D213/75

审查员 43 23

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

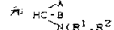
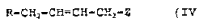
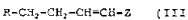
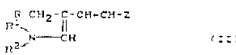
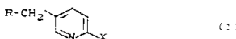
代理人 王景朝 田舍人

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 2-取代的 5-烷基吡啶的制备方法

[57]摘要

式(I)化合物可通过在酸或氨存在下将氨基甲基化的式(II)2-戊烯酸衍生物环化来制备。最好使用氨基甲基化的戊烯酸衍生物,它可由式(III)或式(IV)戊烯酸衍生物与式(V)原酰胺反应制得。所述式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物的结构如下,式中取代基的定义同说明书:



ISSN 1000-8427 4

权 利 要 求 书

1. 式(I) 2-取代的 5-烷基吡啶的制备方法,

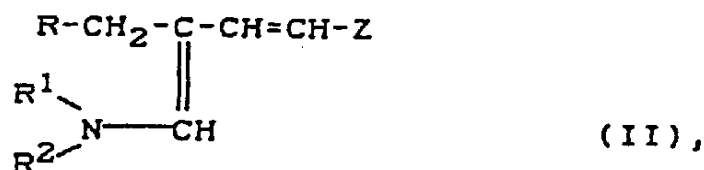


式中

R 代表氢或者直链或支链的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基, 以及

X 代表氯, 溴, 羟基或氨基;

其特征在于: 在按相对于式(II)的氨亚甲基化的 2-戊烯酸衍生物计 1-10mol HCl、HBr、浓的强无机或有机非氧化性含氧酸或者在按相对于式(II)的氨亚甲基化的 2-戊烯酸衍生物计 1-10mol NH_3 存在下并且在 $-10^\circ\text{C} - +25^\circ\text{C}$ 的温度范围内以及在极性溶剂存在或不存在的条件下, 将式(II)的氨亚甲基化的 2-戊烯酸衍生物环化,

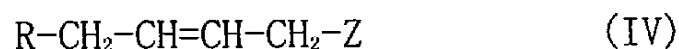
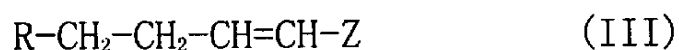


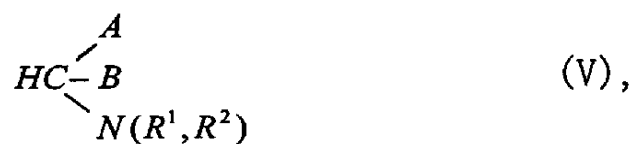
式中

R^1 和 R^2 彼此各代表 C_{1-4} 烷基, 以及

Z 代表 CN 或 COOR^3 , 其中 R^3 表示 C_{1-4} 烷基。

2. 按照权利要求 1 的方法, 其特征在于: 所用的氨亚甲基化的 2-戊烯酸衍生物在下述反应中制得: 在酸性小于所述 2-戊烯酸衍生物的 C-H 酸性的溶剂存在或不存在、 $50\text{-}200^\circ\text{C}$ 、 $0.01\text{-}10$ 巴并且所述 2-戊烯酸衍生物与式(V)的原-酰胺的摩尔比为 $1\text{-}50\text{:}1$ 的条件下, 式(III)或式(IV)的未氨亚甲基化的 2-戊烯酸衍生物与式(V)的原-酰胺反应,





式中

R、Z、R¹和R²的定义同权利要求1，以及
A和B彼此各代表OR⁴、OR⁵、N(R⁶，R⁷)或N(R⁸，R⁹)，其中
R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹各自的定义同R¹或R²。

3. 按照权利要求1的方法，其特征在于：R为氢。

4. 按照权利要求2的方法，其特征在于：将氨亚甲基化粗产物用于环化。

说明书

2-取代的 5-烷基吡啶的制备方法

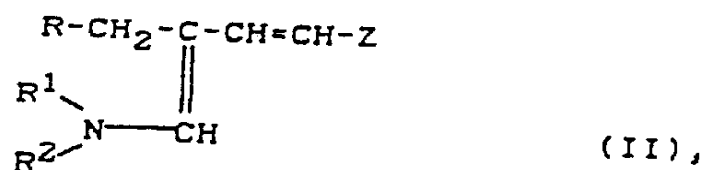
本发明涉及 2-取代的 5-烷基吡啶的制备方法。本发明还涉及氨基甲基化的 2-戊烯酸衍生物的制备方法。

2-取代的 5-甲基吡啶是制备除莠剂(EP483)、杀虫剂(EP235725)和药物(CA1189509)的重要的中间体。

合成 2-取代的 5-甲基吡啶的最简单的方法原则上可视作 β -甲基吡啶的直接官能化。然而按照齐齐巴宾(Tschitschibabin)提出的方法,在液氨中与氨基钠反应除所需的异构体外也得到大量的 2-氨基-3-甲基吡啶(US4386209)。将 β -甲基吡啶-N-氧化物用特殊的氯化剂氯化可制得高收率的 2-氯-5-甲基吡啶;但该反应非常难进行[DE-OS(德国公开说明书)3800179 和 DE-OS3839332]。迄今为止,羟基化仅报道用于制备 6-羟基烟酸(EP152949);但用于该目的所必需的羧基的还原却很复杂。另一方面,2-氨基或 2-羟基吡啶转化成氯代衍生物据报道非常容易进行(GB1215387; EP72777)。

在杂环合成中,环的结构常常优于该基本结构上的取代作用。EP108483 中报道了有意义的 3 + 3 连接;但通过吗啉代丙烯与丙烯酸衍生物反应仅获得了相应的二氢吡啶,然后须再另行芳化。按照 EP162462 用 α -氯-丙烯腈可直接得到 2-氯-5-甲基吡啶,但收率低。

5+1 连接,即亚丙基氰基乙酸酯与醛缩二甲基甲酰胺(DMF)(DMF aetal)反应并随后用溴化氢环化据报道是制备 5-取代的 2-溴吡啶(J. Org. Chem. 43, 2529(1978)和 2-氯吡啶(JP55/76863(1980))的简

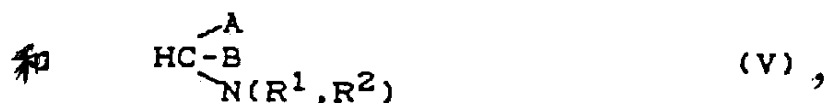


式中

R^1 和 R^2 彼此各代表直链或支链的 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_2-C_8 烷氧基烷基、 C_3-C_8 烷氧基链烯基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_7-C_{10} 芳烷基或 5-8 元饱和或不饱和的杂环，其 1 或 2 个杂原子来自 N、O 和 S， R^1 及 R^2 和它们所取代的 N 原子一起还可以形成一个 5-8 元环，该环可以含有另外的杂原子 N、O 和 S，以及

Z 代表 CN 或 COOR^3 ，其中 R^3 表示直链或支链的 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_2-C_8 烷氧基烷基、 C_3-C_8 烷氧基链烯基或 C_3-C_8 环烷基。

此外，本发明优先涉及 2-取代的 5-烷基吡啶的制备方法，其特征在于：所用的氨亚甲基化的 2-戊烯酸衍生物在下述反应中制得：在酸性小于 2-戊烯酸衍生物的 C-H 酸性的溶剂存在或不存在、50-200℃、0.01-10 巴并且 2-戊烯酸衍生物与原酰胺的摩尔比为 1-50:1 的条件下，式 (III) 或式 (IV) 未氨亚甲基化的 2-戊烯酸衍生物与式 (V) 原酰胺反应；所述式 (III)、式 (IV) 及式 (V) 化合物的结构分别如下：



式中

R、Z、 R^1 和 R^2 的定义同上，以及

A和B彼此各代表 OR^4 、 OR^5 、 $N(R^6, R^7)$ 或 $N(R^8, R^9)$ ，其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自的定义同 R^1 或 R^2 。

直链或支链的 C_1-C_8 烷基是例如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，叔丁基，或者异构的戊基、己基或辛基；优选 C_1-C_4 烷基基团。

直链或支链的 C_2-C_8 链烯基是例如乙烯基，丙烯基，烯丙基或异构的丁烯基、戊烯基、己烯基或辛烯基；优选 C_3-C_4 链烯基基团。

直链或支链的 C_2-C_8 烷氧基烷基是例如甲氧基甲基，乙氧基甲基或其它的选自 C_3-C_9 烷基的基团，其中的一个 CH_2 基团被O原子所代替。

直链或支链的 C_3-C_8 烷氧基链烯基是例如甲氧基乙烯基，乙氧基乙烯基，甲氧基烯丙基，2-甲氧基丙烯基或其它的选自 C_4-C_9 链烯基的基团，其中的一个 CH_2 基团被O原子所代替。

C_3-C_8 环烷基是例如环丙基，甲基环丙基，二甲基环丙基，环丁基，甲基环丁基，环戊基，甲基环戊基，环己基，甲基环己基，二甲基环己基，环庚基或环辛基；优选环丙基、环戊基和环己基及它们的甲基或二甲基衍生物。

C_6-C_{12} 芳基是例如苯基、萘基或联苯基；优选苯基。

C_7-C_{10} 芳烷基是例如苄基，1-苯基乙基，2-苯基乙基或其它的本领域技术人员公知的这类基团；优选苄基。

可提及的具1或2个选自N、O和S的杂原子的5-8元饱和或不饱和的杂环有：吡咯、呋喃、噻吩、吡咯烷、吡咯啉、吡唑、咪唑、噻唑、噁唑、吡啶、嘧啶、哌嗪、吗啉、吡喃、吡庚因、吡辛因、异噻唑、异噻唑、哒嗪和吡嗪，它们可在N原子上被 C_1-C_4 烷基或羟基- C_1-C_4 烷基取代。

本领域技术人员公知，不饱和的杂环可具有或多或少的芳香性。可提及的优选的这类杂环有吗啉、吡咯烷和哌啶，它们可被C₁-C₄烷基或羟基-C₁-C₄烷基取代。

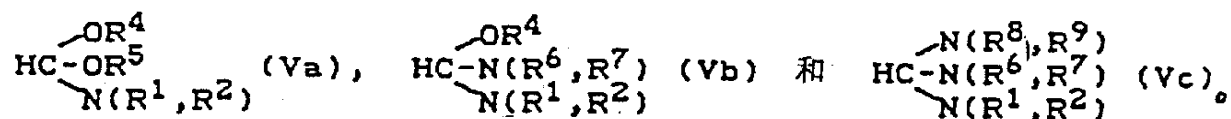
此外，R¹及R²和它们所取代的N原子一起可以形成一个5-8元饱和或不饱和环，该环可含有另外的选自N、O和S的杂原子。这类环是例如上述的杂环。

R最好是氢。

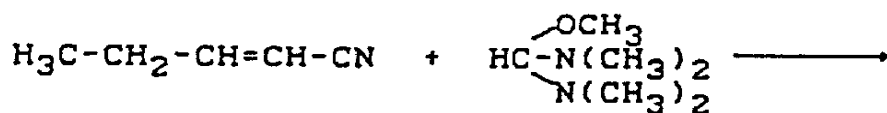
取代基R¹¹和R¹²彼此各表示直链或支链的C₁-C₈烷基，环丙基，环戊基，环己基，苯基或苄基；而且，取代基R¹¹和R¹²最好代替R¹和R²；此外，R¹¹和R¹²可以和它们所取代的N原子一起形成一个5-6元环，该环可含有另外的选自N、O和S的杂原子。

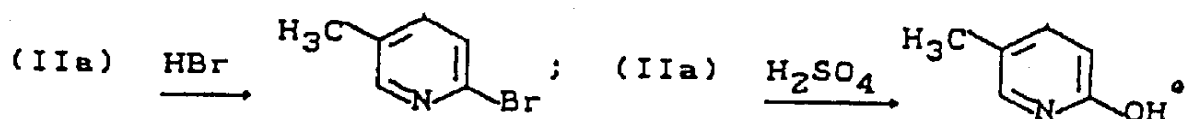
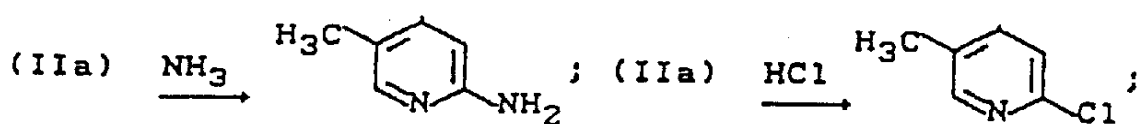
取代基R²¹和R²²彼此各表示直链或支链的C₁-C₄烷基，最好代替R¹¹和R¹²；此外，R²¹和R²²可以和它们所取代的N原子一起表示吗啉、吡咯烷或哌啶，它们可以被C₁-C₄烷基或羟基-C₁-C₄烷基取代。

本发明可用的原酰胺包括下式醛缩DMF、胺酯(aminol esters)和三氨基甲烷：

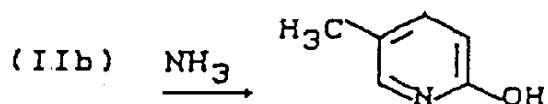
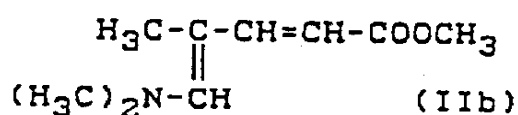


本发明反应可用以下反应路线举例说明：





实验说明，环化要助以氨、氯化氢、溴化氢或硫酸。若用羧酸酯基团代替氰基基团（对Z而言），并用氨来环化，则可用以下反应路线来表示：



氮亚甲基化可在酸性小于待反应的2-戊烯酸衍生物（III）或（IV）的所有溶剂中进行。用醛缩DMF的氮亚甲基化也可以在溶剂醇中

进行，但没有溶剂更为有利。

2-戊烯酸衍生物的用量，按原酰胺计，至少为等摩尔比率。但最好使用摩尔过量的2-戊烯酸衍生物以使昂贵的原酰胺尽可能地完全用完。当该反应在没有溶剂的条件下进行时，该反应在摩尔大大过量的2-戊烯酸衍生物中进行，氨基甲基化后可将该衍生物回收。因此，摩尔比率一般为每摩尔原酰胺1-50摩尔2-戊烯酸衍生物。

氨基甲基化在50-200℃的温度范围内并且在0.01-10巴的压力下进行，压力在0.1-3巴为佳，1巴为最好。例如，在2-戊烯酸衍生物的沸点进行氨基甲基化。业已证明按下述方法操作较为有利：先引入2-戊烯酸衍生物，达到所需的反应温度后，按原酰胺的消耗的速度加原酰胺；结果，总是只存在低浓度的原酰胺而且只在很小的程度上产生副反应。在反应中生成的易挥发的产物（胺类，醇类）同时用蒸馏法除去，当所用的2-戊烯酸衍生物和原酰胺的沸点彼此接近时，例如可将原酰胺装入填充柱的中部，它位于底部沸腾的2-戊烯酸衍生物之上。在这类方法中，原酰胺与2-戊烯酸衍生物在该柱中反应；可能出现的2-戊烯酸衍生物的自缩合产物留在柱底部而且不能与原酰胺反应，结果使副产物的生成进一步降低。令人惊讶的是，与不需要的 α -取代的衍生物相比较，该方法更有利于优选的 γ -取代的丙烯衍生物。

反应结束后，通过将反应器底部物料真空蒸馏回收所需的氨基甲基化的反应产物。对于随后的环化，该产物可不必进行进一步纯化。

γ -氨基甲基化的2-戊烯酸衍生物最好以粗品形式环化。就环化而言，用过量如1-10 mol的下述物质之一进行环化：氯化氢、溴化氢、浓的强无机或有机非氧化性含氧酸或 NH_3 。为此，可以使用极性溶剂如乙酸、甲酸、氯仿、甲酰胺类或醇类。环化最好在-10℃-+25℃、特别是在0℃-10℃范围内进行。例如，将固体形式或溶于

上述溶剂中的氨基甲基化的2-戊烯酸衍生物滴加至HCl或HBr的冰乙酸溶液中。也可以反向滴加。也可以将HCl或HBr气体通入氨基甲基化的2-戊烯酸衍生物中，这有利于溶于上述溶剂之一中。HCl和HBr的用量最好是摩尔过量的：1.5-5。通过类似的利用无机或有机系列的非氧化性含氧酸，羟基基团可作为上述反应路线中的X取代基被引入。同样，用NH₃，则导致作为X取代基的氨基的引入。适宜于该目的的含氧酸有例如硫酸、磷酸、苯磺酸、对甲苯磺酸和其它本领域技术人员公知的含氧酸。用NH₃制备2-氨基吡啶的反应最好在醇类如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇中进行。加入醇盐如甲醇钠能增强NH₃的反应性。

实施例1

将50 ml 自浓度为80%工业纯的顺式-2-戊烯腈蒸馏得到的浓度为98.7%的顺式-2-戊烯腈(含1.1%2-甲基丁烯-2-腈)在三颈烧瓶中加热至回流。然后缓慢滴加12.8 g 浓度为97.3%的胺甲酯(methyl aminal ester)(其余为DMF)。将混合物再加热回流2小时，用旋转蒸发器蒸出易挥发的组分，用残留物进行球管蒸馏。

将馏出液(19.7 g)溶于100 ml 冰乙酸中，于11℃通入干HCl气。于5℃1小时后，让混合物升至室温并静置过夜。浓缩并加入甲苯和水后，将混合物调至pH7-8。分出有机相并浓缩，将残留物进行蒸馏，得纯度为98.6%的2-氯-5-甲基吡啶，收率为27.6%。通过比较产物与标准品的GC(保留时间)和GC-MS鉴定产物。¹H-NMR (CDCl₃):

2.3 d (CH₃), 7.22 (H³), 7.48 (H⁴), 8.62 (H⁶) ppm.

实施例2

用与实施例1类似的方法，将23g反式-2-戊烯酸甲酯用0.1mol胺甲酯氨亚甲基化并将球管蒸馏的残留物溶于100ml甲醇中。再加入20ml浓度为30%的甲醇钠溶液，通入15g氨气并将该混合物加热回流20小时。然后将其用100ml水稀释并用浓盐酸调至PH4。HPLC分析表明生成了2-羟基-5-甲基吡啶，收率为42.6%。

实施例3

先将120g反式-3-戊烯腈和0.3g氢醌一甲酯稳定剂导入500ml装有1m填充柱的一颈烧瓶中，柱顶为100ml异十二烷。再将混合物加热回流。用计量泵将30g胺乙酯用2小时的时间加在该柱的中部。在柱顶蒸出易挥发的组分。将底部物料浓缩，回收过量的戊烯腈，并进行球管蒸馏。“二聚”的戊烯腈的比例比实施例1中的高，而氨亚甲基化的“二聚物”的收率从12.3%降至3.3%(按胺酯计)。

与实施例1类似，与HCl / 冰乙酸反应，得38.9% 2-氯-5-甲基吡啶。

实施例4

按与实施例3类似的方法，用胺甲酯使顺式-2-戊烯腈氨亚甲基化。将球管蒸馏的残留物用20ml冰乙酸稀释并滴加至300ml浓度为30%的HBr的冰乙酸溶液中。经处理后，得2-溴-5-甲基吡啶，收率为43.3%。

实施例5

类似于实施例4，残留物用20 ml 浓硫酸处理，将混合物倒入水中，经处理后，得2-羟基-5-甲基吡啶，经鉴定为主产物。

实施例6

类似于实施例1，将顺式-2-戊烯腈用醛缩DMF氨亚甲基化。与HCl / 冰乙酸反应后，2-氯-5-甲基吡啶被鉴定为主产物。

实施例7

类似于实施例3，将顺式-2-戊烯腈用三(二甲氨基)甲烷氨亚甲基化，所述三(二甲氨基)甲烷被泵送至柱上部三分之一处。

将浓缩的残留物用冰乙酸稀释并于5℃滴加至HCl的冰乙酸饱和溶液中。按常规处理后，得产物，收率为43.6%。

实施例8

将得自实施例7的氨亚甲基化的顺式-2-戊烯腈粗品溶于THF中，并将该溶液于0℃用浓度为30%的氨水溶液处理。沸腾回流6小时后，生成2-氨基-5-甲基吡啶。

实施例9

将得自实施例7的氨亚甲基化的顺式-2-戊烯腈粗品于-10℃滴

加至HCl 气体的氯仿 / 冰乙酸饱和溶液中。通过用内标进行GC分析表明：生成了2- 氯- 5- 甲基吡啶，收率为48.7%(相对于三(二甲氨基) 甲烷) 。