ČESKÁ A SLOVENSKÁ FEDERATIVNÍ REPUBLIKA
(19)

FEDERÁLNÍ ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 01832-91.2

(13) A3

(22) 14.06.91

(32) 15.06.90

5(51) C 07 D 213/803

(31) 90/538861

(33) US

(40) 15.01.92

(71) American Cyanamid Company, Wayne, US

(72) Cevasco Albert Anthony, Belle Mead, US
Chiarello George Anello, Yardville, US
Rieker William Frederick, Plainsboro, US

(54) Způsob přípravy substituovaných a nesubstituovaných 2,3-pyridinkarboxylátů

(57) Způsob přípravy dialkyl pyridindikarboxylátových sloučenin a jejich derivátů reakcí dialkylchlormaleátů nebo chlorfumarátů nebo jejich směsí s amonnou solí, popřípadě v přítomnosti amoniaku, a vhodně substituovaným alfa, beta - nenasyceným aldehydem nebo ketonem. Pyridin-2,3-dikarboxyláty jsou užitečnými meziprodukty při přípravě vysoce herbicidně účinných 2-(2-imidazolin-2-yl)nikotinových kyselin, jejich esterů a solí.

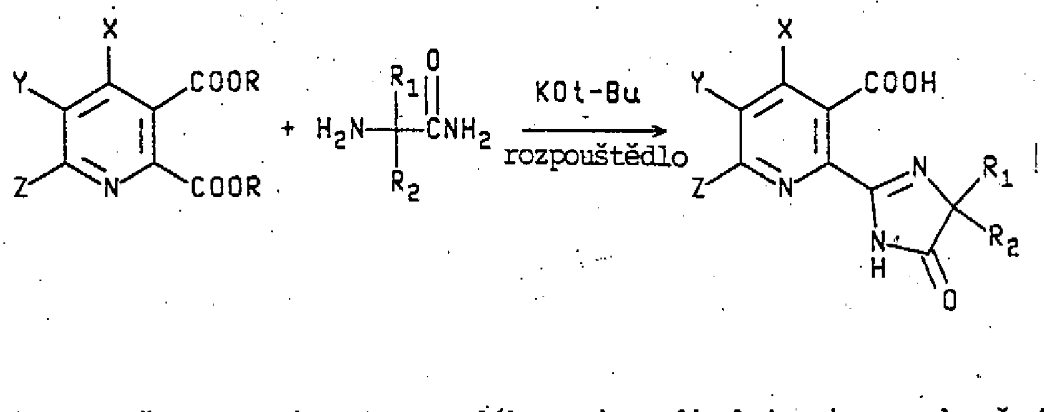
ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY
DOŠLO 14. VI. 91
PŘÍL.

Způsob přípravy substituovaných a nesubstituovaných 2,3-pyridinkarboxylátů

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy substituovaných a nesubstituovaných 2,3-pyridinkarboxylátů z chlormaleátů nebo chlorfumarátů nebo jejich směsí, amonné soli, popřípadě v přítomnosti amoniaku, a vhodně substituovaných alfa,beta-nenasycených aldehydů nebo ketonů. Pyridin-2,3-dikarboxyláty jsou užitečnými meziprodukty při přípravě vysoce herbicidně účinných 2-(2-imidazolin-2-yl)nikotinových kyselin, jejich esterů a solí.

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

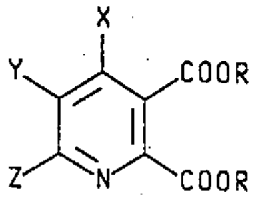


kde R_1 představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R_2 představuje atom vodíku, halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo R_1 a R_2 mohou dohromady představovat cykloalkylskupinu

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

Nyní se zjistilo, že pyridin-2,3-dikarboxyláty obecného vzorce I



(I)

kde

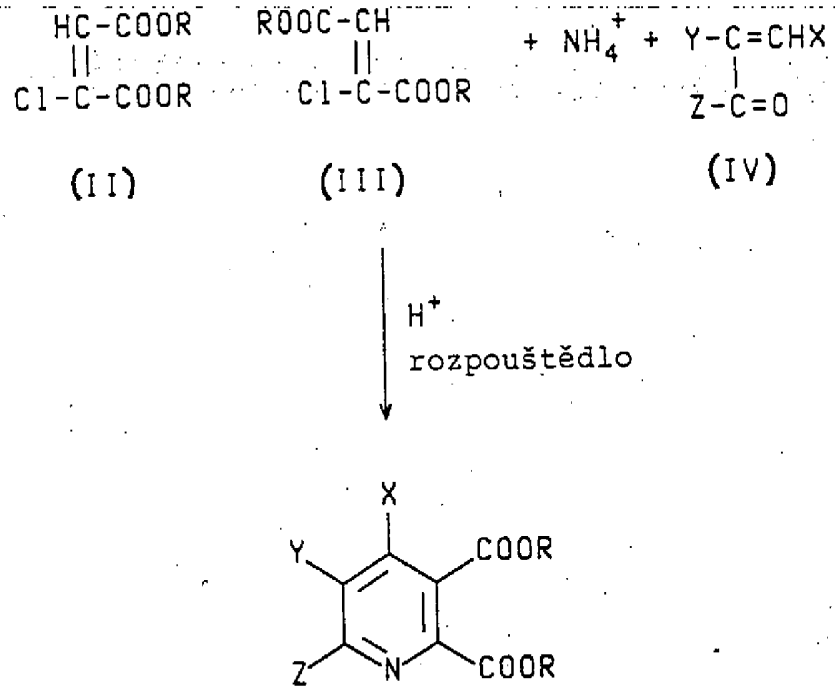
R představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

X a Z představuje nezávisle vždy atom vodíku, halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylskupinu se 2 až 5 atomy uhlíku a

Y představuje atom vodíku, halogenu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substiuována jedním až 3 atomy halogenu, hydroxyskupinami, alkoxyskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylthioskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, aminokarbonylskupinu, fenylskupinu, substituovanou fenylskupinu, fenoxyskupinu, substituovanou fenoxyskupinu, fenylthioskupinu nebo substituovanou fenylthioskupinu,

je 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 6 atomy uhlíku, reakcí s alespoň jedním molárním ekvivateltem amonné soli, jako octanu amonného, popřípadě v přítomnosti amoniaku, ve vhodném rozpouštědle, jako alkanolu s 1 až 4 atomy

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 schematu.



Z amonných solí, kterých je možno použít při způsobu podle vynálezu, je možno uvést octan amonný, propionan amonný, síran amonný, uhličitan amonný, hydrogenuhličitan 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 proudukt se může izolovat standardními čistícími technikami, jako například frakční destilací, překrystalováním, extrakcí, kapalinovou chromatografií apod.

Rychlost tvorby enaminového meziproduktu a pyridindikarboxylátu obecného vzorce I je závislá na teplotě a je tedy

možno reakční dobu účinně zkrátit zahříváním reakční směsi na teplotu asi 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 ^{1}HNMR se rozumí protonová nukleární magnetická rezonance a pod označením IČ se rozumí infračervená spektroskopie. Pokud není uvedeno jinak, rozumějí se pod všemi díly díly hmotnostní.

Příklady provedení

P ř í k l a d 1

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

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 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.

P ř í k l a d 2

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

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 sloučenina ve formě nahnědlého oleje o teplotě tání 151 až 125°C/267 Pa.

p ř í k l a d 3

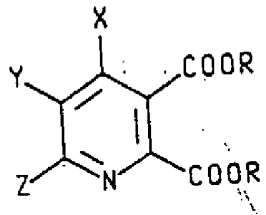
Příprava diethyl 5-ethyl-2,3-pyridindikarboxylátu z diethylchlorfumarátu

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 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.

p ř í k l a d 4

Příprava dialkylsubstituovaného 2,3-pyridindikarboxylátu z dialkylchlormaleátu.

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}HNMR a IČ spektrální analýzou.

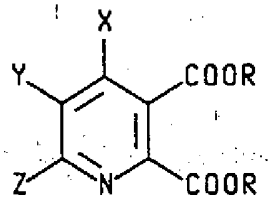


X	Y	Z	R
H	CH_3	H	C_2H_5
H	CH_2OCH_3	H	C_2H_5
H	CH_2Cl	H	C_2H_5
H	H	H	C_2H_5

Příklad 5

Příprava dialkylsubstituovaného 2,3-pyridindikarboxylátu z dialkylchlorfumarátu

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



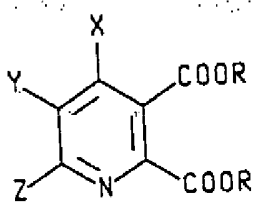
X	Y	Z	R
H	CH_3	H	C_2H_5
H	CH_2OCH_3	H	C_2H_5
H	CH_2Cl	H	C_2H_5
H	H	H	C_2H_5

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

P A T E N T O V É N Á R O K Y

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

(I)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY
PŘIJ.
17. VI 91
02708

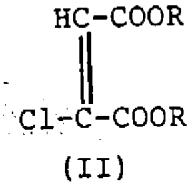
kde

R představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

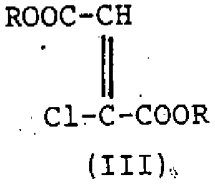
X a Z představuje nezávisle vždy atom vodíku, halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylskupinu se 2 až 5 atomy uhlíku a

Y představuje atom vodíku, halogenu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substiuována jedním až 3 atomy halogenu, hydroxyskupinami, alkoxyskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylthioskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, aminokarbonylskupinu, fenylskupinu, substituovanou fenylskupinu, fenoxyskupinu, substituovanou fenoxyskupinu, fenylthioskupinu nebo substituovanou fenylthioskupinu,

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

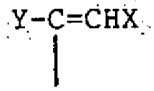


(II)



(III)

kde R představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nechá reagovat s amonnou solí v přítomnosti rozpouštědla, popřípadě v přítomnosti amoniaku za vzniku meziproduktu, tento meziprodukt se nechá reagovat s alfa,beta-nenasyceným aldehydem nebo ketonem obecného vzorce IV



(IV)

kde X, Y a Z mají shora uvedený význam, za přítomnosti kyseliny, za vzniku pyridindikarboxylátové sloučeniny obecného vzorce I.

2. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m , že se vychází z příslušných sloučenin vedoucích ke vzniku pyridindikarboxylátové sloučeniny obecného vzorce I, kde X a Z znamenají atomy vodíku, Y znamená atom vodíku nebo halogenu nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou 1 až 3 atomy halogenu, alkoxyskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylthioskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku.

3. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako rozpouštědla používá polárního rozpoudědla, jako kyseliny octové a meziprodukt se tvoří při teplotě 45°C nebo vyšší.

4. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m , že se pyridindikarboxylátová sloučeniny připravuje při teplotě 45°C nebo vyšší.

5. Způsob podle nároku 2 v y z n a č u j í c í s e t í m , že se vychází z příslušných sloučenin vedoucích ke vzniku sloučenin obecného vzorce I, zvolených ze souboru zahrnujícího:
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.

6. Způsob podle nároku 5 v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučenina obecného vzorce I je zvolena ze souboru zahrnujícího:
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.

7. Pyridindikarboxylátová sloučenina obecného vzorce I, připravená způsobem podle nároku 1.

8. Pyridindikarboxylátová sloučenina obecného vzorce I, kde X a Z představují atomy vodíku a Y představuje atom vodíku, halogenu nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou 1 až 3 atomy halogenu, alkoxyskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylthioskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, připravená způsobem podle nároku 1.

9. Pyridindikarboxylátová sloučenina obecného vzorce I, kterou je diethyl 5-ethyl-2,3-pyridindikarboxylát připravený způsobem podle nároku 1.

10. Pyridinkarboxylátová sloučenina obecného vzorce I, kterou je diethyl 5-(methoxymethyl)-2,3-pyridindikarboxylát připravený způsobem podle nároku 1.