

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D213/803



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 91103903.1

[45]授权公告日 1998 年 5 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 1038507C

[22]申请日 91.6.5 [24]颁证日 98.4.9

[21]申请号 91103903.1

[30]优先权

[32]90.6.15 [33]US[31]07 / 538,861

[73]专利权人 美国氰胺公司

地址 美国康涅狄格州

[72]发明人 艾伯特·安东尼·塞瓦斯科

乔治·阿内罗·基亚雷罗

威廉·弗雷德里克·里克尔

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 张恒康

审查员 43 19

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图页数 0 页

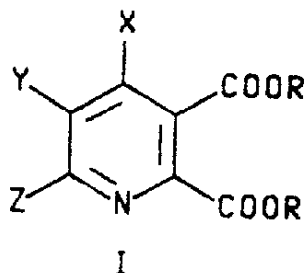
[54]发明名称 由氯代马来酸二烷基酯制备-2,3-吡啶二羧酸酯的方法

[57]摘要

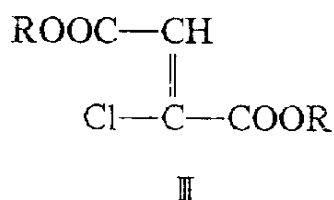
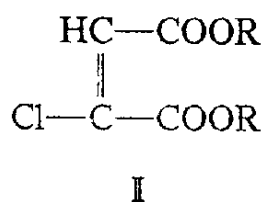
提供一种通过将氯化马来酸二烷基酯或氯化富马酸二烷基酯或其混合物与一种铵盐在可有可无氨和适当取代的 α , β -不饱和醛或酮存在下反应制备吡啶二羧酸二烷基酯的方法。

权 利 要 求 书

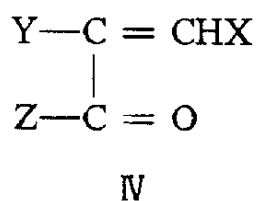
1. 一种制备以结构式 I 为特征的化合物的方法,



其中 R 为 C_1-C_6 的烷基; X 和 Z 分别是氢, 卤素, C_1-C_4 的烷基, C_1-C_4 的烷氧基或 C_2-C_5 的烯基; Y 是氢, 卤素, 被也可不被 1 到 3 个卤素、羟基、 C_1-C_4 的烷氧基或 C_1-C_4 的烷硫基取代的 C_1-C_6 的烷基, C_1-C_4 的烷氧羰基, 氨基羰基, 苯硫基, 取代苯硫基, 苯氧基, 取代苯氧基, 苯基或取代苯基, 其特征在于包括具有结构式 II 或结构式 III 的化合物或其混合物,



其中 R 是 C_1-C_6 的烷基, 与铵盐在溶剂存在下, 在可有可无氨存在下, 反应形成一中间体, 该中间体与具有结构式 IV 的 α, β -不饱和醛或酮,



其中 X、Y 和 Z 如前所述, 在酸存在下反应形成具有结构式 I 的吡啶二羧酸酯化合物。

2. 如权利要求 1 所述的制备具有结构式 I 的吡啶二羧酸酯化合物的方法, 其特征在于 X 和 Z 是氢, Y 是氢, 卤素, 或被或不被 1—3 个卤素、 $C_1—C_4$ 的烷氧基或 $C_1—C_4$ 的烷硫基取代的 $C_1—C_4$ 的烷基。

3. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于溶剂是一种极性溶剂, 酸是乙酸, 以及中间体是在 45°C 或更高温度下形成的。

4. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于具有结构式 I 的吡啶二羧酸酯化合物是在 45°C 或更高温度下形成的。

5. 如权利要求 2 所述的方法, 其特征在于, 制得的具有结构式 I 的化合物是选自由下列组成的一组物质, 吡啶-2,3-二羧酸二烷基酯, 5-甲基-2,3-吡啶二羧酸二烷基酯, 5-乙基-2,3-吡啶二羧酸二烷基酯, 5-(甲氧基甲基)-2,3-吡啶二羧酸二烷基酯和 5-(氯代甲基)-2,3-吡啶二羧酸二烷基酯。

6. 如权利要求 5 所述的方法, 其特征在于, 制得的具有结构式 I 的化合物是选自由下列组成的一组物质, 吡啶-2,3-二羧酸二乙酯, 5-甲基-2,3-吡啶二羧酸二乙酯, 5-乙基-2,3-吡啶二羧酸二乙酯, 5-(甲氧基甲基)-2,3-吡啶二羧酸二乙酯和 5-(氯代甲基)-2,3-吡啶二羧酸二乙酯。

说明书

由氯代马来酸二烷基酯

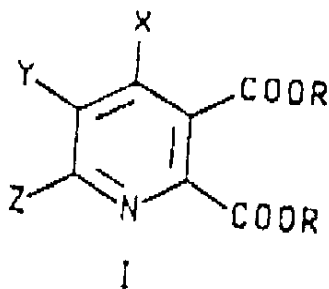
制备-2,3-吡啶二羧酸酯的方法

本发明涉及一种新的制备 2, 3-吡啶二羧酸酯的方法。

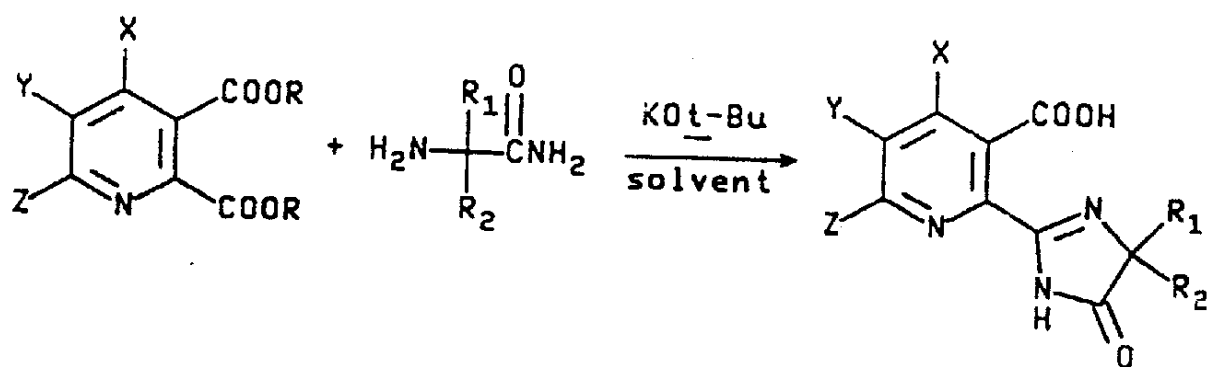
吡啶-2, 3-二羧酸酯是制造具有高效除草作用的 2-(2-咪唑啉-2-基) 烟酸、酯或盐的有用的中间体。欧洲专利 EP0299362 中揭示了一种制备吡啶-2, 3-二羧酸化合物的方法, 其中的原料氨基二酯 (A) 必须由具有结构式 I 的氯二酯前体以独立的合成步骤获得, 或由具有结构式 II 的二氯二酯以两步合成步骤获得。因此, 为了制备所需的吡啶二酯产物, 必需要有一步或两步附加的合成步骤, 而且所使用的原料氨基二酯的成本较高。

本发明的目的是提供一种用氯代马来酸二烷基酯或氯代富马酸二烷基酯或其混合物, 一种铵盐, 在可有可无氨和适当取代的 α , β -不饱和醛或酮存在下制备取代或无取代-2, 3-吡啶二羧酸酯的方法。

在此描述的本发明涉及一种新颖的制备具有结构式 I 的取代或无取代-2, 3-吡啶二羧酸酯的方法,



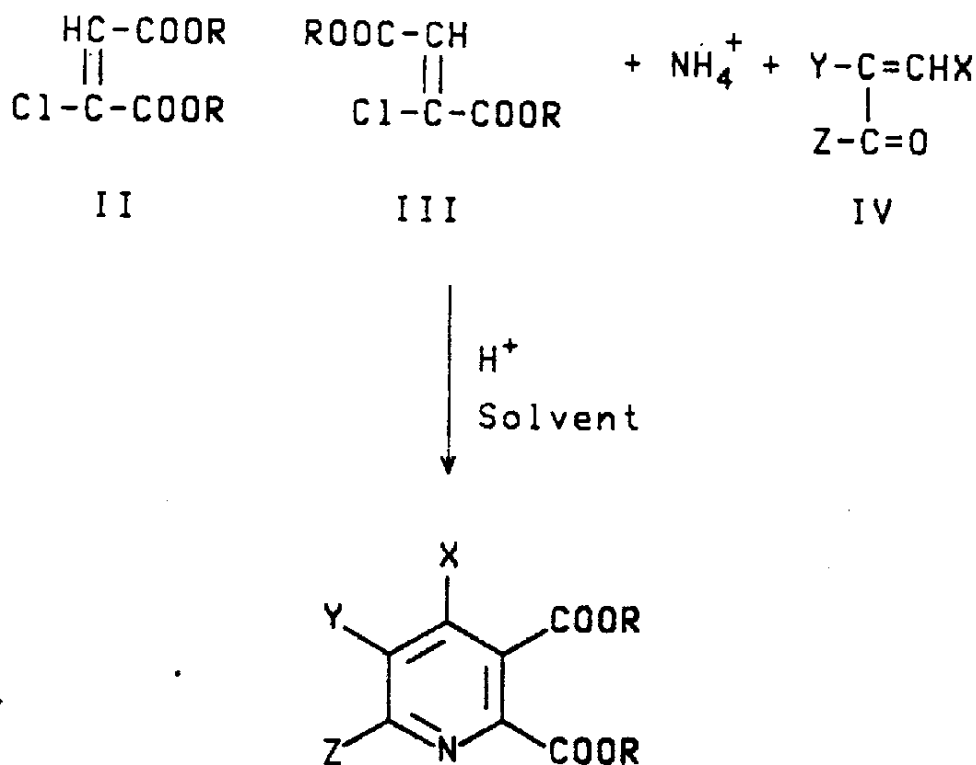
其中, R 为 C_1-C_6 的烷基; X 和 Z 分别是 H, 卤素, C_1-C_4 的烷基 C_1-C_4 的烷氧基或 C_2-C_5 的烯基; Y 是 H, 卤素, 被也可不被 1 到 3 个卤素、羟基、 C_1-C_4 的烷氧基或 C_1-C_4 的烷硫基取代的 C_1-C_6 的烷基, C_1-C_4 的烷氧基羰基, 氨基羰基, 苯基, 取代苯基, 苯氧基, 取代苯氧基, 苯硫基或取代苯硫基。具有结构式 I 的化合物是有用的制备有除草作用的 2-(2-咪唑啉-2-基) 烟酸酯的中间体。制备所述除草性烟酸酯的方法在美国专利 4, 758, 667 号中有所描述, 如下所示,



其中, R_1 是 H 或 C_1-C_4 的烷基; R_2 是 H, 卤素, C_1-C_4 的烷基, C_3-C_6 的环烷基或者 R_1 和 R_2 在一起成为一可有可无甲基取代的 C_3-C_6 的环烷基, X、Y 和 Z 与结构式 I 中的相同。

现已发现具有结构式 I 的吡啶-2,3-二羧酸酯能高效且实际地由具有结构式 I 的氯代马来酸酯或具有结构式 II 的氯代富马酸酯或其混合物, 其中 R 为 C_1-C_6 的烷基, 通过将氯代马来酸酯或氯代富马酸酯与至少等摩尔数的铵盐, 如乙酸铵, 可有可无氨存在, 在合适的溶剂, 如 C_1-C_4 的烷基醇中反应形成烯胺中间体, 所述中间体与至少等摩尔数的具有结构式 IV 的 α, β -不饱和醛或酮, 其中 X、Y 和 Z 同对结构式 I 的描述相同, 在酸, 如乙酸存在下反应制备。过程如流程 I 所示。

流程 I



能在本发明的方法中使用的铵盐包括乙酸铵，丙酸铵，硫酸铵，碳酸铵，碳酸氢铵，氨基甲酸铵，氨基磺酸铵等等。

在本发明的实施例中，可以使用极性溶剂，如醇，腈如乙腈，羧酸酰胺如 N,N- 二甲基甲酰胺，N-甲基吡咯烷酮，亚砷如二甲基亚砷，砷等等。

可用于本发明的方法中的具有结构式 IV 的 α , β -不饱和醛或酮是丙烯醛，异丁烯醛，2-乙基丙烯醛，巴豆醛，甲基乙烯基酮， α -正-丁基丙烯醛，4-甲基-2-己醛， α -甲氧基异丁烯醛， α -氯代异丁烯醛， α -三氟代异丁烯醛，肉桂醛， α -乙氧基丙烯醛， α -甲醛丙烯酸甲酯， α -(2-腈乙基)丙烯醛等等。

在本发明的另一实施例中，反应混合物包括前面形成的中间体和具有结构式 IV 的 α , β -不饱和醛或酮，可用脱氢催化剂处理，诸如这方面常规用的催化剂，包括铂，钨，钨，钨，钨，铁，铜，镍，钴，

铈等金属或其化合物。脱氢催化剂通常是以具有脱氢作用的金属或其化合物沉积在合适的载体上，如氧化铝，碳，粘土，沸石，氧化铬，氧化铈等等。

这样，具有 4,5 和 6 位取代的吡啶-2,3- 二羧酸酯可以方便地通过在适当的溶剂中掺合具有结构式 II 的氯代马来酸二烷基酯或具有结构式 III 的氯代富马酸二烷基酯与至少等摩尔数的铵盐，可有可无在适当溶剂中的无水氨存在下反应，可也可不加热该反应混合物直到反应基本完全，可也可不过滤该反应混合物，向滤液或未过滤的反应混合物中加入酸，如无机酸，硫酸，磷酸，有机酸如甲酸，乙酸或丙酸等等，使 pH 值至少为 4，用至少等摩尔数具有结构式 IV 的 α , β -不饱和醛或酮处理，可有可无脱氢催化剂存在下，将所得反应混合物加热或不加热直到期望的具有结构式 I 的吡啶二羧酸酯形成完全。反应产物可用标准纯化技术分离，如分馏，重结晶，萃取，液相色谱等等。

烯胺第二中间体和具有结构式 I 的吡啶二羧酸酯的形成速率依赖于温度，即通过加热反应混合物到 45°C 或更高温度，可以有效地缩短反应时间。

为了便于进一步理解本发明，提供下面例子主要是为了说明本发明的某些更具体的细节，本发明并不被视为受其所限。术语 ^1H NMR 和 IR 分别表示质子核磁共振和红外。除非另外说明，所有的量均以重量计。

实例 1

在氨和乙酸铵存在下由氯代马来酸二乙酯制备 5- 乙基-2,3- 吡啶二羧酸二乙酯。

用无水氨(1.0g, 0.06ml) 处理在乙醇中的氯代马来酸二乙酯(4.10g, 0.02mol)和乙酸铵(1.54g, 0.02mol)的混合物，在室温下搅拌 16 小时，在 70°C，在 16 小时内分两批将 10ml 乙酸和 2- 乙基

丙烯醛(5.04g, 0.06mol)加入, 真空浓缩得油状残留物。将该残留物溶于甲苯, 过滤, 滤液在真空中蒸干得油状物。将所得油状物真空蒸馏得标题产物为褐色油状, 沸点 151—152 °C (2mmHg)。

实例 2

在乙酸铵存在下由氯代马来酸二乙酯制备 5- 乙基-2,3- 吡啶二羧酸二乙酯的方法。

在 70°C 加热乙酸铵 4.62g (0.06mol) 和氯代马来酸二乙酯(4.10g, 0.02mol) 在乙醇中的混合物共 48 小时, 过滤并用乙醇洗涤滤块。在合并的滤液中, 在 70°C 分两批将 10ml 乙酸和 2- 乙基丙烯醛(4.62g, 0.06 mol)加入, 在 70°C 加热一共 6 小时, 在真空中浓缩得油状残留物。这样得到的油状物经真空蒸馏得标题产物为褐色油状, 沸点 151—152 °C (2mmHg)。

实例 3

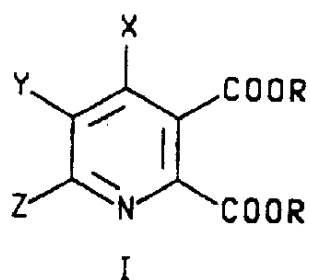
由氯代富马酸二乙酯制备 5- 乙基-2,3- 吡啶二羧酸二乙酯

搅拌着的乙酸铵(7.0g, 0.9mol), 无水氨(0.2g, 0.012mol) 和 7:1 混合的氯代富马酸二乙酯和氯代马来酸二乙酯的混合物在乙醇中的溶液在 70°C 加热 12 小时, 冷却到 25°C 并过滤。用乙醇洗涤滤块, 真空浓缩合并的滤液。用乙酸和 2- 乙基丙烯醛(5.0g, 0.06mol) 处理这样得到的浓缩过的反应混合物, 在 70°C 加热搅拌 6 小时, 真空浓缩得油状残留物。所得残留物溶于二氯甲烷, 水洗并分馏得标题产物为褐色油状物, 沸点 151—152 °C (2mmHg)。

实例 4

由氯代马来酸二烷基酯制备取代-2,3- 吡啶二羧酸二烷基酯

用与实例 1 基本相同的步骤, 换用适当的 α , β -不饱和醛, 得下列化合物, 并用 ^1H NMR 和 IR 光谱分析法鉴定。

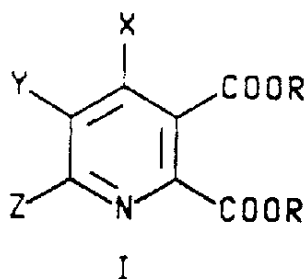


<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>	<u>R</u>
H	CH ₃	H	C ₂ H ₅
H	CH ₂ OCH ₃	H	C ₂ H ₅
H	CH ₂ Cl	H	C ₂ H ₅
H	H	H	C ₂ H ₅

实例 5

由氯代富马酸二烷基酯制备取代-2,3-吡啶二羧酸二烷基酯

用与实例 3 基本相同的步骤, 换用适当的 α , β -不饱和醛, 得下列化合物,



<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>	<u>R</u>
H	CH ₃	H	C ₂ H ₅
H	CH ₂ OCH ₃	H	C ₂ H ₅
H	CH ₂ Cl	H	C ₂ H ₅
H	H	H	C ₂ H ₅

上述化合物是用 ^1H NMR 和 IR 光谱分析法鉴定的。