



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91103031.X

[51] Int.Cl⁵

C07D213/78

[43] 公开日 1991 年 11 月 27 日

[22] 申请日 91.5.10

[30] 优先权

[32] 90.5.11 [33] US [31] 07 / 522,285

[71] 申请人 赫希斯特人造丝公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 唐纳德·R·拉金

瓦拉达瑞基·伊兰戈

约翰·R·弗里奇 沃纳·米勒

B·福兰克林·格普顿

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部

代理人 唐伟杰

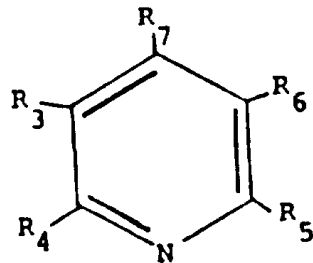
说明书页数: 19 附图页数:

[54] 发明名称 吡啶羧酸衍生物的制备方法

[57] 摘要

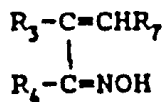
通过脎与烯在中性或弱酸条件下反应制备吡啶羧酸衍生物。

1. 下式的吡啶羧酸衍生物的制备方法



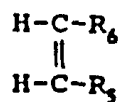
I

其中 R_3 为氢，卤素， $C_1 - C_6$ 直链或支链烷基，烯基，苯基，或取代的苯基； R_4 和 R_7 为氢， $C_1 - C_6$ 直链或支链烷基，烯基，苯基或取代的苯基； R_3 和 R_4 合为 $-(CH_2)_{3-10}$ ； R_5 和 R_6 为 H，COZ 或 CN，条件是其不均为 H；或 R_5 和 R_6 合为 $-CO-NR_{10}-CO$ ；Z 为 OR_8 或 NR_8R_9 ； R_8 和 R_9 为 H 或烷基或芳基；或 R_8 和 R_9 与氮原子相连形成脂肪或芳香杂环结构， R_{10} 为氢，烷基，芳基，羟基呈 1-6 碳原子的烷氧基；该方法包括将式 III 的烯

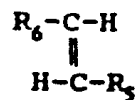


II

(其中 R_3 和 R_4 和 R_7 如上定义) 与式 III 或 III A 的烯



III



IIIA

(其中 R_5 和 R_6 同式 I 中的定义) 在中性或微酸条件下, 在 $80 - 250^\circ\text{C}$ 温度范围内反应。

2. 权利要求 1 的方法, 其中温度为 $130 - 145^\circ\text{C}$

3. 权利要求 1 的方法, 其中反应在弱酸到中性条件下进行, 相当于 $\text{PH } 2 - 7$ 。

4. 权利要求 1 的方法, 其中反应在酸性条件下进行, 即相当于 $\text{PH } 3 - 5$ 。

5. 权利要求 1 的方法, 其中肟为 2-乙基丙烯醛肟。

6. 权利要求 5 的方法, 其中烯为马来酸二乙酯。

7. 权利要求 1 的制备 5-乙基吡啶-2, 3-二羧酸二乙酯的方法。

8. 权利要求 1 的方法用于制备 5-甲基吡啶-2, 3-二羧酸二乙酯。

9. 权利要求 1 的方法用于制备 6-甲基吡啶-2, 3-二羧酸二乙酯。

10. 权利要求 1 的方法用于制备 4-甲基吡啶-2, 3-二羧酸二乙酯。

11. 权利要求 1 的方法用于制行吡啶-2, 3-二羧酸二乙酯。

吡啶羧酸衍生物的制备方法

本申请涉及到1989年8月31日的申请：No 07/403,277 (N-7113)。

制备5,6-二烷基和5-烷基-6芳基吡啶-2,3-二羧酸及酯的文献方法有限，通常需要氧化2位和3位的烷基或芳基取代基以便得到二酸。最近发现了在铵盐存在下用 α -卤素- β -酮酯和 α , β -不饱和醛或酮制备取代的或二取代吡啶-2,3-二羧酸酯和2-烷基烟酸酯的方法。通常不用 α -卤素- β -酮酯，因为其昂贵且不稳定。

美国专利4,723,011记载了制备取代的和二取代吡啶-2,3-二羧酸酯的方法，即在至少2摩尔当量的铵盐存在下将 α -卤素- β -酮酸如氯代丁酮二酸二乙酯(氯代-DOX)和 α , β -不饱和醛或酮如2-乙基丙烯醛反应制备所需化合物。

美国专利4,816,588对氧化8-取代喹啉制备吡啶-2,3-二羧酸的方法进行了叙述并申请权利要求。

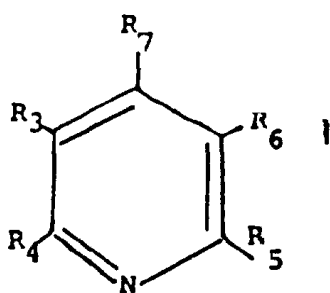
1988年7月13日发表的欧洲专利申请No 274,379叙述了制备吡啶-2,3-二羧酸化合物的两种方法。一种方法看来与前述的美国专利4,723,011的方法类似，而另一种方法为将 α , β -不饱和醛或酮与各种氨基马来酸酯或氨基富马酸酯如氨基马来酸二乙酯反应。

1989年1月18日发表的欧洲专利申请No 299,362也叙述了同样的反应。

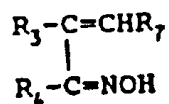
1989年3月22日发表的欧洲专利申请No 308,084叙述了通过肟与 α -卤素一二酯反应随后同步脱水制备吡啶-2,3-二羧酸化合物的方法。

吡啶二羧酸衍生物的商业重要性，特别是用做制备除草的2-(2-咪唑啉-2-基)烟酸、酯和盐的中间体，使其制备方法的改善具有很大的经济意义。

据发现，式I的吡啶二羧酸衍生物

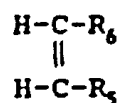


可通过下式的肟

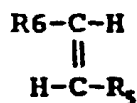


II

与式III或III A的烯反应进行制备



III



IIIA

其中， R_3 为氢，卤素， $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 直链或支链烷基，烯基，苯基，或取代的苯基； R_4 和 R_7 为氢， $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 直链或支链烷基，烯基，苯基或取代的苯基； R_3 和 R_4 可合为 $-(\text{CH}_2)_{3-10}-$ ； R_5 和 R_6 为 H ， COZ ，或 CN ，条件为其不能均为 H ；或 R_5 和 R_6 合为 $-\text{CO}-\text{NR}_{10}-\text{CO}$ ； Z 为 OR_8 或 NR_8R_9 ； R_8 和 R_9 为 H 或烷基（优选 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 直链或支链烷基）或芳基；或 R_8 和 R_9 均与氮原子形成脂肪或芳香杂环结构。 R_{10} 为氢，烷基（优选 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 直链或支链烷基），芳基，羟基或 1—6 个碳原子的烷氧基。

“取代的苯基”指在一个或多个位置上用取代基如：烷基；卤素（溴、氯、氟或碘）；羟基；1—7 碳原子的烷氧基；氰基；硝基；或氨基取代的苯基。

当反应在中性或优选弱酸条件下，在 $80^\circ - 250^\circ\text{C}$ 温度范围内（优选 $130^\circ - 145^\circ\text{C}$ ）进行时，反应效率提高。该反应体系为无水的，因此难于直接测酸度。然而当有水存在时， PH 范围为 2—7。优选 3—4。

式 II 的肟与式 III 或 IIIA 的烯的摩尔比并非关键，范围可在 1 : 3 到 3 : 1，优选使用近似 1 : 1 的摩尔比。

无水 SiO_2 为适用的催化剂，催化剂用量范围为肟的 1 . 0

— 200 摩尔%，优选 1—100 摩尔%。

实例 1

2-乙基丙烯醛肟 (2) 的粗品的制备

将 126.90 g (1.50 mole) 2-乙基丙烯醛，111.66 g (1.6 mol) 盐酸羟胺和 100 ml 水的混合物置于 1 升的装有回流冷凝器、磁力搅拌器、温度计和滴液漏斗的圆底烧瓶内，在 2 分钟内将含有 110.69 g (1.5 当量) 碳酸钾的 100 ml 水溶液加到搅拌着的反应混合物中，混合物搅拌约 40 分钟，温度升到 44℃，将有机相粗品 2-乙基丙烯醛肟分离，所得重量为 147 g，(理论产量为 148.5 g)。

实例 2

2-乙基丙烯醛肟粗品的干燥

将含有 70.7 g 的实例 1 的 2-乙基丙烯醛肟粗品的 400 ml 苯于装有迪安-斯达克榻分水器和回流冷凝器的 1 升的烧瓶中，在 3 小时内，除去 4 ml 水，蒸汽加热减压除去苯，得到 68.4 g 干燥的肟。

实例 3

干燥的 2-乙基丙烯醛肟的蒸馏

为防止实例 2 中的干燥 2-乙基丙烯醛肟脱水形成腈或聚合，将其蒸馏，在塔顶温度为 25℃ 和 0.2 mmHg 的大气压下收集

纯馏分，起初罐温为 45°C ；在蒸馏中，温度逐渐升至 110°C 。

实例 4-53

2-乙基丙烯醛肟与马来酸二乙酯 (3) 的缩合

将气相色谱内标物 (0.96 g) 与 5.00 g (0.050 mole) 的 2-乙基丙烯醛肟和 8.010 g (0.0465 mole) 马来酸二乙酯混合制备贮备液。

将分批的 (1.00 g) 贮备液与添加剂混合并封入反应器内，将反应器加热 2 到 3 小时，冷却，并取样检测。

样品经气液层析分析，根据所选的反应温度将该方法重复 2-5 次，通常在取出最后的样品前将反应器加热过夜，反应中，一些马来酸二乙酯异构化成为富马酸二乙酯。根据温度，在 6 小时内一般消耗 80-95% 的马来酸二乙酯和富马酸二乙酯，结果总结如下。观察 5-乙基吡啶-2,3-二羧酸二乙酯 (Et 5-EPDC) 的平均和最高观测效率 (Eff) 列于下表中，这里所用的效率定义如下：

$\text{Eff} = \text{每 } 100 \text{ 摩尔反应物马来酸} = \text{乙酯所得产品的摩尔数}$

与粗品肟反应，以对二甲苯为标准物

实例	添加剂	添加剂的重量% 或摩尔%	温度°C	时间小时	平均效率	最高效率
4	无	1.8	113	4.5	0.0	0.0
5	无		132	6.0	2.8	2.8
6	无		145	9.5		21.1
7	硝基苯和 Pd/c		142	10.5	21.4	21.6
8	无		150	3		9.4
9	无	0.10	175	3		7.2
10	无		200	2		4.3
11	无		250	2		2.2
12	BF ₃ Et ₂ O		145	10	2.0	2.0
13	# 56 SiO ₂	15.3	145	12		17.0

(上表续)

实例	添加剂	添加剂的重量% 或摩尔%	温度°C	时间小时	平均效率	最高效率
1 4	# 56 SiO_2	3.2	145	10	4.4	6.0
1 5	# 56 SiO_2	3.2	135	8	3.0	4.5
1 6	# 56 SiO_2	3.2	135	8	4.2	4.4

* 重量%用于 SiO_2 添加剂, 摩尔%用于其余添加剂

与粗品脒反应，以正十六碳烷为标准物

实例	添加剂	添加剂的重量%	温度°C	时间小时	平均效率	最高效率
1 7	无		130	17	20.5	20.5
1 8	SiO ₂	3.64	130	25	20.5	20.9
1 9	SiO ₂	3.92	130	25	21.0	21.8
2 0	SiO ₂	7.92	130	25	21.3	24.2
2 1	SiO ₂	8.00	130	25	21.1	22.4
2 2	SiO ₂	30.9	130	11	24.1	24.1
2 3	SiO ₂	56.9	130	11	25.1	25.5
2 4	无		140	9	21.4	21.7

与干燥粗品酐反应，以正十六碳烷为标准物

实例	添加剂	添加剂的重量%	温度°C	时间小时	平均效率	最高效率
2 5	无		130	11	18.8	19.9
2 6	SiO ₂	33.8	130	11	28.1	28.8
2 7	无		140	9	17.7	17.8
2 8	SiO ₂	30.9	140	9	23.1	23.8
2 9	SiO ₂	55.5	140	9	26.0	26.1

与干燥纯品肼的反应，以正十六碳烷为标准物

实例	添加剂	添加剂的重量% 和摩尔%	温度°C	时间小时	平均效率	最高效率
3 0	无		140	80	3.2	7.4
3 1	无		138	8	5.5	6.7
3 2	SiO ₂	29.5	140	80	8.8	10.4
3 3	K ₂ CO ₃	0.28	138	8		trace
3 4	K ₂ CO ₃	0.31	138	8	16.0	16.5
	NH ₂ OH.HCl	0.27				
3 5	NH ₂ OH.HCl	0.27	138	8	17.9	21.5
3 6	NH ₄ sulfam	0.15	136	7.5	1.4	1.4
3 7	NH ₄ sulfam	0.06	136	7.5	15.4	20.6
	H ₂ O					
3 8	NH ₄ HCO ₃ NH ₂ OH.HCl EtOH	1.0 1.0	25	17	0.0	0.0

(上表续)

实例	添加剂	添加剂的重量% 和摩尔%	温度°C	时间小时	平均效率	最高效率
39	NH_4HCO_3	1.0	110	4.25	11.0	12.3
	$\text{NH}_2\text{OH.HCl}$	1.0				
	NH_4HCO_3	1.0	25	17	0.0	0.0
40	$\text{NH}_2\text{OH.HCl}$	1.0				
	NH_4HCO_3	1.0	110	4.25	5.8	7.9
	$\text{NH}_2\text{OH.HCl}$	1.0				
41	EtOH					
	K_2CO_3	1.0	110	6	2.2	3.3
	$\text{NH}_2\text{OH.HCl}$	1.0				
42						

* 重量%用于SiO₂ 添加剂, 摩尔%用于其余添加剂

与含有 0.28% (重量) 吩噻嗪 (聚合抑制剂) 的纯品脂肪反应, 以正十六碳烷为标准物

实例	添加剂	添加剂的重量% 或摩尔%	温度°C	时间小时	平均效率	最高效率
4 3	Aq. NH ₂ OH	0.58	115	4	15.8	19.9
	Mn	6×10^{-4}				
4 4	Aq. NH ₂ OH	0.58	115	4	16.2	16.3
	Mn	6×10^{-4}				
	Cu	3×10^{-3}				
4 5	Aq. NH ₂ OH	0.43	130	4	21.7	23.5
	Mn	6×10^{-4}				
	SiO ₂	34.7				
4 6	Aq. NH ₂ OH	0.42	130	4	19.8	21.2
	Mn	6×10^{-4}				
	SiO ₂	33				

(上表续)

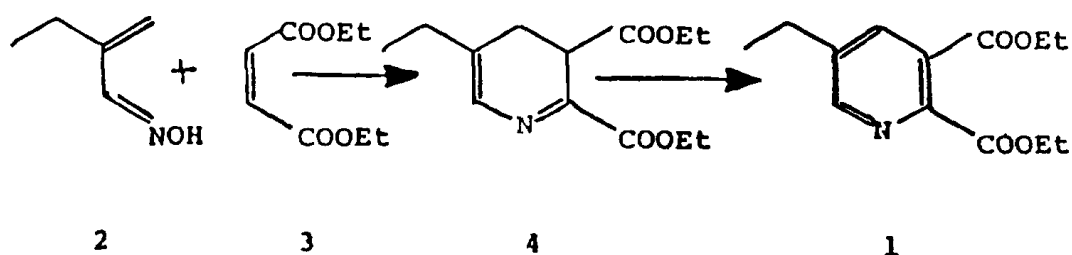
实例	添加剂	添加剂的重量% 或摩尔%	温度°C	时间小时	平均效率	最高效率
5 0	对二甲苯 NH_2OH H_2O $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{AcOH}$	45 痕迹 痕迹 0.34	128	5.5		0.0
5 1	硝基苯 SiO_2 Pd/C	1.1 17.7 0.05	128	9.5	23.6	26.3
5 2	$\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{AcOH}$ 硝基苯 SiO_2 Pd/C	1.08 1.09 17.6 0.07	128	9.5	26.2	26.3
5 3	硫	10	133	6		5.8

* 重量%用于 SiO_2 添加剂, 摩尔%用于其

(上表续)

实例	添加剂	添加剂的重量% 或摩尔%	温度°C	时间小时	平均效率	最高效率
47	对二甲苯	45	128	5.5		17.5
	NH_2OH	痕迹量				
	H_2O	痕迹量				
	SiO_2	43				
48	对二甲苯	45	128	5.5	23.8	24.7
	NH_2OH	痕迹量				
	H_2O	痕迹量				
	SiO_2	81				
49	对二甲苯	45	128	5.5		0.0
	NH_2OH	痕迹量				
	H_2O	痕迹量				

由上述实例可见，单纯加热未纯化的 2-乙基丙烯醛（2）和马来酸二乙酯（3）的溶液到 130—140℃ 所得 5-乙基吡啶-2,3-二羧酸二乙酯（1）（实例 4-29）的收率为 15—25%，仅测出微量的 5-乙基二氢吡啶-1,2-二羧酸二乙酯（4）。



用纯品肼代替粗品肼得到 5% 或更少的（1）（实例 30—31）。必须在纯品肼中加盐酸羟胺或其它酸使 5-乙基吡啶-2,3-二羧酸二乙酯（1）的收率回到 14—25% 范围内（实例 34, 35）。在中性或弱酸条件下，我们假设肼增加了马来酸二乙酯双键的交叉形成迈克尔加成化合物（5）。环闭合并脱水成为（4），随后脱氢生成（1）。在有弱碱如 K_2CO_3 存在下，（2）和（3）反应的主要产物为另一个迈克尔加成化合物（6）。



十六碳烷（气相色谱内标），和 4.6 mg 吩噻嗪（聚合抑制剂）的溶液与 107.2 mg 细粉状的碳酸钾混合并在封闭的反应器中加热到 110 °C，分期取样分析，反应步骤如下表示。反应进行时，一些马来酸二乙酯（3）转化为富马酸二乙酯（3B），在弱碱，碳酸钾存在下，少量的或无 5-乙基吡啶-2,3-二羧酸二乙酯生成，且（6）的效率为 87%。

化合物（MMoles）

时间 小时	脞 (2)	马来酸酯 (3)	富马酸酯	产物 (6)
0.25	5.49	4.45	0.37	0.73
0.50	5.26	4.17	0.40	1.03
0.75	4.97	3.93	0.40	1.21
1.00	4.07	3.59	0.28	1.31
2.00	2.98	2.57	0.42	1.66
3.00	1.89	2.28	0.40	1.93
4.00	2.33	2.00	0.64	2.19
4.00	2.10	1.63	0.62	2.39

（6）的质谱和核磁共振谱与指定的结构一致。

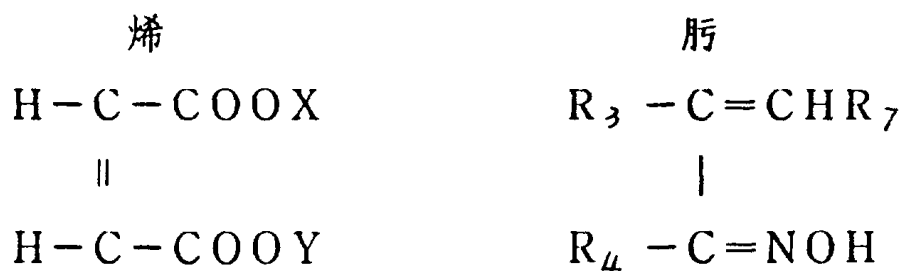
实例 5 5

马来酸二乙酯与 2-乙基丙烯醛甲氧基肟的反应

2-乙基丙烯醛的甲氧基肟的纯度约为 70% (由常规 GC 分析的面积所得), 将 1.752 g (0.010 mole) 马来酸二乙酯, 1.614 g (0.010 mole, 估计纯度 70%) 的 2-乙基丙烯醛甲氧基肟的粗品和 0.2116 g 对二甲苯 (GC 内标物) 的混合物封进厚壁玻璃管形瓶中, 并将其置于加热器中加热到 134—136 °C。管形瓶装有带硅氧烷隔层的取样口, 以便用注射器取样进行气相色谱分析, 在该情况下, 由于压力的形成, 不可能定时取出样品进行分析, 但是可达到低于 1% 的收率, 收率定义为转化率 × 效率。

实例 5 6—6 3

重复实例 2 4 的方法, 但使用下列的烯和肟:



	X	Y	R ₃	R ₄	R ₇
实例 5 6	甲基	丙基	H	H	苯基
实例 5 7	丙基	丙基	苯基	乙基	甲基
实例 5 8	丁基	丁基	乙基	甲基	H
实例 5 9	乙基	乙基	甲基	H	H
实例 6 0	乙基	乙基	H	甲基	H
实例 6 1	乙基	乙基	H	H	甲基
实例 6 2	乙基	乙基	… (CH ₂) ₃ …		H
实例 6 3	乙基	乙基	… (CH ₂) ₃ …		H