

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

210 314 B

(21) A bejelentés száma: 878/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 03. 18.
(30) Elsőbbségi adatok:
495 174 1990. 03. 19. US
495 185 1990. 03. 19. US

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 213/133
C 07 D 213/83

(40) A közzététel napja: 1991. 10. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1995. 03. 28. SZKV 95/03

(72) Feltalálók:

Miller, William Harold, Glendale, Missouri (US)
Pulver, Mitchell Joel, St.Louis, Missouri (US)

(73) Szabadalmaz:

MONSANTO Co., St. Louis, Missouri (US)

(74) Képvisező:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54) **Eljárás 4-(1-4 szénatomos alkil)-2-(difluor-metil)-6-(trifluor-metil)-
3,5-piridin-dikarbonsav-di(1-4 szénatomos alkil)-észter előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás valamely 4-(1-4 szénatomos alkil)-2-(difluor-metil)-6-(trifluor-metil)-3,5-piridin-dikarbonsav-di(1-4 szénatomos alkil)-észter előállítására olyan dihidropiridin kiindulási anyagból, amely a fenti szubsztituenseket tartalmazza a 3-, 4-, 5- és 6-os helyzetekben, és egy trifluor-metil-szubsztituenssel rendelkezik a 2-es helyzetben.

A találmány szerint úgy járnak el, hogy a kiindulási anyagot legalább egy fél moláris mennyiségű 1,4-diaza-biciklo[2.2.2]oktánnal (DABCO) vagy katalitikus mennyiségű 1,4-diaza-biciklo[2.2.2]oktánnal (DABCO) vagy katalitikus mennyiségű 1,4-diaza-biciklo-[2.2.2]-oktánnal és további bázissal érintkeztetik.

A találmány tárgya eljárás valamely 4-(1-4 szénatomos alkil)-2-(difluor-metil)-6-(trifluor-metil)-3,5-piridin-dikarbonsav-di(1-4 szénatomos alkil)-észter előállítására olyan dihidropiridin kiindulási anyagból, amely a fenti szubsztituenseket tartalmazza a 3-, 4-, 5- és 6-os helyzetekben, és egy trifluor-metil-szubsztituenssel rendelkezik a 2-es helyzetben.

2,6-bisz(fluorozott metil)-piridin-dikarboxilátok és -piridin-dikarboxilátok előállítására szolgáló módszerek vannak leírva a 4 692 184. számú és a 4 618 679. számú USA-beli, valamint a 135 491. számú európai szabadalmi leírásokban. Ezek a vegyületek herbicid készítmények hatóanyagaiként használhatók.

A leírásban használt megnevezések és rövidítések a következő jelentésűek:

DABCO – 1,4-diaza-biciklo-[2.2.2]-oktán
 DBU – 1,8-diaza-biciklo-[5.4.0]-undec-7-én
 ETFAA – etil-4,4,4-trifluor-4-oxo-butanoát
 IVA – izovaleraldehid vagy 3-metil-butanal
 NMR – mágneses magrezonancia
 GLC – gáz-folyadék kromatográfia
 próba% – kívánt termékvegyület %-a

$$\% \text{-os hozam} = \frac{100 \times \text{kívánt vegyület móljai}}{\text{IVA kiindulási anyag kezdeti mólja}}$$

Megjegyzés: Ahol hozam mutatkozik egy eljárás paraméter változásának a hatására a tárgyalás folyamán, minden egyes olyan eljárásváltozót, amely nem mutat kifejezetten változást, állandónak tartunk.

Az I. reakcióvázlat szerint dimetil-2-(difluor-metil)-4-(2-metil-propil)-6-(trifluor-metil)-3,5-piridin-dikarboxilát előállítását úgy végzik, hogy etil-4,4,4-trifluor-3-oxo-butanoátot (etil-trifluor-acetoacetátot, vagy ETFAA-t) és izovaleraldehidet Hantzsch típusú katalizátor jelenlétében intramolekulárisan ciklikáznak, így helyettesített dihidroxi-piránt kapnak, amelyet ezt követően ammonidizálnak. A keletkező dihidroxi-piperidinek dehidratálása 1,4- és 3,4-dihidropiridin izomerek elegyét adja. A dihidropiridinek dehidrofluorozása valamely szerves bázis, így DBU vagy 2,6-lutidin alkalmazása közben jó kitermeléssel (80%-os összhozammal) piridin-dietilésztert ad. A 4 692 184 számú USA-beli szabadalmi leírás 14. és 16. példái a következőkben bemutatják a vonatkozó részt és szemléltetik a technika állását.

A 4 692 184 számú USA-beli szabadalmi leírás 14. példája

Dimetil-2-(difluor-metil)-6-(trifluor-metil)-4-izobutil-3,5-piridin-dikarboxilát előállítása

(A) Dehidrofluorozás DBU használatával

23,0 g (0,0591 mól) dihidropiridin, 12,2 g (0,077 mól) 96%-os tisztaságú DBU és 100 ml THF elegyét 3 napig visszafolytatás közben melegítjük és utána 250 ml 3 normál HCl-oldatba öntjük. Az olajos csapadékot 2x100 ml éterrel extraháljuk. Az éteres kivonatokat MgSO₄ felett szárítjuk és betöményítjük. Ily módon 14,4 g olajat kapunk, amely a kívánt terméket tartalmazza és savas termékeket foglal magában.

Az olajat éterben oldjuk és 100 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal extraháljuk. Az éteres réteget MgSO₄ felett szárítjuk és betöményítjük. Ily módon 8,9 g olajat kapunk, amely 71%-os tisztaságú kívánt termék.

A nátrium-hidrogénkarbonátos kivonatot tömény HCl-oldattal megsavanyítjuk, így olajat kapunk, amelyet éterrel extrahálunk. Az éteres réteget MgSO₄ felett szárítjuk és betöményítjük, így 4,8 g maradékot kapunk, amely monokarbonsavat és dikarbonsavat tartalmaz 9:1 arányban, amelyek a kívánt termékből származnak. Ezt a maradékot 3,0 g (0,0217 mól) káliumkarbonáttal, 20 ml metil-jodiddal és 50 ml acetonnal kezeljük. Az elegyet 42 óra hosszat visszafolytatás közben melegítjük és utána betöményítjük. A maradékot vízzel kezeljük és 2x100 ml éterrel extraháljuk. Az éteres réteget szárítjuk és betöményítjük. A maradékot golyóshűtő alkalmazása közben desztilláljuk 1 torr (0,13 kilopascal) nyomáson és 130 °C edényhőmérsékleten. Ily módon 5,1 g kívánt terméket kapunk 23,4%-os kitermeléssel a dihidropiridinből. A 71%-os előzőleg leírt, kívánt tiszta terméket HPLC-vel kromatografáljuk és az eluálást 3%-os etil-acetát/ciklohexán-eleggyel végezzük. Ily módon 0,79 g korábbi frakciót kapunk (retenció idő 7-8,5 perc), amely a metil-6-(difluor-metil)-4-(izobutil)-2-(trifluor-metil)-3-piridin-karboxilát. A második frakció további 6,4 g (29,4%) tiszta piridin terméket szolgáltat.

(b) Dehidrofluorozás tributil-amin használatával

38,9 g 80%-os tisztaságú dihidropiridint és 20,5 g tributil-amint 155 °C-on melegítünk 30 percig. A reakcióelegyet 30 °C-ra hűtjük és utána 100 ml toluóllal hígítjuk. A toluolos oldatot egymást követően mossuk 6 normál hidrogénklorid-oldattal, telített nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal és telített konyhasó-oldattal. Ily módon 36,4 g 73%-os tisztaságú terméket kapunk, amely 85%-os kitermelésnek felel meg. Ezt a reakciót kivitelezhetjük felesleges mennyiségű (10 egyenértéknyi) tributil-amin felhasználásával is és lényegében hasonló eredményekhez jutunk.

(c) Dehidrofluorozás toluolban tributil-amin felhasználásával

38,9 g 80%-os tisztaságú dihidropiridin, 20,4 g tributil-amin és 30 ml toluol elegyét 40 perc leforgás alatt felmelegítjük 115 °C-ra és 115 °C-on tartjuk 1 óra és 40 percig. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük és a (b) pontban megadott módon feldolgozzuk. Ily módon 36,3 g 76%-os tisztaságú terméket kapunk, amely 90%-os kitermelésnek felel meg.

(d) Dehidrofluorozás trietil-amin felhasználásával

11,8 g 80%-os tisztaságú dihidropiridin és 3,34 g trietil-amin elegyét 100 °C-on melegítjük 10 percig és utána 125 °C-on szintén 10 percig. A reakcióelegyet lehűtjük és a (b) pontban leírt módon feldolgozzuk. Ily módon 8,14 g 76%-os tisztaságú terméket kapunk, amely 63%-os kitermelésnek felel meg.

(e) Dehidrofluorozás 2,6-lutidin felhasználásával katalitikus mennyiségű DBU jelenlétében

5,0 g dihidropiridin és 2,13 g 2,6-lutidin elegyét 143 °C-on melegítjük 30 percig. Ezután két csepp

DBU-t adunk az elegyhez és az egészet további 1 óra hosszat melegítjük, majd lehűtjük és a (b) pontban ismertetett módon feldolgozzuk. Ily módon 4,24 g kívánt terméket kapunk. A reakciót kivitelezhetjük felesleges mennyiségű 2,6-lutidinben is katalitikus mennyiségű DBU felhasználása mellett oldószer nélkül vagy toluol oldószer jelenlétében és így hasonló eredményekhez jutunk.

A 4 692 184 számú USA-beli szabadalmi leírás 16. példája

Dietil-2-(difluor-metil)-4-izobutil-6-(trifluor-metil)-3,5-piridin-dikarboxilát előállítása

10,0 g (0,0240 mól) dietil-2,6-bisz-(trifluor-metil)-1,4-dihidro-4-izobutil-3,5-piridin-dikarboxilát, 3,65 g (0,0240 mol) DBU és 150 ml THF elegyét visszafolytatás közben melegítjük 18 óra hosszat és utána betöményítjük. A maradékot éterben felvesszük és hígított hidrogénklorid-oldattal mossuk, $MgSO_4$ felett szárítjuk és betöményítjük. A maradékot golyóshűtő alkalmazása mellett desztilláljuk 0,1 torr (0,01 kilopascal) nyomáson és így 4,80 g kívánt terméket kapunk 50%-os kitermeléssel.

Ahogy a fenti összehasonlító példában, az alábbiakban részletesen bemutatjuk a találmány szerinti eljárás jellegzetes piridin-dikarboxilát vegyület előállítására hivatkozva, amelyet a 4 692 184 számú USA-beli szabadalmi leírás 16. példájában leírt módon állítottunk elő. Annak érdekében, hogy javítsuk a kívánt piridin-dikarboxilát termék hozamát, a találmány szerinti eljárás során általában ugyanazokat a reakciólépéseket alkalmazzuk, mint az I. reakcióvázlaton megadottak.

A találmány szerinti eljárásnak megfelelően az I. reakcióvázlat szerinti eljárás végső lépését, az előző lépésben előállított dihidropiridinek dehidrofluorozását a végső piridin-dikarboxilát terméké DABCO-val történő kezeléssel végezzük, szemben a technika állása szerinti dehidrofluorozási lépéssel, amelynél DBU-t vagy 2,6-lutidint használnak szerves bázisként.

A találmány szerint úgy járunk el, hogy a kiindulási anyagot legalább egy fél moláris mennyiségű 1,4-diaza-biciklo[2.2.2]oktánnal (DABCO) vagy katalitikus mennyiségű 1,4-diaza-biciklo[2.2.2]oktánnal és további bázissal érintkeztetjük.

Ebben az eljárási lépésben DABCO-t használhatunk mind sztöchiometrikus, mind katalitikus mennyiségben. Mivel a DABCO difunkciós bázis, a sztöchiometrikus mennyiségű DABCO-t alkalmazó módszerrel legalább egy fél mól DABCO kerül felhasználásra egy mól kiindulási IVA-ra számítva. Előnyös azonban egy mól DABCO használata. A katalitikus mennyiségű DABCO-t alkalmazó módszerrel másrészt lényegében 0,01–0,50 mól, és előnyösen 0,05–0,20 mól DABCO használata szükséges egy mól dihidropiridinre vonatkoztatva (például 1 mól eredeti IVA-ra) olyan mennyiségű további bázissal együtt, amely elegendő ahhoz, hogy végrehajtható legyen lényegében a teljes mérvű dehidrofluorozás. Az a további bázis, amelyet alkalmazunk annál az eljárásnál, amelyben DABCO-t használunk katalizátorként, a K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $Ca(OH)_2$, tri-

etil-amin és a tributil-amin közül kerül ki. Katalitikus mennyiségű DABCO használata így lényegében gazdasági előnyt jelent az eljárás használata esetén.

Bármelyik dehidrofluorozási módszert használjuk is, a követelmény az, hogy bizonyos mennyiségű víz legyen jelen az eljárásnál, amely oldószerként szolgál a sók (így például a DABCO hidrogénfluorid-sója és/vagy a további bázis) számára, amelyek képződhetnek az eljárás folyamán.

Bármelyik jellegzetes dehidrofluorozási módot használjuk is, kívánatos az, hogy az eljárási lépést valamely közömbös, protonmentes oldószerben hajtsuk végre. Ilyen oldószernek például a benzol, toluol, xilolok, ciklohexán, monoklór-benzol, butironitril és hasonló oldószernek lehetnek. Ezen túlmenően, jóllehet az eljárás folyamán alkalmazott hőmérséklet nem különösebben kritikus, de előnyös az 50 °C-tól 120 °C-ig, különösen pedig 60 °C-tól 80 °C-ig terjedő hőmérséklettartományban dolgozni.

Abban az esetben, ha a sztöchiometrikus DABCO dehidrofluorozási módszert választjuk, akkor a 2. lépésből származó toluolos oldatot szintén erőteljesen keverjük nitrogéngáz bevezetése útján annak érdekében, hogy a lehető legkisebbre csökkentsük az oxidációs melléktermékek képződését. A DABCO-t vizes oldatban, előnyösen 0,50 mólnál nagyobb arányban tartalmazó telített vagy közel telített oldatban, és amely főként mintegy 1 mólt tartalmaz 1 mól elméleti dihidropiridinre számítva, hasonló módon keverünk nitrogéngázzal, és a két oldatot egyesítjük. A következő példa a találmány szerinti eljárás közelebbi bemutatására szolgál.

1. példa

Egy 3 literes lombikba beviszünk 502 g (1,2 mól) dietil-1,4-dihidro-2,6-bisz(trifluor-metil)-4-(2-metil-propil)-3,5-piridin-dikarboxilátot 600 g toluolban oldva. Az oldatot ezután 30 percig keverjük a felszíne alá vezetett N_2 gázzal, ezt követően pedig 146 g (1,3 mól) DABCO-t és 219 g H_2O -t adunk hozzá vizes oldatként. A reakcióelegyet 75–80 °C-on melegítjük 4,75 óra hosszat és a reakció befejeződését GC-vel mutatjuk ki. A reakció lejátszódása után az elegyet 50 °C-ra hűtjük és a vizes fázist elkülönítjük. A toluolos oldatot 130 g 15 t%-os konyhasó-oldattal mossuk és a vizes fázis pH-ját 4-5 értékre állítjuk be kis mennyiségű tömény kénsavval. A vizes fázist ezután eltávolítjuk és a visszamaradó toluolos fázis tartalmazza a kívánt terméket. A reakcióelegy egy próbája azt mutatja, hogy 454 g (95%) dietil-2-difluor-metil-4-(2-metil-propil)-6-trifluor-metil-3,5-piridin-dikarboxilátot tartalmaz.

A fenti kísérleti módszer eljárást képviselt DABCO-nak a dehidrofluorozási reakcióban való felhasználásra. További példák esetében különböző mennyiségű bázist és oldószeret alkalmaztunk és a reakciókat különböző hőmérsékleten végeztük. Valamennyi anyagot a dihidropiridin kiindulási anyag mennyiségére számítva adagoltuk. A kapott eredményeket az alábbi táblázatban foglaljuk össze.

Táblázat

Példa száma	DABCO (mól)	Oldószer	Hőmérséklet (°C)	Idő (óra)	Hozam (%)
2.	1,1	toluol	90	2	100
3.	1,1	toluol	70	6	95
4.	1,1	toluol	50	7	93
5.	1,5	metilciklohexán	70	3	83
6.	1,5	CCl ₄	70	3	73
7.	1,25	toluol/víz-elegy	70	2	86
8.	1,0	toluol/víz-elegy	90	3	86
9.	0,6	toluol/víz-elegy	80	3	85
10.	0,013	toluol	85	4	61

Jóllehet a találmány szerinti eljárást specifikusan egy jellegzetes piridin-dikarboxilát terméken mutatuk be, de az eljárás egyaránt alkalmazható más ilyen piridin-vegyületek előállítására is. Az aldehid kiindulási anyag megválasztása természetesen meghatározza a végső piridin termék 4-es helyzetében lévő helyettesítést. Hasonlóan magától értetődik, hogy a rövidszénláncú alkil-trifluor-acetoacetátésztertől különböző etilészter is hasonlóan jól használható. A találmány oltalmi köre az igénypontokban megadott mértékben terjed ki.

A leírásban, a példákban és az igénypontokban a részek, a százalék és az arányok tömegekre vonatkoznak, amennyiben másként nincsenek megadva.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás valamely 4-(1-4 szénatomos alkil)-2-(difluor-metil)-6-(trifluor-metil)-3,5-piridin-dikarbonsav-di(1-4 szénatomos alkil)-észter előállítására olyan dihidropiridin kiindulási anyagból, amely a fenti szubsztituenseket tartalmazza a 3-, 4-, 5- és 6-os hely-

zetekben, és egy trifluor-metil-szubsztituenssel rendelkezik a 2-es helyzetben, *azzal jellemezve*, hogy a kiindulási anyagot legalább egy fél moláris mennyiségű 1,4-diaza-biciklo[2.2.2]oktánnal (DABCO) vagy katalitikus mennyiségű 1,4-diaza-biciklo[2.2.2]oktánnal és további bázissal érintkeztetjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a DABCO a dihidropiridin kiindulási anyag 1,0-szeres moláris mennyiségét teszi ki.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az alkalmazott katalitikus mennyiségű DABCO a dihidropiridin kiindulási anyagnak 0,01 mól és legfeljebb 0,50 mól közötti mennyiségét teszi ki.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a DABCO vizes oldat formájában van jelen.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az eljárást közömbös, protonmentes oldószerben hajtjuk végre.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy protonmentes oldószerként benzolt, toluolt, xilolokat, ciklohexánt, monoklór-benzolt, metil-ciklohexánt vagy butironitrilt alkalmazunk.

7. A 4. vagy 5. igénypont szerinti eljárással, *azzal jellemezve*, hogy az eljárást lényegében nitrogén atmoszférában hajtjuk végre.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a 2-(difluor-metil)-6-(trifluor-metil)-4-(2-metil-propil)-3,5-piridin-dikarbonsav-dimetil-észtert vagy -dietil-észtert állítjuk elő.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az alkalmazott DABCO mennyisége a dihidropiridin kiindulási anyagnak 1,0-szeres moláris mennyiségét alkotja.

10. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a DABCO vizes oldat formájában van jelen.

11. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az eljárást közömbös, protonmentes oldószerben hajtjuk végre.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy protonmentes oldószerként benzolt toluolt, xilolokat, metil-ciklohexánt, monoklór-benzolt, metil-ciklohexánt vagy butironitrilt alkalmazunk.

13. A 11. vagy 12. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az eljárást lényegében nitrogén atmoszférában hajtjuk végre.

I. reakcióvázlat

