



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 671 762 A5

⑤① Int. Cl.4: C 07 D 211/98
C 07 D 213/79

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑳ Numéro de la demande: 871/87

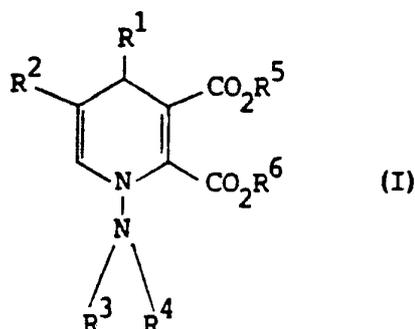
㉒ Date de dépôt: 09.03.1987

㉓ Priorité(s): 10.03.1986 GB 8605868

㉔ Brevet délivré le: 29.09.1989

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 29.09.1989⑦③ Titulaire(s):
Shell Internationale Research Maatschappij B.V.,
Den Haag (NL)⑦② Inventeur(s):
Astles, David Phillip, Sittingbourne/Kent (GB)
Flood, Andrew, Sittingbourne/Kent (GB)⑦④ Mandataire:
Kirker & Cie SA, Genève

⑤④ Procédé de préparation de composés hétérocycliques azotés.

⑤⑦ On décrit un procédé de préparation d'un composé de
formule générale

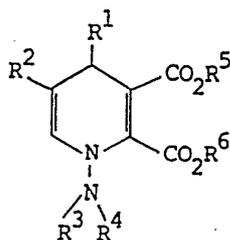
où R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle ou cycloalcoyle éventuellement substitué, R² représente un groupe alcoyle ou cycloalcoyle éventuellement substitué, chacun de R³ et R⁴ représente indépendamment un groupe alcoyle ou cycloalcoyle éventuellement substitué et chacun de R⁵ et R⁶ représente indépendamment un groupe alcoyle, cycloalcoyle, alcényle, alcynyle, aryle ou

aralcoyle éventuellement substitué, qui comprend la réaction d'une hydrazone appropriée avec un dicarboxylate approprié.

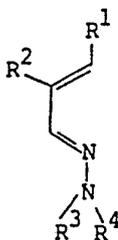
Les produits sont utiles comme intermédiaires pour la préparation de pyridyl imidazolinones ayant une activité herbicide.

REVENDECATIONS

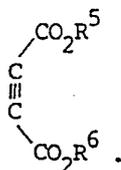
1. Procédé de préparation d'un composé de formule générale



dans laquelle R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle ou cycloalcoyle éventuellement substitué, R² présente un groupe alcoyle ou cycloalcoyle éventuellement substitué, R³ et R⁴ représentent chacun indépendamment un groupe alcoyle ou cycloalcoyle éventuellement substitué et R⁵ et R⁶ représentent chacun indépendamment un groupe alcoyle, cycloalcoyle, alcényle, alcynyle, aryle ou aralcoyle éventuellement substitué, caractérisé par la réaction d'une hydrazone de formule générale



avec un dicarboxylate de formule générale



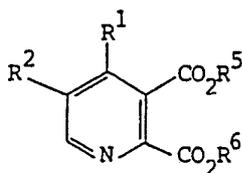
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R¹ représente un atome d'hydrogène et chacun de R² à R⁵ représente un groupe alcoyle en C₁₋₄.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que chacun de R³ à R⁶ représente un groupe méthyle et R² représente un groupe méthyle ou éthyle.

4. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'hydrazone est en excès molaire par rapport au dicarboxylate.

5. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que la réaction a lieu dans un solvant organique inerte dans l'intervalle de 50° C à la température de reflux.

6. Procédé de préparation d'un composé de formule générale



caractérisé par la désamination d'un composé de formule I obtenu par le procédé selon la revendication 1.

7. Composé de formule générale I, obtenu par le procédé selon l'une des revendications 1 à 3.

8. Composé de formule générale IV, obtenu par le procédé selon la revendication 6, à l'exception de l'ester diéthylique de l'acide 5-méthyl-2,3-pyridinecarboxylique.

DESCRIPTION

La présente invention concerne la préparation de certains dérivés substitués de dihydropyridine et de pyridine et de nouvelles dihydropyridines elles-mêmes. Ces composés sont utiles comme intermédiaires pour la préparation de pyridyl imidazolinones ayant une activité herbicide.

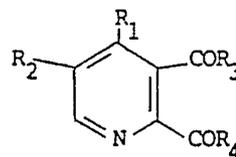
Des pyridyl imidazolinones ont été décrites comme herbicides et agents de réglage de la croissance de plantes dans divers documents. Par exemple, EP-A-41623 décrit un large éventail de composés et leur utilisation comme herbicides, tandis que EP-A-41624 décrit leur utilisation comme agents de réglage de la croissance de plantes.

Parmi les composés décrits spécifiquement par chacune de ces spécifications se trouvent l'acide 2-(5-isopropyl-5-méthyl-4-oxo-2-imidazolin-2-yl)-5-éthyl-nicotinique et l'acide 2-(5-isopropyl-5-méthyl-4-oxo-2-imidazolin-2-yl)-5-méthyl-nicotinique.

EP-A-95105 enseigne que de telles pyridyl imidazolinones peuvent être préparées par synthèse à partir d'anhydrides 2,3-pyridine carboxyliques et il est connu que les composés dicarboxylés à partir desquels ces anhydrides sont facilement préparés peuvent eux-mêmes être préparés en soumettant des quinoléines à des conditions oxydantes.

EP-A-161221 enseigne que des composés de formule A

(II) 25

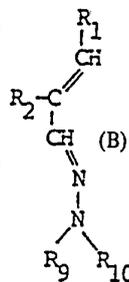


(A)

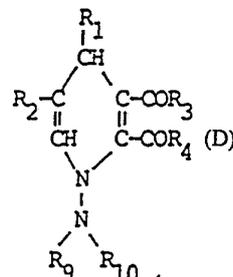
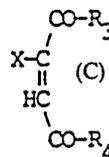
30

peuvent être préparés en faisant réagir une hydrazone de formule B avec un dérivé d'acide maléique de formule C, pour former un composé de formule D

(III) 35



40



duquel H-NR₉R₁₀ est éliminé. Un large éventail de possibilités est revendiqué pour les portions R₁ à R₁₀.

La portion X des composés de formule C est un atome de chlore ou de brome, de manière que la réaction produise les composés dihydropyridyle D. La présence d'une base est indiquée comme préférable, et est utilisée dans tous les exemples, pour fixer l'acide chlorhydrique ou bromhydrique formé. La désamination est effectuée par utilisation d'un acide dans du dioxane.

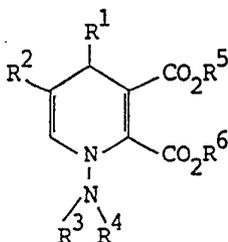
Dans les composés des exemples de EP-A-161221, les groupes R₃ et R₄ représentent toujours une portion combinée, qui est habituellement un groupe de formule >N-R, R étant habituellement un groupe phényle, alpha-cyanoalcoyle ou alpha-carbamoylalcoyle. Dans un exemple, la portion combinée est un atome d'oxygène. EP-A-161221 vise aussi à fournir les anhydrides 2,3-pyridine carboxyliques à partir desquels les pyridyl imidazolinones peuvent être préparées. La manière dont ces anhydrides sont préparés, selon EP-A-161221, comporte la décyclisation des composés pyridyliques dérivés par désamination des composés de formule D dans lesquels R³ et R⁴ représentent conjointement un groupe de formule >N-R, avec perte du composé R-NH₂, pour former des composés dicarboxylés, cela étant suivi d'une déshydratation.

Les composés de formule C nécessaires pour les réactions décrites dans EP-A-161221 doivent eux-mêmes être préparés par syn-

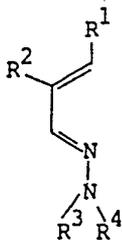
thèse, et cela peut être effectué par traitement d'anhydride d'acide maléique par un composé de formule $R-NH_2$, avec ensuite traitement par l'anhydride acétique et ensuite halogénéation (voir EP-A-41624).

La présente invention concerne un procédé simple pour la préparation de dihydropyridines, à partir desquelles de tels anhydrides 2,3-pyridine carboxyliques peuvent être préparés facilement.

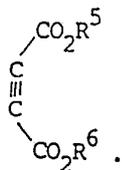
Selon la présente invention, il est prévu un procédé pour la préparation d'un composé de formule générale



dans laquelle R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle ou cycloalkyle éventuellement substitué, R² présente un groupe alcoyle ou cycloalcoyle éventuellement substitué, R³ et R⁴ représentent chacun indépendamment un groupe alcoyle ou cycloalcoyle éventuellement substitué et R⁵ et R⁶ représentent chacun individuellement un groupe alcoyle, cycloalcoyle, alcényle, alcynyle, aryle ou aralcoyle éventuellement substitué, qui comprend la réaction d'une hydrazone de formule générale



avec un dicarboxylate de formule générale



Tandis que la technique antérieure fournit une méthode de préparation d'anhydrides 2,3-pyridine carboxyliques qui exige un grand nombre d'étapes à partir d'anhydride d'acide maléique, comportant notamment la formation d'un composé cyclique contenant un groupe $>N-R$, une halogénéation, une addition catalysée par une base, une désamination catalysée par un acide et une décyclisation du composé résultant avec perte du composé $R-NH_2$, la présente invention fournit une voie simple et directe vers ces composés qui n'exige pas une halogénéation, l'utilisation d'une base ou une étape de décyclisation avec perte résultante de matière.

Selon le procédé de la présente invention, un groupe alcoyle, alcényle ou alcynyle a de préférence 1 à 6, spécialement 1 à 4 atomes de carbone, tandis qu'un groupe cycloalcoyle a de préférence 3 à 8 atomes de carbone. Un groupe aryle est de préférence un groupe phényle et un groupe aralcoyle est de préférence un groupe benzyle. Quand un groupe est substitué, les substituants possibles peuvent comprendre par exemple des atomes d'halogènes, des groupes alcoxy ou haloalcoxy en C₁₋₄ et des groupes hydroxy, cyano, amino, alcoylamino, phényle, phénoxy, carboxy et alcoxycarbonyle. En général, toutefois, des groupes non substitués sont préférés pour chaque substituant R₂ à R₆, et de préférence des groupes alcoyle en C₁₋₄ non substitués, des groupes méthyle et éthyle étant particulière-

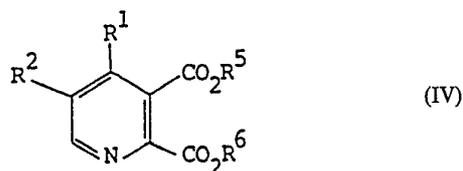
ment préférés, tandis que R₁ est de préférence un atome d'hydrogène.

De préférence, la réaction a lieu dans un solvant organique inerte, comme du tétrahydrofurane, de l'acétonitrile ou du dioxanne, ou commodément un benzène alcoylé comme du toluène ou du xylène. La réaction peut avoir lieu dans l'intervalle de 0° C à la température de reflux (qui peut être comprise de manière appropriée entre 70° C et 140° C suivant le solvant utilisé) et a lieu avantageusement dans l'intervalle de 50° C à la température de reflux, en particulier à la température de reflux.

Il est préféré que l'hydrazone soit en excès molaire par rapport au dicarboxylate, bien que la réaction puisse se développer suffisamment si ce n'est pas le cas. En général, un rapport molaire préféré de l'hydrazone au dicarboxylate est compris entre 1:1 et 2:1, spécialement entre 1:1 et 1,5:1.

Selon un autre aspect, l'invention concerne des composés de formule I eux-mêmes.

Un composé de formule générale I peut être transformé en une pyridine de formule générale



dans des conditions de désamination. De préférence, la réaction a lieu dans un solvant organique inerte, comme du benzène, du toluène ou du xylène, en présence d'un catalyseur comme du palladium ou du platine, qui peut commodément être déposé sur un support de charbon de bois. De préférence, la réaction a lieu à température élevée, d'une manière appropriée dans l'intervalle de 50° C à la température de reflux, de préférence à la température de reflux.

Selon un autre aspect, la présente invention concerne les nouvelles pyridines elles-mêmes, à l'exception de l'ester diéthylique de l'acide 5-méthyl-2,3-pyridine dicarboxylique.

Les composés de formule générale IV peuvent être utilisés pour produire des composés pyridyl imidazolyniques ayant une activité herbicide, par exemple en les transformant, dans de l'hydroxyde de sodium aqueux, en acides dicarboxyliques correspondants, en transformant les acides en leurs anhydrides d'acide, de manière appropriée par chauffage au reflux des acides en présence d'anhydride acétique, et ensuite par les méthodes décrites dans EP-A-95105.

L'invention va maintenant être décrite encore avec référence aux exemples suivants.

Exemple 1

Préparation d'ester diméthyle de l'acide 4H-1-diméthylamino-2,3-dicarboxy-5-méthylidihydropyridine

De l'acétylène dicarboxylate de diméthyle (17,3 g; 0,122 mole) et de la 2-méthylprop-2-énal diméthylhydrazone (15,0 g; 0,134 mole) ont été ajoutés à 20 ml de toluène anhydre. Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux sous une atmosphère d'azote pendant 1 heure. Le solvant a été chassé par évaporation. Une chromatographie sur colonne sur de la silice en utilisant 35-40% (v/v) d'acétate d'éthyle/n-hexane comme éluant a donné le composé du titre sous la forme d'une huile jaune (6,9 g) qui a cristallisé au refroidissement (point de fusion environ 50° C).

Analyse:

Calculé:	C 56,7	H 7,1	N 11,0%
Trouvé:	C 56,5	H 7,2	N 11,0%

Exemple 2

Préparation d'ester diméthyle de 4-H-1-diméthylamino-2,3-dicarboxy-5-éthylidihydropyridine

De l'acétylène dicarboxylate de diméthyle (20,5 g; 0,144 mole) et de la 2-éthylprop-2-énal diméthylhydrazone (20,0 g; 0,159 mole) ont

été ajoutés à 25 ml de toluène anhydre. Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux pendant 1 heure. Le solvant a été éliminé par évaporation. Une chromatographie sur colonne sur de la silice en utilisant 40,5% (v/v) d'acétate d'éthyle/n-hexane comme éluant a donné le composé du titre sous la forme d'une huile orangée (7,7 g).

Analyse:

Calculé: C 58,2 H 7,5 N 10,4%

Trouvé: C 56,8 H 7,7 N 9,6%

Exemple 3

Préparation d'ester diméthylque de 2,3-carboxy-5-méthylpyridine

Le composé du titre de l'exemple 1 (6,5 g) a été dissous dans 50 ml de toluène anhydre et on a ajouté 0,6 g de catalyseur à 5% en poids de palladium sur charbon de bois. Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux pendant 14 heures avec réapprovisionnement en catalyseur toutes les 2 heures. Le mélange de réaction a été filtré et le solvant a été évaporé pour laisser une huile brun-rouge (7,0 g). Une chromatographie sur colonne sur de la silice en utilisant 40% (v/v) d'acétate d'éthyle/n-hexane comme éluant a donné le composé du titre (3,35 g) sous la forme d'une matière solide, point de fusion 59-60° C.

Analyse:

Calculé: C 58,9 H 3,1 N 8,6%

Trouvé: C 58,7 H 3,7 N 8,0%

Exemple 4

Préparation d'ester diméthylque de 2,3-dicarboxy-5-éthylpyridine

Le composé du titre de l'exemple 2 (7,45 g) a été dissous dans 75 ml de toluène anhydre et on a ajouté 0,75 g de catalyseur à 5% en poids de palladium sur charbon de bois. Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux sous une atmosphère d'azote pendant 21 heures, avec réapprovisionnement en catalyseur après 17 et 19 heures. Le mélange de réaction a été filtré et on a évaporé le solvant. Une chromatographie sur colonne de l'huile résultante (6 g)

sur de la silice en utilisant 35-40% (v/v) d'acétate d'éthyle/n-hexane a donné le composé du titre sous la forme d'une huile orangée (3,4 g).

Analyse:

Calculé: C 59,2 H 5,8 N 6,3%

Trouvé: C 57,8 H 5,8 N 6,5%

Quand on a répété le mode opératoire ci-dessus, 3,49 g du composé du titre ont été produits à partir de 6,4 g de matière de départ.

L'exemple suivant montre comment un composé de formule IV peut être transformé en un anhydride d'acide, qui peut être utilisé pour la synthèse d'un composé pyridyl imidazolinique de EP-A-95105.

Exemple 5

Préparation d'anhydride de 2,3-carboxy-5-méthylpyridine

Le composé du titre de l'exemple 3 (7,95 g) a été ajouté à une solution aqueuse à 10% en poids d'hydroxyde de sodium (35 ml). Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux pendant 1 heure et demie et refroidi. On a ajouté de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à ce que le pH du mélange de réaction soit de 2. Un précipité brun pâle qui s'est formé au refroidissement a été séparé par filtration et séché (2,15 g). On a ajouté encore de l'acide chlorhydrique jusqu'à ce que le pH soit de 1. Le précipité supplémentaire qui s'est formé (0,95 g) a été séparé par filtration et séché.

On a dissous le précipité de 2,15 g (2,3-dicarboxy-5-méthylpyridine) dans de l'anhydride acétique (35 ml; masse volumique 1082 g/l). Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux pendant 2 heures et demie. L'anhydride acétique a été séparé d'abord par évaporation et ensuite par un bain d'eau chaude et une pompe à vide, laissant une matière solide gris pâle.

Analyse:

Calculé: C 58,9 H 3,1 N 8,6%

Trouvé: C 58,7 H 3,7 N 8,0%