

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

208 956 B

(21) A bejelentés száma: 4008/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 12. 18.
(30) Elsőbbségi adatok:
631 594 1990. 12. 19. US

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 211/36

C 07 D 211/38

(40) A közzététel napja: 1992. 06. 29.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1994. 02. 28. SZKV 94/02

(72) Feltaláló:

Strong, Henry Lee, Somerset, New Jersey (US)

(73) Szabadalmas:

American Cyanamid Co., Stamford,
Connecticut (US)

(74) Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Eljárás adott esetben szubsztituált 2,3-piridin- és kinolin-karbonsav-származékok előállítására

(57) KIVONAT

Az (I) általános képletű 2,3-piridin- vagy -kinolin-dikarbonsavak vagy ezek savas sóinak képletében

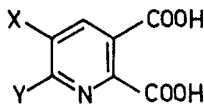
X és Y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos hidroxi-alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, 1–4 szénatomos halogén-alkil-, nitro-, ciano-, 1–4 szénatomos alkil-amino-, di(1–4 szénatomos alkil)-amino-, vagy 1–4 szénatomos alkil-szulfonilcsoport, vagy X és Y együtt (a) képletű csoportot alkot.

Az eljárás szerint

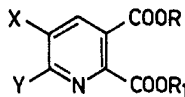
a) valamely (II) általános képletű 2,3-piridin- vagy -kinolin-dikarbonsav-diésztert – a képletben R és R₁ jelentése egymástól függetlenül 1–6 szénatomos alkilcsoport, továbbá X és Y jelentése a fentiekben megadott – víz és sav jelenlétében 50–110 °C közötti hőmérsékleten hidrolizálják, ahol az alkalmazott sav pK_a értéke 3,0-nál kisebb, miközben a reakció során fel-

szabaduló vizet és alkoholt a reakcióelegyből elkülönítik, majd a maradék reakcióelegyet 20–35 °C közötti hőmérsékletre lehűtik és bázissal a reakcióelegy maradványát 1,3–2,0 pH közötti értékre állítják be, majd a keletkezett terméket az elegyből elkülönítik, vagy

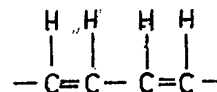
b) valamely (II) általános képletű vegyületet – a képletben R és R₁ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, X és Y jelentése a fentiekben megadott, víz és 3,0-nál kisebb pK_a konstanssal rendelkező sav jelenlétében 50 és 110 °C közötti hőmérsékleten hidrolizálják, majd a reakcióelegyet 20–40 °C közötti hőmérsékletre lehűtik, a lehűlt elegyet illékony klórozott szénhidrogénnel, éterrel, vagy vízzel nem elegyedő alkohollal mossák, majd a mosott elegyhez 1,1'-oxi-bisz[2-metoxi-etán]-t, 2,5,8,11-tetraoxadodekánt vagy 2,5,8,11,14-pentaoxapentadekánt adnak a keletkezett (I) általános képletű vegyület savas sóját elkülönítik, majd a savas sót vízben vagy vizes bázisban diszpergálják, amikor is (I) általános képletű vegyületet kapnak.



(I)



(II)



(a)

A leírás terjedelme: 8 oldal (ezen belül 1 lap ábra)

HU 208 956 B

A találmány tárgya új eljárás (I) általános képletű, adott esetben szubsztituált 2,3-piridin- és -kinolin-dikarbonsav-származékok és e vegyületek savas sóinak előállítására, a képletben

X és Y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos hidroxi-alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, 1–4 szénatomos halogén-alkil-, nitro-, ciano-, 1–4 szénatomos alkil-amino-, di(1–4 szénatomos alkil)-amino-, vagy 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-csoport, vagy X és Y együtt (a) képletű csoportot alkot. Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy

a) valamely (II) általános képletű 2,3-piridin- vagy -kinolin-dikarbonsav-diésztert – a képletben R és R₁ jelentése egymástól függetlenül 1–6 szénatomos alkil-csoport, továbbá X és Y jelentése a fentiekben megadott – víz és sav jelenlétében 50–110 °C közötti hőmérsékleten hidrolizálunk, ahol az alkalmazott sav pK_a értéke 3,0-nál kisebb, miközben a reakció során felszabaduló vizet és alkoholt a reakcióelegyből elkülönítjük, majd a maradék reakcióelegyet 20–35 °C közötti hőmérsékletre lehűtjük, és bázissal kezeljük ha a maradék elegy pH-értéke 1,3-nál kisebb, így a reakcióelegy maradékát 1,3–2,0 pH közötti értékre állítjuk be, majd a keletkezett terméket az elegyből elkülönítjük, vagy

b) valamely (II) általános képletű vegyületet – a képletben R és R₁ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, X és Y jelentése a fentiekben megadott, víz és 3,0-nál kisebb pK_a konstanssal rendelkező sav jelenlétében 50 és 110 °C közötti hőmérsékleten hidrolizálunk, majd a reakcióelegyet 20–40 °C közötti hőmérsékletre lehűtjük, a lehűlt elegyet illékony klórozott szénhidrogénnel, éterrel, vagy vízzel nem elegyedő alkohollal mossuk, majd a mosott elegyhez 1,1'-oxibisz[2-metoxi-etán]-t, 2,5,8,11-tetraoxadodekánt vagy 2,5,8,11,14-pentaoxapentadekánt adunk, majd a keletkező vizet elkülönítjük, ezután a maradékból a keletkezett (I) általános képletű vegyület savas sóját elkülönítjük, majd a savas sót vízben vagy vizes bázisban diszpergáljuk, amikor is (I) általános képletű vegyületet kapunk.

A 2-(2-imidazolin-2-il)-piridin- és -kinolin-származékoknak herbicid szerként való alkalmazása igen előnyös; ezen vegyületek közül némelyik igen széles spektrumú, és hatásukat mind a lombhullató, mind a fafélék esetében kifejtik. Némelyek ezek közül szelektív gyomirtó szerként alkalmazhatók és haszonnövények között növekedő gyomok irtására használhatók. A találmány szerinti eljárással előállított széles spektrumú vegyületeket tartalmazó készítményeket alkalmazni lehet ipari területeknek gyomoktól való tisztítására, vasutak és elektromos vezetékek gyommentesítésére. A szelektív gyomirtókat használjuk szójabab, borsó vagy lóhere földek gyommentesítésére. A fent felsorolt előnyös tulajdonságok miatt a kutatók számos előállítási eljárást dolgoztak ki a herbicid hatással rendelkező 2-(2-imidazolin-2-il)-piridin- és -kinolin-származékok előállítására.

Ismertek olyan eljárások, amelyekkel a 2,3-piridin-dikarbonsavakból 2,3-piridin-dikarbonsavanhidrid-származékokat állítanak elő; de ezen eljárások alkalmazási lehetősége meglehetősen korlátozott; a legtöbb előállítási eljárás időigényes, több lépésből áll vagy alacsony hozammal megy végbe.

Így például a 4 460 776 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (Wepplo P. J.) 6-szubsztituált-2,3-piridin-dikarbonsav-diészterek előállítását, valamint ezek hidrolízisét ismerteti; a hidrolízishez alkohol jelenlétében erős bázist alkalmaznak, a művelet eredményeként a megfelelő dikarbonsavhoz jutnak. Az elegyet ezt követően lehűtik, egy keton oldószerrel meghígítják, az oldatot szilárd nátrium-szulfáttal kezelik, majd szűrik. A szűrletet betöményítik, a maradékot éterrel eldörzsölik, majd a dikarbonsavat szűréssel elkülönítik. A keletkezett dikarbonsavat ezt követően ecetsav-anhidriddel kezelik, dimetoxi-etán és piridin jelenlétében, amikor is 6-szubsztituált-2,3-piridin-dikarbonsav-anhidridet kapnak, e vegyületből egy további reakciólépés segítségével herbicid hatású 6-szubsztituált-2-(5-izopropil-5-metoxi-4-oxo-2-imidazolin-2-il)-nikotinsavat állítanak elő.

A 4 608 079 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (Los M.) 3-klór-4-metil-ftálsav előállítását ismertetik 3-klór-N,N-dietil-p-toluamidből kiindulva. A művelethez ciklohexános butil-lítiumot használnak, az átalakítást vízmentes tetrahidrofuran és N,N,N',N'-tetrametil-etilén-diamin jelenlétében végzik.

A 4 723 111 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (Doehner R. F.) szubsztituált és diszubsztituált piridin-2,3-dikarbonsav-észterek előállítását írják le. E szabadalmi leírásban ismertetik a Wepplo-féle dikarbonsav-észter hidrolízist is, amelyet lúgos közegben végeznek, és a művelet eredményeként szubsztituált vagy diszubsztituált dikarbonsavakat kapnak, amit ezt követően dikarbonsav-anhidriddé alakítanak. A kapott anhidridet ezt követően amino-karboxamiddal vagy amino-tiokarboxamiddal reagáltatva piridin-monokarbonsav diamidot állítanak elő, majd a kapott vegyület ciklizálva szubsztituált vagy diszubsztituált 2-(5-izopropil-5-metil-4-oxo-2-imidazolin-2-il)-nikotinsavat állítanak elő.

Ismeretesek azok a módszerek, ahol a kinolin-származékok oxidációjához átmenetifém katalizátort alkalmaznak (így például a 3 345 223 és 3 150 005 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírások, a 2 193 820 számú francia szabadalmi leírás, valamint a 3 829 432 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint); ezen irodalmi helyeken olyan módszereket ismertetnek, amelyek segítségével szubsztituálatlan 2,3-piridin-dikarbonsavat állítanak elő, vagy olyan származékokat, amelyek nem tartalmaznak az eljárás során oxidálható szubsztituenseket. A 3 027 380 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a 2,3-piridin-dikarbonsav-származékok előállítására szintén oxidációt alkalmaznak; így 3-fluor-kinolint nascens atomos oxigénnel kezelve 5-fluor-piridin-2,3-dikarbonsavat állítanak elő. A 880 592 számú nagy-britanniabeli szabadalmi leírás olyan meg-

oldást ismertet, amelynek segítségével szubsztituált vagy szubsztituátlan 2,3-piridin-dikarbonsav-származékot állítanak elő ozonolízis segítségével, kiindulási anyagként benzazin-származékokat, így például kinalidint, lepidint, karbosztírolt, 8-hidroxi-kinolint és 2-amino-kinolint alkalmaznak kellő mennyiségű ásványi sav jelenlétében; ásványi savként salétromsavat, kénsavat vagy foszforsavat használnak, ily módon benzazinsókat képeznek.

Ismertek azok az eljárások, amelyek segítségével alkilcsoporttal szubsztituált 2,3-piridindikarbonsavakat oxidatív módszerrel állítanak elő lepidinből (4-metil-kinolin) kiindulva.

Hoogeweff S. és van Dorp W. A. Chem. Ber. 13, 1369 közleményében leírják, hogy lepidint permanganáttal lépésekben oxidálva 4-metil-2,3-piridindikarbonsav állítható elő.

Riedel C., Chem. Ber. 16. 1609–1616 közleményében hivatkozik Hoogeweff és van Dorp fenti közleményére, és javasolja, hogy az ott leírtak szerint β -etil-benzokinolinból oxidációs lépések segítségével β -etil-piridin-2,3-karbonsavakat állítsanak elő; a kapott vegyületet kalcium-hidroxid felett desztillálva dekarboxilezést végez, és így β -etil-piridint nyer. A kapott vegyületet további oxidáció segítségével β -piridin-karbonsavvá alakítja; ezen eljárás segítségével, a karbonsav szubsztituens helyzetét pontosítani lehet.

Riedel ismertetése szerint β -etil-benzokinolint krómsavval oxidálva β -benzokinolin-karbonsavhoz lehet jutni, e vegyületet kálium-permanganáttal tovább oxidálva lúgos körülmények között a megfelelő piridin-dikarbonsavhoz lehet jutni. Ezen eredményekből Riedel arra a következtetésre jut, hogy a β -etil-kinolin és a lepidin viselkedésében mutatkozó eltérés az alkil-lánc hosszúságában mutatkozó különbségre vezethető vissza (etil- vagy metillánc).

Doebner O. és van Miller W. (Chem. Ber. 18, 1640–1644) a Riedel-féle következtetésekre reagálva Weidel H.-t idézi (Monatshefte F. Chem. 3 79). Weidel szerint cinkolepidint krómsavval oxidálva kálium-permanganát helyett, nem a benzol-csoport, hanem a metilcsoport oxidálódik. Doebner és van Miller szintén bemutatja, hogy β -metil-kinolint krómsavval oxidálva a metilcsoport oxidációja is fellép.

A Doebner és van Miller közleményének alátámasztására igazolták, hogy lúgos körülmények között 3-etil-kinolint kálium-permanganáttal oxidálva (ezen körülmények között végezte Riedel a β -benzokinolin-karbonsavnak a megfelelő piridin-trikarbonsavvá történő utólagos oxidációját is) mintegy 6–7%-ban 5-etil-piridin-2,3-dikarbonsav keletkezik.

Ismertek újabb oxidációs módszerek is, amelyek segítségével olyan 2,3-piridin-dikarbonsav-származékok állíthatók elő, amelyek a piridingyűrű 4, 5 és 6-helyzetében szubsztituens hordoznak; ezek közül említjük meg az alábbiakat;

A) 8-hidroxi-3-metil-kinolint salétromsavval oxidálva 5-metil-piridin-2,3-dikarbonsav állítható elő; a kiindulási anyagot Skraup-reakció segítségével állítják elő o-amino-fenolból kiindulva, reagensként α -

metil-akrilaldehidet alkalmaznak; [Oakes V. és Ryden H. N., J. Chem. Soc., 4433 (1956)];

B) Blank B. és munkatársai [J. Med. Chem. 17. kötet, 10. szám (1974)] az alábbi vegyületek előállítását ismertetik: 4-metil-piridin-2,3-dikarbonsav, 65%-os hozammal; 5-metil-piridin-2,3-dikarbonsav, 50%-os hozammal; 6-metil-piridin-2,3-dikarbonsav, 57%-os hozammal; e vegyületek a megfelelő 4, 5 vagy 6-metil-8-hidroxi-kinolinból állíthatók elő salétromsavas oxidáció segítségével; 5-klór-piridin-2,3-dikarbonsav állítható elő 31%-os hozammal 3-klór-kinolinból kiindulva, oxidálószerként kálium-permanganátot használva.

A fenti közlemények szerint salétromsavval oxidálva 3-etil-8-hidroxi-kinolint (e vegyületet o-amino-fenolból kiindulva a Skraup-féle reakció körülményei között állítják elő a kiindulási vegyületet 2-etil-akroleinnel reagáltatva; így 39%-os hozam érhető el), 5-etil-2,3-piridin-dikarbonsav állítható elő 40%-os hozammal. A kapott vegyület olvadáspontja 146–147 °C.

A fentiekben ismertetett eljárások nem alkalmasak arra, hogy segítségükkel nagyüzemi méretben állítsunk elő 2,3-piridin- és kinolindikarbonsav-származékokat.

A találmány szerinti megoldás feladata olyan eljárás kidolgozása, amelynek segítségével szubsztituált és szubsztituátlan 2,3-piridin és kinolindikarbonsav-származékokat lehet kedvező hozammal ipari körülmények között előállítani.

A találmány szerinti eljárás különösen eredményesen alkalmazhatjuk 5-etil-2,3-piridin-dikarbonsav, 2,3-piridin-dikarbonsav, 5-metoxi-metil-2,3-piridin-dikarbonsav, 5-metil-2,3-piridin-dikarbonsav és 2,3-kinolindikarbonsav előállítására.

Az előállított (I) általános képletű 2,3-piridin és -kinolin-dikarbonsavakat szűrővel különítjük el a reakcióelegyből vagy pedig a reakcióelegyet megfelelő oldószerrel extraháljuk. Megfelelő oldószerként alkalmazhatunk tetrahidrofuránt vagy vízzel nem elegyedő alkoholokat.

Azok a savak, amelyeknek ionizációs konstansa (pK_a) 3,0-nál nagyobb, nem képesek a piridin vagy kinolin gyűrűt az (I) általános képletű vegyületeknél teljes mértékben protonálni. Ennek következtében az (I) általános képletű vegyületek dekarboxileződés révén elbomlanak. Célszerű olyan savakat alkalmazni, amelyek pK_a értéke 3,0-nál kisebb, így a nemkívánatos dekarboxilezést el lehet kerülni és a (II) általános képletű dikarbonsav-észterek eredményesen hidrolizálhatók (I) általános képletű dikarbonsavakká.

A találmány szerinti eljáráshoz savként alkalmazhatunk olyan ásványi savakat vagy szerves savakat, amelyek ionizációs konstansa (pK_a) 3,0-nál kisebb. E savak közül említjük meg a kénsavat, hidrogén-bromidot, hidrogén-kloridot. A (II) általános képletű dikarbonsav-diészterek hidrolíziséhez legalább 1,1 mólekvi-valens mennyiségű savat használunk. Általában az alkalmazott sav mennyisége a (II) általános képletű diészterre számítva 1,5–5,0 mól, még előnyösebb, ha ez az értéke 3–5 mólekvi-valens között van. A savak ionizációs konstansait a következőkben soroljuk fel:

Sav	pK _a
kénsav	-3,0
kénessav	1,9
sósav	-6,1
hidrogén-bromid	-9,0
trifluor-ecetsav	0,5
triklór-ecetsav	0,5
β-naftalinszulfonsav	0,6
benzolszulfonsav	2,6
p-toluolszulfonsav	0,9
p-etil-benzolszulfonsav	0,9
diklór-ecetsav	1,3
foszforsav	2,5

A találmány szerinti eljárásához bázisként célszerűen vizes bázist, így például alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidot vagy -karbonátot alkalmazunk; előnyösen vizes nátrium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot használunk.

A találmány szerinti megoldáshoz klórozott szénhidrogénként előnyösen diklór-metánt, szén-tetrakloridot, kloroformot, 1,2-diklór-etánt, 1,1,1-triklór-etánt vagy hasonló oldószert alkalmazunk. Előnyösen diklór-metán használható a találmány szerinti eljárásnál. A találmány szerinti megoldáshoz felhasználható éterek közül megemlítjük a dietil-étert, a tetrahidrofuránt stb, előnyösen tetrahidrofuránt használunk. Vízzel nem elegyedő alkoholként szerepelhet n-butanol, n-hexanol, n-pentanol stb.

A víz és alkohol azeotróp elegyet képez magasabb hőmérsékleten, és az azeotróp elegyet a reakcióelegyből folyamatos desztillálással eltávolíthatjuk. Mint ahogy a melléktermékként keletkező alkoholt a reakcióelegyből folyamatosan ledesztilláljuk, a reakcióelegyben nem léphet fel egyensúlyi állapot, a reakció folyamatosan előre halad mindaddig, amíg az összes jelen lévő (II) általános képletű dikarbonsav-diészter el nem hidrolizál. Ily módon az összes kiindulási anyagot (I) általános képletű 2,3-piridin- vagy -kinolin-dikarbonsavvá alakíthatjuk át.

Az (I) általános képletű 2,3-piridin- és -kinolin-dikarbonsavak sóit a vizes oldatból általában nem lehet elkülöníteni. Ezért a reakcióelegyet célszerűen magas forráspontú oldószerezrel, így 1,1'-oxi-bisz[2-metoxi-etán]-nal, 2,5,8,11-tetraoxo-dodekánal, 2,5,8,11,14-pentaoxa-pentadekánal kezeljük, és a vizet desztilláció segítségével a reakcióelegyből eltávolítjuk magasabb hőmérsékleten és/vagy csökkentett nyomáson. A víz eltávolítása után a fent említett sók magas hozammal különíthetők el a reakcióelegyből.

A találmány szerinti megoldást az alábbi példák szemléltetik a korlátozás szándéka nélkül.

1. példa

5-Metoxi-2,3-piridin-dikarbonsav előállítás kén-sav alkalmazásával

12,0 g (0,05 mól) 5-metoxi-2,3-piridin-dikarbonsav-dimetil-észter, 14,7 g (0,15 mól) kénsav és 40 g (2,2 mól) vizet elegyít 70–110 °C közötti hőmérsékletre melegítjük fel. A metanol és víz elegyét folyamatosan desztilláljuk le a reakcióelegyből, a reakcióelegyet fo-

lyamatosan melegítjük mindaddig, amíg a reakció be nem fejeződik. Ezt kromatográfiás analízissel ellenőrizzük. A reakció befejezése után az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, 50 tömeg%-os nátrium-hidroxid segítségével az elegy pH-ját 1,3–2,0 értékre állítjuk. A cím szerinti vegyületet szűrővel elkülönítjük, 20 ml vízzel mossuk, majd vákuumban bepároljuk. A cím szerinti vegyületet NMR, továbbá tömegspektroszkópiái vizsgálattal azonosítjuk, továbbá magas nyomású folyadékkromatográfiával ellenőrizzük a kapott termék tisztaságát. A kapott termék tisztasága 96%-nál nagyobb.

2. példa

5-Metoxi-metil-2,3-piridin-dikarbonsav előállítása sósav alkalmazásával

12,0 g (0,05 mól) 5-metoxi-metil-2,3-piridin-dikarbonsav-dimetil-észter, 9,1 g (0,25 mól) sósav és 36 g víz elegyét 70–110 °C hőmérsékletre melegítjük. A reakcióelegyből folyamatos melegítés közben metanol, vizet és sósavat desztillálunk le. A desztillációt mindaddig folytatjuk, amíg a reakció teljessé nem válik. Ezt kromatográfiás vizsgálattal ellenőrizzük. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, a pH-t 1,3–2,0 értékre állítjuk 50 tömeg%-os nátrium-hidroxid oldattal. A kapott cím szerinti vegyületet szűrővel elkülönítjük, a terméket 20 ml vízzel mossuk, majd vákuumban szárítjuk. A cím szerinti vegyületet NMR vizsgálattal, tömegspektroszkópiával és magas nyomású folyadékkromatográfiával ellenőrizzük, a kapott termék tisztasága 92% felett van.

3. példa

5-Metil-2,3-piridin-dikarbonsav előállítása foszfor-sav alkalmazásával

20,9 g (0,1 mól) 5-metil-2,3-piridin-dikarbonsav-dimetil-észtert, 29,4 g (0,3 mól) foszforsavat, 60,0 g (3,3 mól) vizet elegyítünk, az elegyet 70–110 °C közötti hőmérsékletre felmelegítjük. A reakcióelegyből metanol és víz elegyét folyamatosan ledesztillálva a desztillációt mindaddig folytatjuk, amíg a reakció teljessé nem válik; ezt kromatográfiás vizsgálattal ellenőrizzük. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, ekkor a cím szerinti vegyület csapadék formájában válik le, ezt szűrővel elkülönítjük, 30 ml vízzel mossuk, vákuumban szárítjuk. A kapott terméket NMR vizsgálattal, tömegspektroszkópiával és magas nyomású folyadékkromatográfiával ellenőrizzük. A kapott termék tisztasága 97% felett van.

4. példa

5-Metil-2,3-piridin-dikarbonsav előállítása sósav alkalmazásával

20,9 g (0,1 mól) 5-metil-2,3-piridin-dikarbonsav-dimetil-észter, 18,2 g (0,5 mól) sósav és 72 g víz elegyét 70–110 °C hőmérsékleten kevertetjük. Az elegyből metanol, vizet és sósavat desztillálunk le. A desztillálást folyamatosan végezzük, amíg a reakció végbe nem megy, a reakció előrehaladását kromatográfiás vizsgálattal ellenőrizzük. Ezután a reakcióelegyet vá-

kuumban betöményítjük, majd vízzel meghígítjuk. A cím szerinti vegyületet szűrőssel különítjük el, a kapott anyagot 30 ml vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. A cím szerinti vegyületet NMR vizsgálattal, tömegspektroszkópiával és magas nyomású folyadékkromatográfiával ellenőrizzük. A kapott termék tisztasága 96% feletti.

5. példa

5-Metil-2,3-piridin-dikarbonsav előállítás hidrogén-bromid alkalmazásával

20,9 g (0,1 mól) 5-metil-2,3-piridin-dikarbonsav-dimetil-észtert, 40,5 g (0,5 mól) hidrogén-bromidot és 50 g vizet elegyítünk. Az elegyet 70–110 °C hőmérsékletre felmelegítjük, majd az elegyből folyamatosan metanolt, vizet és hidrogén-bromidot desztillálunk le. Az elegyet mindaddig melegítjük és desztilláljuk, amíg a reakció teljesen végbe nem megy. Ezt kromatográfiás analízissel ellenőrizzük. Ezután a reakcióelegyet vákuumban betöményítjük, vízzel meghígítjuk. A cím szerinti vegyületet szűrőssel különítjük el, a kapott anyagot 30 ml vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. A cím szerinti vegyületet NMR vizsgálattal, tömegspektroszkópiával és magas nyomású folyadékkromatográfiával ellenőrizzük. A kapott termék tisztasága 96% felett van.

6. példa

5-Etil-2,3-piridin-dikarbonsav előállítása kénsav alkalmazásával

25 g (0,1 mól) 5-etil-2,3-piridin-dikarbonsav-dietil-észtert, 30 g (0,3 mól) kénsavat és 60 g (3,3 mól) vizet elegyítünk. Az elegyet 70–110 °C hőmérsékletre felmelegítjük, majd folyamatosan etanolt, vizet és hidrogén-kloridot desztillálunk le az elegyből. A desztillálást mindaddig folytatjuk, amíg a reakció teljesen be nem fejeződik. Ezt kromatográfiás vizsgálattal ellenőrizzük. A reakció befejeződése után az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, a pH-t 50 tömeg%-os nátrium-hidroxid segítségével 1,3–2,0 értékre állítjuk. A cím szerinti vegyületet szűrőssel különítjük el, a kapott anyagot 20 ml vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. A cím szerinti vegyületet NMR vizsgálattal, tömegspektroszkópiával és magas nyomású folyadékkromatográfiával ellenőrizzük. A kapott termék tisztasága 98% feletti.

7. példa

5-Etil-2,3-piridin-dikarbonsav előállítása sósav alkalmazásával

182 g (0,73 mól) 5-etil-2,3-piridin-dikarbonsav-dietil-észtert, 93 g (2,5 mól) hidrogén-kloridot és 60 g (3,3 mól) vizet elegyítünk. Az elegyet 70–110 °C hőmérsékletre felmelegítjük. A reakcióelegyből folyamatosan etanolt, vizet és sósavat desztillálunk le, majd az elegyhez 18 tömeg%-os vizes hidrogén-kloridot adunk a ledesztillált sósav pótlására. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten tartjuk és a desztillálást mindaddig folytatjuk, amíg a reakció teljessé nem válik. A reakció lefutását kromatográfiás analízissel ellenőrizzük. A reakció befejeződése után az elegyet szobahőmérsékletre

lehűtjük, a pH-t 50 tömeg%-os nátrium-hidroxid segítségével 1,3–2,0 értékre állítjuk. A cím szerinti vegyületet szűrőssel különítjük el, a kapott anyagot 20 l vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. A cím szerinti vegyületet NMR vizsgálattal, tömegspektroszkópiával és magas nyomású folyadékkromatográfiával ellenőrizzük. A kapott termék tisztasága 96% feletti.

8. példa

5-Etil-2,3-piridin-dikarbonsav előállítása sósav és diglim alkalmazásával

44,2 g (0,18 mól) 5-etil-2,3-piridin-dikarbonsav-dietil-észtert, 23,3 g (0,64 mól) hidrogén-kloridot és 10 g, 5,7 mól vizet elegyítünk. Az elegyet 80 °C hőmérsékleten tartjuk 18 óra hosszat. Ezután a reakcióelegyet 30 °C-ra lehűtjük, majd metilén-kloriddal mossuk. A reakcióelegyhez diglimet adunk, majd az elegyet vákuumban betöményítjük, ezután metilén-kloriddal meghígítjuk, majd leszűrjük. A szűrőpogácsát diglimmel és metilén-kloriddal mossuk, így a cím szerinti vegyület sósavas sóját kapjuk. A szűrőpogácsát ezután vízzel szuszpendáljuk, leszűrjük, szárítjuk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk. A kapott vegyületet NMR vizsgálattal, tömegspektroszkópiával és magas nyomású folyadékkromatográfiával ellenőrizzük. A kapott termék tisztasága 99% feletti.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

30

1. Eljárás az (I) általános képletű 2,3-piridin- vagy kinolin-dikarbonsavak vagy ezek savas sóinak előállítására, a képletben

35

X és Y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos hidroxi-alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, 1–4 szénatomos halogén-alkil-, nitro-, ciano-, 1–4 szénatomos alkil-amino-, di(1–4 szénatomos alkil)-amino-, vagy 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-csoport, vagy X és Y együtt (a) képletű csoportot alkot, *azzal jellemezve*, hogy

40

a) valamely (II) általános képletű 2,3-piridin- vagy kinolin-dikarbonsav-diésztert – a képletben R és R₁ jelentése egymástól függetlenül 1–6 szénatomos alkil-csoport, továbbá X és Y jelentése a fentiekben megadott – víz és sav jelenlétében 50–110 °C közötti hőmérsékleten hidrolizálunk, ahol az alkalmazott sav pK_a értéke 3,0-nál kisebb, miközben a reakció során felszabaduló vizet és alkoholt a reakcióelegyből elkülönítjük, majd a maradék reakcióelegyet 20–35 °C közötti hőmérsékletre lehűtjük, és bázissal kezeljük, ha a maradék elegy pH-értéke 1,3-nál kisebb, így a reakcióelegy maradékát 1,3–2,0 pH közötti értékre állítjuk be, majd

55

b) valamely (II) általános képletű vegyületet – a képletben R és R₁ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, X és Y jelentése a fentiekben megadott, víz és 3,0-nál kisebb pK_a konstanssal rendelkező sav jelenlétében 50 és 110 °C közötti hőmérsékleten hidrolizál-

60

lunk, majd a reakcióelegyet 20–40 °C közötti hőmérsékletre lehűtjük, a lehűlt elegyet illékony klórozott szénhidrogénnel, éterrel, vagy vízzel nem elegyedő alkohollal mossuk, majd a mosott elegyhez 1,1'-oxibisz[2-metoxi-etán]-t, 2,5,8,11-tetraoxadodekánt vagy 2,5,8,11,14-pentaoxapentadekánt adunk, majd a keletkező vizet elkülönítjük, ezután a maradékból a keletkezett (I) általános képletű vegyület savas sóját elkülönítjük, majd a savas sót vízben vagy vizes bázisban diszpergáljuk, amikor is (I) általános képletű vegyületet kapunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hidrolízishez savként kénsavat, kénessavat, sósavat, hidrogén-bromidot, trifluor-ecetsavat, triklór-ecetsavat, β -naftalin-szulfonsavat, benzolszulfonsavat, p-toluol-szulfonsavat, p-etil-benzolszulfonsavat, diklór-ecetsavat vagy foszforsavat alkalmazunk 3–5 mól ekvivalens mennyiségben, a kezelt diészter egy móljára számítva.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy bázisként alkálifém-hidroxid vizes oldatát alkalmazzuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakcióelegy pH-ját 1,3–2,0 értékre állítjuk, majd a keletkezett (I) általános képletű vegyületet szűrővel távolítjuk el.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,

hogy savként kénsavat, sósavat vagy hidrogén-bromidot és bázisként nátrium-hidroxidot alkalmazunk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2,3-piridin vagy -kinolin-dikarbonsavként 5-etil-2,3-piridin-dikarbonsav, 5-metoxi-metil-2,3-piridin-dikarbonsav, 2,3-piridin-dikarbonsav, 5-metil-2,3-piridin-dikarbonsav vagy 2,3-kinolin-dikarbonsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a művelethez savként kénsavat, sósavat vagy hidrogén-bromidot és bázisként nátrium-hidroxidot alkalmazunk.

7. Az 1. igénypont b) pontja szerinti eljárás 2,3-piridin vagy -kinolin-dikarbonsavként 5-etil-2,3-piridin-dikarbonsav, 5-metoxi-metil-2,3-piridin-dikarbonsav, 2,3-piridin-dikarbonsav, 5-metil-2,3-piridin-dikarbonsav és 2,3-kinolin-dikarbonsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

8. Az 1. igénypont b) pontja szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy savként sósavat alkalmazunk 1,5–5 mólekvalens mennyiségben a diészter móljaira számítva.

9. Az 1. igénypont b) pontja szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy illékony klórozott szénhidrogénként diklór-metánt, kloroformot vagy szén-tetrakloridot, éterként dietil-étert vagy tetrahidrofuránt, továbbá vízzel nem elegyedő alkoholként n-butanolt, n-hexanolt vagy n-pentanolt alkalmazunk.

