



F1000103883B



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen(12) PATENTTIJULKAISU  
PATENTSKRIFT

(10) FI 103883 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 15.10.1999

(51) Kv.lk.6 - Int.kl.6

C 07D 213/803

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 912894

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 14.06.1991

(24) Alkupaivä - Löpdag 14.06.1991

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 16.12.1991

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

15.06.1990 US 538862 P

(73) Haltija - Innehavare

1. American Cyanamid Company, One Cyanamid Plaza, Wayne, NJ 07470, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Cevasco, Albert Anthony, 21 Kingswood Drive, Belle Mead, NJ 08502, USA, (US)

2. Chiarello, George Anello, 44 Doe Drive, Yardville, NJ 08620, USA, (US)

3. Rieker, William Frederick, 7-06 Pheasant Hollow Drive, Plainsboro, NJ 08536, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab, Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

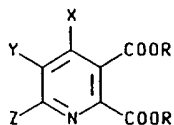
Menetelmä dialkyyli-2,3-pyridiinidikarboksylaatin ja sen johdannaisten valmistamiseksi dialkyylidikloorisukkinaatista  
Förfarande för framställning av dialkyl-2,3-pyridindikarboxylat och derivat av detta ur dialkyldiklorsuccinat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 299362 (C 07D 213/803), EP A 371499 (C 07D 213/803), EP B 274379 (C 07D 213/803)

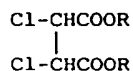
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



(I)

jossa R on alkyyli; X ja Z ovat toisistaan riippumatta vety, halogeeni, alkyyli, alkoksi tai alkenyyli ja Y on vety, halogeeni, alkyyli, joka on valinnaisesti substituoitu 1 - 3 halogeenilla, hydroksiryhmällä, alkoksiryhmällä tai alkyylitioryhmällä, alkoksikarbonyyli, aminokarbonyyli, fenyylitio, substituoitu fenyylitio, fenoksi, substituoitu fenoksi, fenyylitio tai substituoitu fenyylitio. Menetelmässä dialkyylidikloorisukkinaatti, jonka kaava on



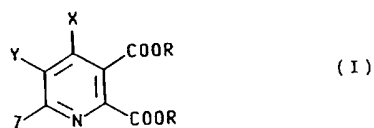
(II)

jossa R on alkyyli, saatetaan reagoimaan liuottimen läsnä ollessa dehydrohalogeenointiaineen kanssa ensimmäisen välituotteen muodostamiseksi, tämä ensimmäinen välituote saatetaan reagoimaan ammoniakki-lähteen kanssa toisen välituotteen muodostamiseksi, tämä toinen välituote saatetaan reagoimaan liuottimen läsnä ollessa  $\alpha,\beta$ -tyydyttymättömän aldehydin tai ketonin kanssa, jonka kaava on



jossa X, Y ja Z merkitsevät samaa kuin edellä, ja hapon kanssa kaavan I mukaisen pyridiinidikarboksylaattiyhdisteen muodostamiseksi.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av en förening med formeln (I),



vari R är alkyl; X och Z är självständigt väte, halogen, alkyl, alkoxi eller alkenyl och Y är väte, halogen, alkyl, som valfritt substituerats med 1 - 3 halogenatomer, med en hydroxigrupp, alkoxigrupp eller med den alkyltiogrupp, alkoxikarbonyl, aminokarbonyl, fenyltio, substituerad fenyltio, fenoxi, substituerad fenoxi, fenyl eller substituerad fenyl. Enligt förfarandet omsätts ett dialkylklorsuccinat med formeln (II),



vari R är alkyl, i närvaro av ett lösningsmedel med ett dehydrohalogeneringsmedel för bildande av en första mellanprodukt, denna första mellanprodukt omsätts med en ammoniak-källa för bildande av en andra mellanprodukt, denna andra mellanprodukt omsätts i närvaro av ett lösningsmedel med en  $\alpha, \beta$ -omättad aldehyd eller keton med formeln (III),



vari X, Y och Z har ovan angivna betydelser, och med en syra för bildande av pyridindikarboxylatföreningen med formeln I.

## Menetelmä dialkyyli-2,3-pyridiinidikarboksylaatin ja sen johdannaisten valmistamiseksi dialkyylidikloorisukkinaatista

Tämän keksinnön kohteena on tehokas menetelmä substituoitujen ja substituomattomien 2,3-pyridiinidikarboksylaattien valmistamiseksi käyttäen dialkyylidikloorisukkinaattia, dehydrohalogenointiainetta, ammoniakkilähdetettä ja sopivasti substituotua  $\alpha,\beta$ -tydyttymätöntä aldehydiä tai ketonia.

Tässä kuvatun keksinnön kohteena on uusi menetelmä substituoitujen ja substituomattomien 2,3-pyridiinidikarboksylaattien valmistamiseksi, joiden kaava on I,

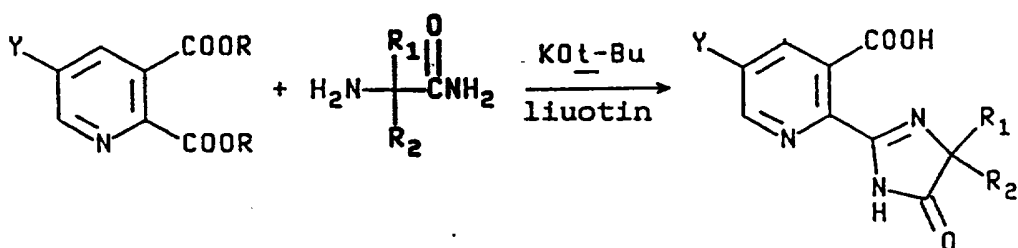


15

jossa R on  $C_{1-6}$ -alkyyli; ja Y on vety tai  $C_{1-6}$ -alkyyli, joka on valinnaisesti substituoitu 1 - 3 halogeenilla tai  $C_{1-4}$ -alkoksiryhmällä. Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää välituotteina herbisidisten 2-(2-imidatsolin-2-yyli)nikotinaattien valmistuksessa. Näiden herbisidisten nikotinaattien valmistusmenetelmistä US-patenttijulkaisussa 4 758 667 kuvattua menetelmää esittää seuraava reaktiokaavio

20

25



30

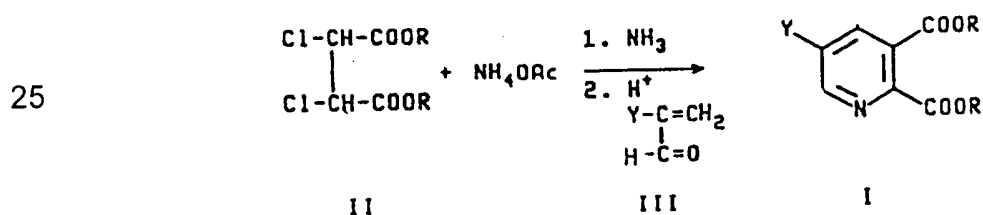
jossa  $R_1$  on vety tai  $C_{1-4}$ -alkyyli;  $R_2$  on vety, halogeeni,  $C_{1-4}$ -alkyyli tai  $C_{3-6}$ -sykloalkyyli; tai  $R_1$  ja  $R_2$  muodostavat yhdessä  $C_{3-6}$ -sykloalkyyliyhdyksen, joka on valinnaisesti metyyli-substituoitu, ja Y merkitsee samaa kuin kaavassa I.

35

Julkaisut EP-371499, EP-274379 ja EP-299362 sisältävät menetelmiä dialkyyli-2,3-pyridiinidikarboksylaatin valmistamiseksi. Kuitenkin, jokainen näistä menetelmistä kärsii haitta-olosuhteiden, kalliiden

laitteiden, lähtömateriaalien saatavuuden sekä lopputuotteessa esiintyvien ei-haluttujen tuotteiden osalta. Tämä keksinnön mukainen menetelmä hyödyntää edullisesti helppoja alhaisen lämpötilan prosessiolosuhteita halutun tuotteen valmistamiseksi helposti saatavista ja edullisista sukkinaatti-lähtöaineista. Siis, tämä keksintö mahdollistaa monivaiheisen yhden-astian-menetelmän dialkyyli-2,3-pyridiinidikarboksylaatin valmistamiseksi helposti saatavista materiaaleista, mikä ei ollut aikaisemmin tunnettua. Tämän keksinnön mukainen menetelmä siis mahdollistaa merkittäviä taloudellisia ja kaupallisia etuja tunnetuihin menetelmiin verrattuna.

10 Nyt on keksitty, että kaavan I mukaisia 2,3-pyridiinidikarboksylaateja voidaan tehokkaasti valmistaa kaavan II mukaisista dialkyylidikloorisukki-naateista saattamalla sukkinaatti reagoimaan vähintään yhden mooliekvivalentin kanssa dehydrohalogenointiainetta, kuten ammoniumasetaattia tai trialkyyliamiinia, liuottimen läsnä ollessa, kuten alemman alkanolin läsnä ollessa, välituotteen muodostamiseksi, saattamalla tämä välituote reagoimaan ammo-  
15 niakkilähteen kanssa valinnaisesti korotetussa lämpötilassa toisen välituotteen muodostamiseksi ja saattamalla tämä toinen välituote reagoimaan vähintään yhden mooliekvivalentin kanssa  $\alpha,\beta$ -tyydyttymätöntä aldehydiä tai ketonia, jonka kaava on III, jossa Y merkitsee samaa kuin kaavassa I, hapon  
20 läsnä ollessa, kuten muurahaishapon tai etikkahapon ym. läsnä ollessa. Menetelmä kuvaa seuraava reaktiokaava



30 Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista se, mitä patenttivaatimuksessa 1 esitetään.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä käytettäviksi sopivia dehydrohalogenointiaineita ovat sellaiset, jotka voivat samalla toimia ammoniakki-  
lähteenä, kuten ammoniumasetaatti, ammoniumkarbonaatit, ammoniumkar-  
35 bamaatit, ammoniumsulfamaatit ym. Sopivia reagensseja ovat myös trialkyyliamiinit, pyridiinit, pikoliinit, kvaternaariset amiinisuolat, kuten tetra-

alkyyl ammoniumhalogenidit ym. Edellä mainittujen ammoniakkilähteiden lisäksi esillä olevan keksinnön menetelmässä käytettäväksi sopii tietenkin myös itse ammoniakki.

Eräässä keksinnön suoritusmuodossa käytetty liuotin voi olla poolinen liuotin kuten alkoholi, nitrili kuten asetonitrili, karboksyylihappoamidi kuten N,N-dimetyyliformamidi, N-metyylipyrrolidoni, sulfoksidi kuten dimetyylisulfoksidi, sulfoni ym.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä käytettäväksi sopivia  $\alpha,\beta$ -tyydyttymättömiä aldehydeja tai ketoneja ovat esimerkiksi akroleiini, metakroleiini, etakroleiini, krotonaldehydi, metyylivinyylketoni,  $\alpha$ -n-butyyliakroleiini, 4-metyyli-2-heksanaali,  $\alpha$ -metoksimetakroleiini,  $\alpha$ -kloorimetakroleiini,  $\alpha$ -trifluorimetakroleiini, kinnamaldehydi,  $\alpha$ -etoksiakroleiini, metyyli- $\alpha$ -formyyliakrylaatti,  $\alpha$ -(2-syaanietyyli)akroleiini ym.

Vielä eräässä keksinnön mukaisen menetelmän suoritusmuodossa edellä muodostettua toista välituotetta ja kaavan III mukaista  $\alpha,\beta$ -tyydyttymätöntä aldehydiä tai ketonia sisältävää reaktioseosta voidaan käsitellä sellaisella dehydrauskatalysaattorilla, jota alalla tavallisesti käytetään, esimerkiksi seuraavia metalleja tai niiden yhdisteitä sisältävällä katalysaattorilla: platina, palladium, rutinium, iridium, nikkeli, rauta, kupari, antimoni, koboltti, rodium ym. Dehydrauskatalysaattoria käytetään tavallisesti muodossa, jossa metalli tai metalliyhdiste on saostettuna sopivalla kantaja-aineella kuten alumiinimoksidilla, hiilellä, savella, zeoliitilla, kromioksidilla, zirkoniumoksidilla ym.

Keksinnön mukaisella menetelmällä voidaan sopivasti valmistaa 2,3-pyridiinidikarboksylaatteja, joiden 4-, 5- ja 6-asetat ovat substituoituja, sekoittamalla yhteen sopivassa liuotuksessa kaavan II mukainen dialkyylidikloorisukkinaatti ja vähintään yksi mooliekvivalentti dehydrohalogenointiainetta, valinnaisesti suodattamalla pois liukenemattomat aineet, käsittelemällä suodosta tai suodattamatonta reaktioseosta vedettömällä ammoniakilla, valinnaisesti kuumentamalla reaktioseosta kunnes enamiinivälituotteen muodostus on täydellinen, lisäämällä suodokseen tai reaktioseokseen happoa, esim. mineraalihappoa kuten rikkihappoa tai fosforihappoa, tai orgaanista happoa kuten muurahashappoa, etikkahappoa tai propionihappoa ym., ja käsittelemällä reaktioseosta vähintään yhdellä mooliekvivalentilla kaavan III mukaista  $\alpha,\beta$ -tyydyttymätöntä aldehydiä tai ketonia, valinnaisesti lisäämällä dehydrauskatalysaattoria, valinnaisesti kuumentamalla saatua reaktioseosta kunnes kaavan I mukainen pyridiinidikarboksylaatin muodostus on päättynyt.

Reaktion päätyttyä haluttu 2,3-pyridiinidikarboksylaatti voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisin menetelmin kuten uuttamalla, tislamalla, uudelleenkiteyttämällä, kromatografoimalla jne.

5 Toisen välituotteen, enamiinin ja kaavan I mukaisen tuotteen muodostuksessa reaktionopeus on riippuvainen lämpötilasta ja reaktioaikaa voidaan siten lyhentää tehokkaasti kuumentamalla reaktioseosta lämpötilassa vähintään noin 45 °C.

10 Keksinnön ymmärtämisen helpottamiseksi esitetään keksinnön tiettyjen yksityiskohtien valaisemiseksi seuraavat esimerkit, jotka eivät kuitenkaan rajoita keksinnön suojapiiriä. <sup>1</sup>HMNR tarkoittaa protoniydinmagneettista resonanssia ja IR infrapunaspektriä. Jollei muuta mainita, niin kaikki osat ovat paino-osia.

#### Esimerkki 1

15 **Dietyyli-5-etyyli-2,3-pyridiinidikarboksylaatin valmistus dietylidikloorisukkinaatista käyttäen ammoniumasettaattia**

Dietyylidikloorisukkinaatin (12,2 g, 0,05 mol) ja ammoniumasettaatin (15,4 g, 0,20 mol) seosta vedettömässä etanolissa sekoitetaan ja kuumennetaan 60 °C:ssa 6 tuntia, seos jäädytetään 20 °C:seen, siihen lisätään ylimäärin vedetöntä ammoniakkia (5,0 g, 0,29 mol), seosta kuumennetaan 20 °C:ssa 4,5 tuntia, siitä tislataan pois ylimääräinen ammoniakki, sitten jäädytetään 30 °C:seen ja suodatetaan. Suodatuskakku pestään etanolilla, suodokset yhdistetään ja konsentroidaan vakuuissa. Näin saatua konsentroitua reaktioseosta käsitellään etikkahapolla, siihen tiputetaan 2-etyyliakroleiinin etanoliliuosta 70 °C:ssa 1,5 tunnin kuluessa ja kuumentamista 70 °C:ssa jatketaan 4 tuntia (kunnes reaktio kaasukromatografia-analyysin mukaan on 25 päättynyt), sitten reaktioseos konsentroidaan vakuuissa. Jäännöksenä saatu epäpuhdas öljy tislataan, jolloin saadaan otsikon yhdiste ruskeana öljynä, kp. 151 - 152 °C paineessa 267 Pa (2 mmHg).

#### Esimerkki 2

30 **Dietyyli-5-etyyli-2,3-pyridiinidikarboksylaatin valmistus dietylidikloorisukkinaatista käyttäen trietyyliamiinia**

Dietyylidikloorisukkinaatin (24,6 g, 0,10 mol) liuosta käsitellään trietyyliamiinilla (12,2 g, 0,12 mol) 5 minuutin ajan, sitten sekoitetaan huoneen lämpötilassa 12 tuntia, seokseen lisätään vedetöntä ammoniakkia (7,3 g, 0,43 mol) 20 °C:ssa, seosta kuumennetaan 45 - 50 °C:ssa 3 tuntia ja sitten 35 suodatetaan. Suodatuskakku pestään etanolilla ja suodos ja pesuneste yh-

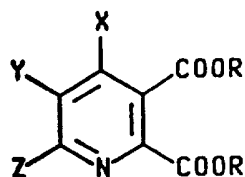
distetään ja konsentroidaan vakuuissa liuottimen ja ylimääräisen ammonia-kin poistamiseksi. Saatu viskoosinen öljy laimennetaan etanolilla ja etikkahapolla, siihen lisätään 2-etyyliakroleiinia (19,5 g, 0,232 mol), seosta kuumentetaan 70 °C:ssa 6 tuntia, sitten liuotin tislataan pois vakuuissa 60 °C:ssa.

- 5 Jäljelle jäänyt neste liuotetaan tolueeniin, liuos pestään vedellä ja konsentroidaan vakuuissa. Tislaamalla vakuuissa jäännöksenä saatu epäpuhdas öljy saadaan otsikon yhdiste ruskeana öljynä, kp. 151 - 152 °C paineessa 267 Pa (2 mmHg).

### Esimerkki 3

#### 10 Substituoidun dialkyyli-2,3-pyridiinidikarboksylaatin valmistus dialkyylidikloorisukkinaatista

Käyttäen olennaisesti samaa menetelmää kuin esimerkissä 2 ja käyttämällä siinä sopivaa dialkyylidikloorisukkinaattia ja sopivaa  $\alpha,\beta$ -tydyttymätöntä aldehydiä saadaan seuraavat kaavan I mukaiset pyridiinidikarboksylaatit.



I

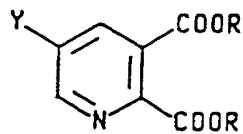
<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>	<u>R</u>
H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
H	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
H	CH <sub>2</sub> Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

Edellä esitetyt yhdisteet identifioitiin <sup>1</sup>HNMR- ja IR-spektrografia-analyseillä.

### Patenttivaatimukset

1. Menetelmä dialkyyli-2,3-pyridiinidikarboksylaatin valmistamiseksi, jolla on kaava I

5

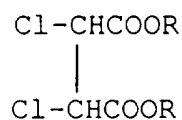


(I)

10

jossa R on C<sub>1-6</sub>-alkyyli; ja Y on vety tai C<sub>1-6</sub>-alkyyli, joka on valinnaisesti substituoitu 1 - 3 halogeenilla tai C<sub>1-4</sub>-alkoksiyhmällä, tunnettu siitä, että dialkyylidikloorisukkinaatti, jolla on kaava II

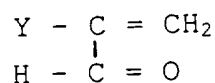
15



(II)

20 jossa R on C<sub>1-6</sub>-alkyyli, saatetaan reagoimaan vähintään yhden mooliekvivalentin kanssa dehydrohalogenointiainetta, joka voi samalla toimia ammoniakkilähteenä, kuten ammoniumasetaattia, ammoniumkarbonaattia, ammoniumkarbamaattia tai ammoniumsulfamaattia, tai dehydrohalogenointiainetta, kuten trialkyyliamiinia, pyridiiniä, pikoliinia tai kvaternaarista amiinisuolaa, kun  
 25 läsnä on polaarinen liuotin, kuten alkoholi, nitrili, karboksyylihappoamidi, sulfoksidi tai sulfoni, ensimmäisen välituotteen muodostamiseksi, tämä ensimmäinen välituote saatetaan reagoimaan ammoniakin tai edellä mainitun ammoniakkilähteen kanssa toisen välituotteen muodostamiseksi, tämä toinen välituote saatetaan reagoimaan vähintään yhden mooliekvivalentin kanssa α,β-  
 30 tyydyttymätöntä aldehydiä tai ketonia, jolla on kaava III

35



(III)



jossa Y merkitsee samaa kuin edellä, ja hapon kanssa liuottimen läsnä ollessa, ja mahdollisesti lisäämällä dehydrauskatalyyttiä, joka sisältää metalleja valittuina joukosta platina, palladium, rutenium, iridium, nikkeli, rauta, kupari, antimoni, koboltti ja rodium tai näiden metallien yhdisteitä, kaavan I mukaisen dialkyyli-2,3-pyridiinidikarboksylaattiyhdisteen muodostamiseksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että dehydrohalogenointiaine on ammoniumsuola, liuotin on alkoholi, happo on etikkahappo ja toinen välituote muodostetaan lämpötilassa 45 °C tai enemmän.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavan I mukainen dialkyyli-2,3-pyridiinidikarboksylaattiyhdiste muodostetaan lämpötilassa 45 °C tai enemmän.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan dietyylipyridiini-2,3-dikarboksylaatti.

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan dietyyli-5-metyyli-2,3-pyridiinidikarboksylaatti.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan dietyyli-5-etyyli-2,3-pyridiinidikarboksylaatti.

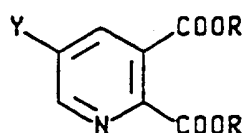
7. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan dimetyyli-5-(metoksimetyyli)-2,3-pyridiinidikarboksylaatti.

8. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan dietyyli-5-(kloorimetyyli)-2,3-pyridiinidikarboksylaatti.

## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av dialkyl-2,3-pyridindikarboxylat med formeln I

5

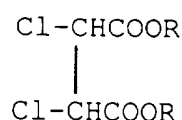


(I)

10

där R är C<sub>1-6</sub>-alkyl; och Y är väte eller C<sub>1-6</sub>-alkyl, som eventuellt är substituerad med 1 - 3 halogener eller en C<sub>1-4</sub>-alkoxigrupp, k ä n n e t e c k n a t av att dialkyldiklorsuccinat med formeln II

15

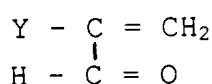


(II)

20

där R är C<sub>1-6</sub>-alkyl bringas att reagera med åtminstone en molekivalent av ett dehydrohalogeneringsmedel, som samtidigt kan fungera som en ammoniak-källa, såsom ammoniumacetat, ammoniumkarbonat, ammoniumkarbamat eller ammoniumsulfamat, eller ett dehydrohalogeneringsmedel, såsom trialkylamin, pyridin, pikolin eller ett kvaternart aminsalt, i närvaro av ett polärt lösningsmedel, såsom alkohol, nitril, karboxylsyraamid, sulfoxid eller sulfon, för att bilda en första mellanprodukt, denna första mellanprodukt bringas att reagera med ammoniak eller med ovan nämnda ammoniakkälla för att bilda en andra mellanprodukt, denna andra mellanprodukt bringas att reagera med åtminstone en molekivalent av en  $\alpha,\beta$ -omättad aldehyd eller keton med formeln III

30



(III)

35

där Y betecknar samma som ovan, och med en syra i närvaro av ett lösningsmedel, och eventuellt genom tillsats av en dehydreringskatalyt, som innehåller metaller valda ur gruppen platina, palladium, rutenium, iridium, nickel, järn, koppar, antimon, kobolt och rodium eller föreningar av nämnda metaller,  
5 för att bilda en dialkyl-2,3-pyridindikarboxylatförening enligt formel I.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att dehydrohalogeneringsmedlet är ett ammoniumsalt, lösningsmedlet är en alkohol, syran är ättikssyra och den andra mellanprodukten bildas vid en temperatur på 45 °C eller mer.

10 3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t av att dialkyl-2,3-pyridindikarboxylatföreningen enligt formel I bildas vid en temperatur på 45 °C eller mer.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer dietylpyridin-2,3-dikarboxylat.

15 5. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer dietyl-5-metyl-2,3-pyridin-dikarboxylat.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer dietyl-5-etyl-2,3-pyridin-dikarboxylat.

20 7. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer dimetyl-5-(metoximetyl)-2,3-pyridindikarboxylat.

8. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer dietyl-5-(klormetyl)-2,3-pyridin-dikarboxylat.