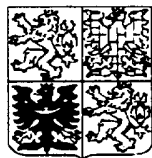


(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1832-91**

(22) Přihlášeno: **14. 06. 91**

(30) Právo přednosti:
15. 06. 90 US 90/538861

(40) Zveřejněno: **15. 01. 92**
(Věstník č. 1/92)

(47) Uděleno: **10. 09. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **12. 11. 97**
(Věstník č. 11/97)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 213/803

(73) Majitel patentu:

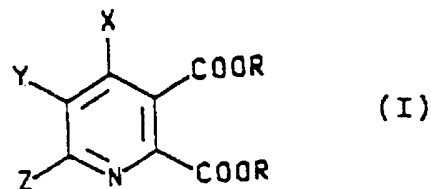
American Cyanamid Company, Wayne, NJ,
US;

(72) Původce vynálezu:

Cevasco Albert Anthony, Belle Mead, NJ, US;
Chiarello George Anello, Yardville, NJ, US;
Rieker William Frederick, Plainsboro, NJ,
US;

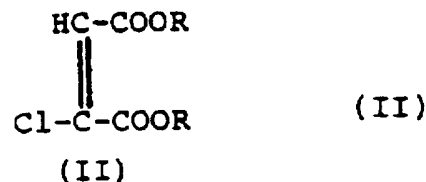
(74) Zástupce:

Čermák Karel dr. advokát, Národní 32,
Praha 1, 11000;



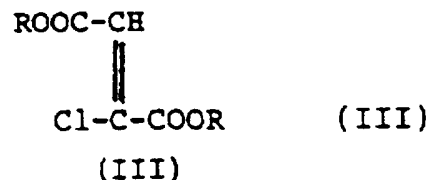
(54) Název vynálezu:

**Způsob přípravy substituovaných a
nesubstituovaných 2,3-pyridinkarboxylátů**



(57) Anotace:

Předmětem řešení je způsob přípravy popřípadě substituovaných pyridin-2,3- dikarboxylátů obecného vzorce I, kde R je alkyl s 1 až 6 C, X a Z je vždy H a Y je H nebo alkyl s 1 až 6 C, popřípadě substituovaný alkoxylenem s 1 až 4 C nebo halogenem, při němž se sloučenina obecného vzorce II nebo III nebo jejich směs, kde R je alkyl s 1 až 6 C, nechá reagovat s amonnou solí v rozpouštědle a popřípadě za přítomnosti amoniaku a vzniklý meziprodukt se nechá reagovat s alfa, beta - nenasyceným aldehydem nebo ketonem obecného vzorce IV a kyselinou. Výše uvedené sloučeniny jsou užitečnými meziprodukty při přípravě vysoce herbicidně účinných 2-(2-imidazolín-2-yl)nikotinových kyselin, jejich esterů a solí.



Způsob přípravy substituovaných a nesubstituovaných 2,3-pyridindikarboxylátůOblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy substituovaných a nesubstituovaných 2,3-pyridindikarboxylátů. Pyridin-2,3-dikarboxyláty jsou užitečnými meziprodukty při přípravě vysoce herbicidně účinných 2-(2-imidazolin-2-yl)nikotinových kyselin, jejich esterů a solí.

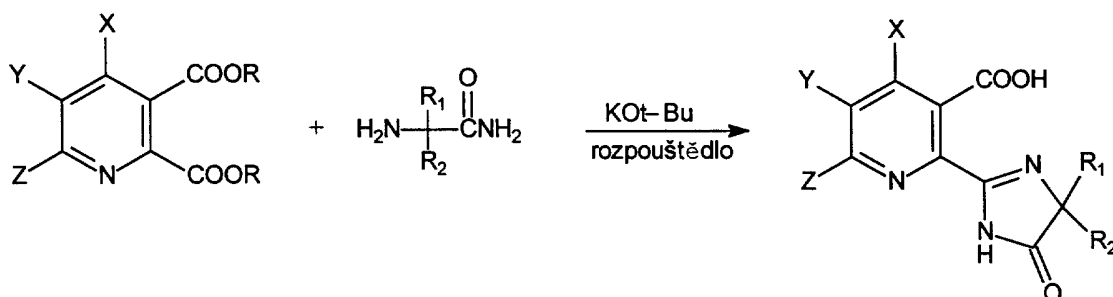
Dosavadní stav techniky

V EP 274 379 je popsána chloro-doxová cesta, vedoucí k substituovaným esterům pyridindikarboxylové kyseliny. Syntéza chloro-doxu vyžaduje používání výchozích látek na bázi esterů kyseliny šťavelové, které jsou na trhu jen omezeně dostupné a které jsou nákladné. Naproti tomu výchozí látky podle vynálezu jsou snadno dostupné z obchodně dostupného a laciného maleinanhydridu.

V US patentu č. 4 460 776 je popsán způsob výroby diesterů 6-substituované 2,3-pyridindikarboxylové kyseliny reakcí acetylenického ketonu s aminomaleátem nebo aminofumarátem za přítomnosti polárního rozpouštědla.

Žádný z citovaných pramenů nepředuveřejňuje způsob, který je předmětem tohoto vynálezu.

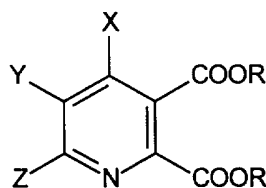
Způsoby přípravy herbicidně účinných nikotinátů jsou například známy z US patentu č. 4 758 667. Reakce probíhá podle následujícího schématu



kde R_1 představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R_2 představuje atom vodíku, halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo R_1 a R_2 mohou dohromady představovat cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována methylskupinou, a X, Y a Z mají význam, vysvětlený u dále uvedeného vzorce I.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob přípravy substituovaných a nesubstituovaných pyridin-2,3-dikarboxylátů obecného vzorce I



(I),

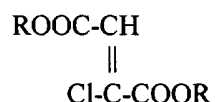
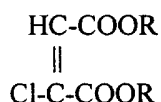
kde

R představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

5 X a Z představují atomy vodíku, a

Y představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu, jehož podstata spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce II nebo III nebo jejich směs

10



15

(II)

(III)

kde R představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nechá reagovat s amonnou solí v přítomnosti rozpouštědla, zvoleného ze souboru, zahrnujícího alkoholy, nitrily, amidy karboxylových kyselin, sulfoxidy a sulfony, popřípadě v přítomnosti amoniaku za vzniku meziproduktu, tento meziprodukt se nechá reagovat s alfa, beta-nenasyceným aldehydem nebo ketonem obecného vzorce IV

20



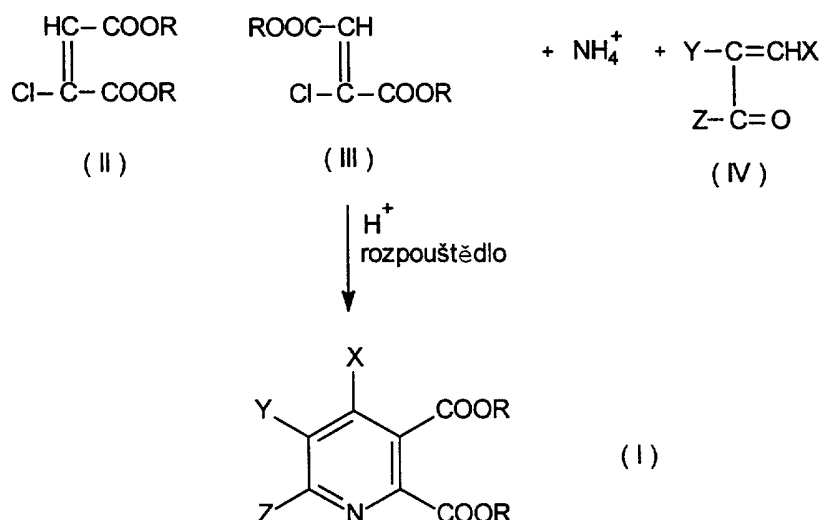
25

kde X, Y a Z mají shora uvedený význam, za přítomnosti kyseliny, zvolené ze souboru, zahrnujícího minerální kyseliny, jako je kyselina sírová a kyselina fosforečná, kyselinu mravenčí, kyselinu propionovu a kyselinu octovou, za vzniku pyridindikarboxylátové sloučeniny obecného vzorce I.

30

Pyridin-2,3-dikarboxyláty obecného vzorce I je tedy možno podle vynálezu účinně a efektivně připravovat z chlormaleátů obecného vzorce II nebo chlorfumarátů obecného vzorce III nebo jejich směsí, kde R představuje alkylskupinu s 1 až atomy uhlíku, reakcí s alespoň jedním molárním ekvivalentem amonné soli, jako octanu amonného, popřípadě v přítomnosti uhlíku. Vzniklý enaminový meziprodukt se nechá reagovat s alespoň jedním molárním ekvivalentem alfa, beta-nenasyceného aldehydu nebo ketonu obecného vzorce IV, kde X, Y a Z mají význam uvedený u obecného vzorce I, v přítomnosti kyseliny, jako kyseliny octové. Způsob je znázorněn v následujícím reakčním schématu.

35



Z amonných solí, kterých je možno použít při způsobu podle vynálezu, je možno uvést octan amonný, propionan amonný, síran amonný, uhličitán amonný, hydrogenuhlíčitán amonný, karbaminan amonný, amidosulfonan amonný apod.

Při jednom provedení vynálezu se může používat polárního rozpouštědla, jako alkoholu, nitrilu, jako je acetonitril, amidu karboxylové kyseliny, jako je N,N-dimethylformamid a N-methylpyrrolidon, sulfoxidu, jako je dimethylsulfoxid, sulfonu apod.

Z alfa, beta-nenasycených aldehydů nebo ketonů obecného vzorce IV, kterých je možno použít při způsobu podle vynálezu, je možno uvést alkrolein, methakrolein, ethakrolein, krotonaldehyd, methylvinylketon, alfa-n-butylakrolein, 4-methyl-2-hexanal, alfa-methoxymethakrolein, alfa-chlormethakrolein, alfa-trifluormethakrolein, aldehyd kyseliny skořicové, alfa-ethoxyakrolein, methyl alfa-formylakrylát, alfa-(2-kyanoethyl) akrolein apod.

Podle dalšího provedení vynálezu se na reakční směs, obsahující shora uvedený meziprodukt a alfa, beta-nenasycený aldehyd nebo keton obecného vzorce IV, může působit dehydrogenačním katalyzátorem, jako je katalyzátor, obvykle používaný v tomto oboru, kterým může být kov nebo sloučeniny kovu ze souboru, zahrnujícího platinu, palladium, ruthenium, iridium, nikl, železo, měď, antimon, kobalt, rhodium apod. Dehydrogenačního katalyzátoru se obvykle používá ve formě kovu nebo sloučeniny, nanesené na vhodném nosiči, jako je oxid hlinitý, uhlík, jíl, zeolity, oxid chromitý, oxid zirkoničitý apod.

Při přípravě pyridin-2,3-dikarboxylátů, které obsahují substituenty v polohách 4, 5 a 6, se může účelně postupovat tak, že se dialkylchlormaleát obecného vzorce II nebo dialkylchlorfumarát obecného vzorce III smíchá s alespoň jedním molárním ekvivalentem amonné soli, popřípadě v přítomnosti bezvodého amoniaku, ve vhodném rozpouštědle, načež se reakční směs popřípadě zahřívá, až je reakce v podstatě skončena. Potom se reakční směs popřípadě přefiltruje a k filtrátu nebo k nepřefiltrované reakční směsi se přidá kyselina, jako například minerální kyselina, jako kyselina sírová, kyselina fosforečná, organická kyselina, jako kyselina mravenčí, kyselina octová nebo kyselina propionová apod., aby se hodnota pH upravila alespoň asi na 4, a alespoň jeden molární ekvivalent alfa, beta-nenasyceného aldehydu nebo ketonu obecného vzorce IV, popřípadě v přítomnosti dehydrogenačního katalyzátoru. Výsledná reakční směs se popřípadě zahřívá, dokud není tvorba požadovaného pyridinkarboxylátu obecného vzorce I ukončena. Reakční produkt se může izolovat standardními čisticími technikami, jako například

frakční destilací, překrystalováním, extrakcí, kapalinovou chromatografií apod.

Rychlost tvorby enamínového meziprojektu a pyridindikarboxylátu obecného vzorce I je závislá na teplotě a je tedy možno reakční dobu účinně zkrátit zahříváním reakční směsi na teplotu asi 5 45 °C nebo vyšší.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují. Pod označením ¹HNMR se rozumí protonová nukleární magnetická rezonance a pod označením IČ se rozumí infračervená 10 spektroskopie. Pokud není uvedeno jinak, rozumějí se pod všemi díly díly hmotnostní.

Příklady provedení

15

Příklad 1

Příprava diethyl 5-ethyl-2,3-pyridindikarboxylátu z diethylchlormaleátu v přítomnosti amoniaku a octanu amonného

20

Směs diethylchlormaleátu (4,10 g, 0,02 M) a octanu amonného (1,54 g, 0,02 M) v ethanolu se nechá reagovat s bezvodým amoniakem (1,0 g, 0,06 M) za míchání při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Potom se přidá 10 ml kyseliny octové a 2-ethakroleinu (5,04 g, 0,06 M) ve dvou dávkách, v průběhu 16 hodin při teplotě 70 °C a výsledná směs se za vakua zkoncentruje na 25 olejovitý zbytek. Zbytek se vyjme do toluenu, přefiltruje a filtrát se odpaří za vakua do sucha na olejovitý zbytek. Výsledný olej se předestiluje za vakua, přičemž se získá titulní sloučenina ve formě hnědého oleje o teplotě varu 151 až 152 °C/267 Pa.

30

Příklad 2

Příprava diethyl 5-ethyl-2,3-pyridindikarboxylátu z diethylchlormaleátu v přítomnosti octanu amonného

35

Směs 4,62 g (0,06 M) octanu amonného a diethylchlormaleátu (4,10 g, 0,02 mol) v ethanolu se zahřívá na 70 °C po dobu 48 hodin. Potom se směs přefiltruje a filtrační koláč se promyje ethanolem. Ke spojeným filtrátům se přidá 10 ml kyseliny octové a 2-ethakroleinu (4,62 g, 0,06 mol) ve dvou dávkách. Směs se zahřívá 6 hodin na 70 °C a potom se zkoncentruje za vakua na olejovitý zbytek. Takto získaný olejovitý zbytek se za vakua předestiluje, přičemž se získá titulní 40 sloučenina ve formě nahnědlého oleje o teplotě varu 151 až 152 °C/267 Pa.

Příklad 3

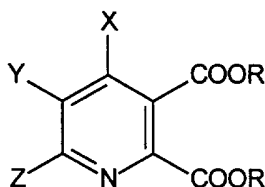
45 Příprava diethyl 5-ethyl-2,3-pyridindikarboxylátu z diethylchlorfumarátu.

Směs octanu amonného (7,0 g, 0,09 mol), bezvodého amoniaku (0,2 g, 0,012 mol) a 7 : 1 směsi diethylchlorfumarátu a diethylchlormaleátu v ethanolu se za míchání zahřívá na 70 °C po dobu 12 hodin. Potom se směs ochladí na 25 °C a přefiltruje. Filtrační koláč se promyje ethanolem 50 a spojené filtráty se za vakua zkoncentrují. Takto získaná koncentrovaná reakční směs se nechá reagovat s kyselinou octovou a 2-ethakroleinem (5,0 g, 0,06 mol) směs se zahřívá za míchání na 70 °C po dobu 6 hodin a potom se za vakua zkoncentruje na olejovitý zbytek. Výsledný zbytek se extrahuje do methylenchloridu a extrakt se promyje vodou. Frakční destilací se získá titulní sloučenina ve formě nahnědlého oleje o teplotě varu 151 až 152 °C/267 Pa.

Příklad 4

Příprava dialkylsubstituovaného 2,3-pyridindikarboxylátu z dialkylchlormaleátu.

- 5 Jestliže se postupuje stejným způsobem jako v příkladu 1 a použije se vhodného alfa, beta-nenasyceného aldehydu, získají se následující sloučeniny, které se identifikují $^1\text{HNMR}$ a IČ spektrální analýzou.



<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

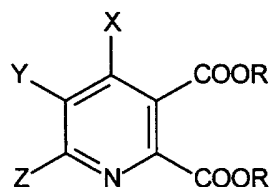
10

Příklad 5

Příprava dialkylsubstituovaného 2,3-pyridindikarboxylátu z dialkylchlorfumarátu

15

Jestliže se postupuje stejným způsobem jako v příkladu 3 a použije se vhodného alfa, beta-nenasyceného aldehydu, získají se následující sloučeniny



<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

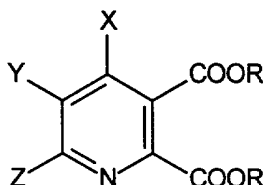
20

Shora uvedené sloučeniny se identifikují $^1\text{HNMR}$ a IČ spektrální analýzou.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Způsob přípravy substituovaných a nesubstituovaných pyridin-2,3-dikarboxylátů obecného vzorce I



(I),

10 kde

R představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

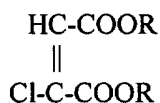
X a Z představují atomy vodíku; a

15

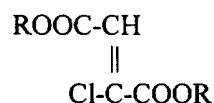
Y představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu;

v y z n a č u j í s e t í m, že se sloučenina obecného vzorce II nebo III nebo jejich směs

20



(II)

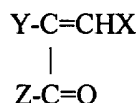


(III)

25

kde R představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nechá reagovat s amonnou solí v přítomnosti rozpouštědla, zvoleného ze souboru, zahrnujícího alkoholy, nitrily, amidy karboxylových kyselin, sulfoxidy a sulfony, popřípadě v přítomnosti amoniaku za vzniku meziprojektu, tento meziprodukt se nechá reagovat s alfa, beta-nenasyceným aldehydem nebo ketonem obecného vzorce IV

30



(IV),

35

kde X, Y a Z mají shora uvedený význam, za přítomnosti kyseliny, zvolené ze souboru, zahrnujícího minerální kyseliny, jako je kyselina sírová a kyselina fosforečná, kyselinu mravenčí, kyselinu propionovou a kyselinu octovou, za vzniku pyridindikarboxylátové sloučeniny obecného vzorce I.

40

2. Způsob podle nároku 1 pro výrobu 2,3-pyridindikarboxylátů obecného vzorce I, kde X a Z znamenají atomy vodíku, Y znamená atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu, **v y z n a č u j í s e t í m**, že se jako výchozích sloučenin obecného vzorce II, III a IV použije odpovídajícím způsobem substituovaných sloučenin.

45

3. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se jako kyseliny používá kyseliny octové a meziprodukt se tvoří při teplotě 45 až 70 °C.

5 4. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se pyridindikarboxylátová sloučenina připravuje při teplotě 45 až 70 °C.

10 5. Způsob podle nároku 2 pro výrobu 2,3-pyridindikarboxylátů, kterými jsou dialkyl pyridin-2,3-dikarboxylát dialkyl 5-methyl-2,3-pyridindikarboxylát, dialkyl 5-ethyl-2,3-pyridindikarboxylát, dialkyl 5-(methoxymethyl)-2,3-pyridindikarboxylát, a dialkyl 5-(chlormethyl)-2,3-pyridindikarboxylát, vždy s 1 až 6 atomy v každém z alkylových zbytků, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se jako výchozích sloučenin obecného vzorce II, III a IV použije odpovídajícím způsobem substituovaných sloučenin.

15 6. Způsob podle nároku 5 pro výrobu 2,3-pyridindikarboxylátů, kterými jsou diethyl pyridin-2,3-dikarboxylát, diethyl 5-methyl-2,3-pyridindikarboxylát, diethyl 5-ethyl-2,3-pyridindikarboxylát, diethyl 5-(methoxymethyl)-2,3-pyridindikarboxylát a diethyl 5-(chlormethyl)-2,3-pyridindikarboxylát, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se jako výchozích sloučenin obecného vzorce II, III a IV použije odpovídajícím způsobem substituovaných sloučenin.

20

Konec dokumentu

25