



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 54380

(13) C2

(51) 7 C07D213/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СПОЛУК 5-(АЛКОКСИМЕТИЛ)-2,3-ПИРИДИНКАРБОКСИМІДУ, ПРОМІЖНА СПОЛУКА ТА СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ІМІДАЗОЛІНОВИХ СПОЛУК**

1

2

(21) 97062647

(22) 05 06 1997

(24) 17 03 2003

(31) 08/661,289

(32) 10 06 1996

(33) US

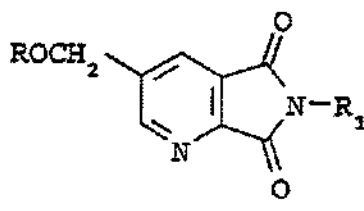
(46) 17 03 2003, Бюл. №3, 2003 р

(72) Кремер Кеннет Альфред, US, Бу Вен-Ксу, CN, Молдинг Дональд Рой, US

(73) Американ Ціанамід Компані, US

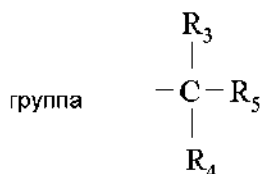
(56) EP 308084 A1, 22 03 89

(57) 1 Способ получения соединения 5-(алкоксиметил)-2,3-пиридиндикарбоксимида структурной формулы I



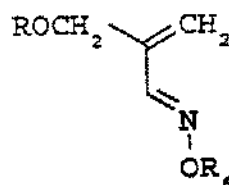
(I),

в которой R = -C₁-C₆-алкил, R₁ = водород, C₁-C₆-алкил, C(O)R₂, фенил, необязательно замещенный, в любой комбинации, от одного до четырех галогенов, C₁-C₄-алкилов, C₁-C₄-алкокси-, нитро- или цианогрупп, бензил, необязательно замещенный в фенильном кольце, в любой комбинации, от одного до четырех галогенов, C₁-C₄-алкилов, C₁-C₄-алкокси-, нитро- или цианогрупп, или



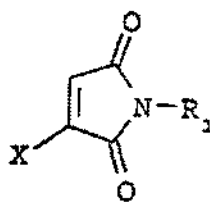
R₂ = -C₁-C₆-алкил, фенил, необязательно замещенный, в любой комбинации, от одного до четырех галогенов, C₁-C₄-алкилов, C₁-C₄-алкокси-, нитро- или цианогрупп, или бензил, необязательно замещенный в фенильном кольце, в любой комбинации, от одного до четырех галогенов, C₁-C₄-алкилов, C₁-C₄-алкокси-, нитро- или цианогрупп,

R₃ и R₄, каждый, независимо, представляет собой C₁-C₄-алкил, и R₅ = цианогруппа или CONH₂, отличающийся тем, что включает реакцию оксима 2-(алкоксиметил)-2-пропен-1-она структурной формулы II



(II),

в которой R описан выше и R₆ = водород или C₁-C₄-алкил с замещенным имидом малеиновой кислоты структурной формулы III



(III),

в которой R₁ принимает значения, указанные выше и X - галоген, фенилсульфинил или 1-имидазопил, с основанием, выбранным из группы, состоящей из три (C₂-C₄-алкил) амина, ацетата щелочного металла и их смеси, в присутствии растворителя при повышенной температуре

2 Способ по п. 1, отличающийся тем, что основание выбирают из группы, состоящей из триэтиламина, ацетата натрия и ацетата калия, и основание присутствует в количестве, по меньшей мере, одного мольного эквивалента относительно соединения формулы I

3 Способ по п. 1, отличающийся тем, что дополнительно используют катализатор фазового переноса, выбранный из группы, состоящей из 18-краун-6 и 15-краун-5

4 Способ по п. 1, отличающийся тем, что дополнительно используют карбонат щелочного металла, выбранный из карбоната натрия и карбоната калия

5 Способ по п. 1, отличающийся тем, что R и R₆

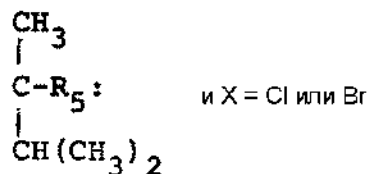
(13) C2

(11) 54380

(19) UA

= метил,

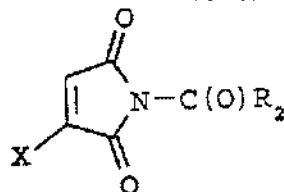
R₁ = метил, фенил или



6 Способ по п. 1, отличающийся тем, что растворитель выбирают из группы, состоящей из ароматического углеводорода, галогенированного ароматического углеводорода, полиядерного ароматического углеводорода, гликоля и их смеси, и точка кипения растворителя составляет, по меньшей мере, около 75°C

7 Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение формулы II вводят в реакцию с соединением формулы III и основанием при температуре примерно от 75 до 150°C

8 Соединение структурной формулы

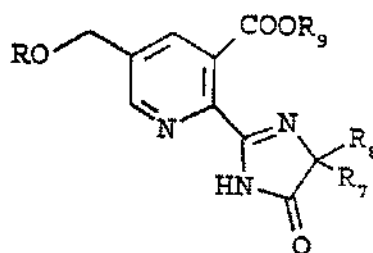


в которой X - галоген и

R₂ = C₁-C₆-алкил, фенил, необязательно замещенный, в любой комбинации, от одного до четырех галогенов, C₁-C₄-алкилов, C₁-C₄-алкокси-, нитро- или цианогрупп, или бензил, необязательно замещенный в фенильном кольце, в любой комбинации, от одного до четырех галогенов, C₁-C₄-алкилов, C₁-C₄-алкокси-, нитро- или цианогрупп

9 Соединение по п. 8, в котором X = Cl или Br и R₂ = C₁-C₄-алкил, фенил или бензил

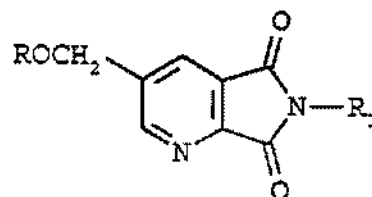
10 Способ получения имидазолиновых соединений, обладающих гербицидной активностью формулы VII



(VII),

в которой R определен в п. 1, R₇ = C₁-C₄-алкил, R₈ - C₁-C₄-алкил, C₃-C₆-циклоалкил или R₇ и R₈ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C₃-C₆-циклоалкил, необязательно замещенный метилом, и R₉ = водород, ди(низший алкил)иминогруппа, C₁-C₁₂-алкил, необязательно замещенный одной из следующих групп C₁-C₃-алкоксигруппа, галоген, гидроксигруппа, C₃-C₆-циклоалкил, бензилоксигруппа, фурил, фенил, галогенфенил, низший алкилфенил, низший алкоксифенил, нитрофенил, карбоксигруппа, низший алкоксикарбонил, цианогруппа или три(низший алкил)аммоний, C₃-C₁₂-алкенил, необязательно замещенный одной из следующих групп C₁-C₃-алкоксигруппа, фенил, галоген или низший алкоксикарбонил или двумя C₁-C₃-алкоксигруппами или двумя галогенами, C₃-C₆-циклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя C₁-C₃-алкилами или катион, отличающийся тем, что включает

(а) получение соединения формулы I



(I),

в которой R и R₁, определены в пункте 1, способом по пункту 1,

и

(b) превращение соединения формулы I в соединение формулы VII

Соединения 5- (алкоксиметил) -2,3-пиридиндикарбоксиамида применимы в качестве промежуточных продуктов для получения производных 5- (алкоксиметил) -2- (2-имидазолин-2-ил) никотиновой кислоты, обладающих гербицидной активностью эфиров и солей. Способы получения соединений 5- (алкоксиметил) -2,3-пиридиндикарбоксиамида довольно ограничены, а те способы, которые доступны, требуют использования длительных методов очистки для обеспечения высокой чистоты соединений 5- (алкоксиметил)-2,3-пиридиндикарбоксиамида

В Европейской заявке на патент EP 308 084 в общем виде указано, что 5-(алкоксиметил)-2,3-пиридиндикарбоксимид может быть получен реакцией соединения замещенного оксима с соедине-

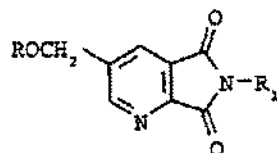
нием галогенмалеимида в присутствии неорганического основания. Однако, этот способ не удовлетворителен, так как он дает смесь целевого соединения 5- (алкоксиметил) -2,3-пиридиндикарбоксиамида и относительно высокий процент нежелательного соединения 5-метил-2,3-пиридиндикарбоксиамида. Следовательно, дополнительно нужны трудоемкие и требующие много времени методы очистки, чтобы получить соединения 5- (алкоксиметил) -2,3-пиридиндикарбоксиамида с высокой чистотой. Если смесь не очищена очень хорошо, 5-(алкоксиметил)-2- (2-имидазолин-2-ил) никотиновая кислота, ее эфир или соль, полученные из смеси, будет загрязнено 5-метил-2-(2-имидазолин-2-ил) никотиновой кислотой, ее эфиром или солью, которые

имеют другие гербицидные свойства, отличные от свойств целевых соединений

Следовательно, цель настоящего изобретения - обеспечить способ получения соединений 5-(алкоксиметил)-2,3-пиридиндикарбоксамида высокой чистоты

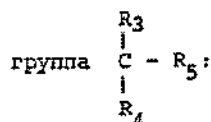
Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает эффективный и продуктивный способ получения соединения 5-(алкоксиметил)-2,3-пиридиндикарбоксамида, имеющего структурную формулу 1

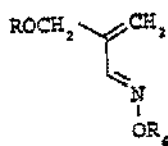


(I)

в которой R - C₁-C₆-алкил R₁ - водород, C₁-C₆-алкил, C(O)R₂, фенил, необязательно замещенный, в любой комбинации, от одного до четырех галогенов, C₁-C₄-алкилов, C₁-C₄-алкокси-, нитро- или цианогрупп, бензил, необязательно замещенный в фенильном кольце, в любой комбинации, от одного до четырех галогенов, C₁-C₄-алкилов, C₁-C₄-алкокси-, нитро- или цианогрупп, или

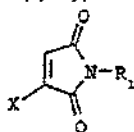


R₂ - C₁-C₆-алкил, фенил, необязательно замещенный, в любой комбинации, от одного до четырех галогенов, C₁-C₄-алкилов, C₁-C₄-алкокси-, нитро- или цианогрупп, или бензил, необязательно замещенный в фенильном кольце, в любой комбинации, от одного до четырех галогенов, C₁-C₄-алкилов, C₁-C₄-алкокси-, нитро- или цианогрупп R₃ и R₄, каждый, независимо, представляет собой C₁-C₄-алкил и R₅ - цианогруппа или CONH₂, способ, который включает реакцию оксима 2-(алкоксиметил)-2-пропен-1-она структурной формулы II



(II)

в которой R принимает значения, указанные выше и R₆ - водород или C₁-C₆-алкил, с соединением замещенного имида малеиновой кислоты структурной формулы III



(III)

в которой R₁ принимает значения, указанные выше и X - галоген, фенилсульфинил или 1-

имидазолил, и основанием, выбранным из группы, состоящей из три (C₂-C₄-алкил) амина, ацетата щелочного металла и их смеси, в присутствии растворителя при повышенной температуре

Неожиданно было найдено, что соединения 5-(алкоксиметил)-2,3-пиридиндикарбоксамида получают с высокой чистотой, если используют эффективный и продуктивный способ настоящего изобретения

В одном предпочтительном варианте изобретения оксим 2-(алкоксиметил)-2-пропен-1-она формулы II реагирует по меньшей мере, с одним мольным эквивалентом замещенного имида малеиновой кислоты формулы III и, по меньшей мере, с одним мольным эквивалентом три (C₂-C₄-алкил) -амин или ацетата щелочного металла или их смеси, предпочтительно, при температуре от около 75 до 150°C, более предпочтительно от около 90 до 135°C, в присутствии растворителя, имеющего точку кипения, по меньшей мере, 75°C

Преимущественно, было найдено, что соединения

5-(алкокси-метил)-2,3-пиридиндикарбоксамида получают с высокой чистотой, эффективным и продуктивным способом настоящего изобретения

Напротив, соединения 5-(алкоксиметил)-2,3-пиридиндикарбоксамида загрязнены значительными количествами соединений 5-метил-2,3-пиридиндикарбоксамида, если их получают способом, описанным в EP 308084-A1

Соединения 5-(алкоксиметил)-2,3-пиридиндикарбоксамида можно выделить разбавлением реакционной смеси водой и фильтрацией продукта формулы I из водной смеси. Соединения формулы I могут быть также выделены концентрированием реакционной смеси в вакууме и фильтрацией продукта из концентрированной смеси. Альтернативно, реакционная смесь может быть использована в способе получения конечного гербицидного средства без выделения соединения формулы I

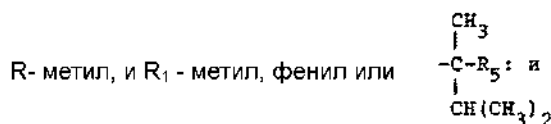
Иллюстративными примерами галогена являются фтор, хлор, бром и йод

Основание является особенно важным компонентом настоящего изобретения, поскольку оно значительно снижает образование 5-метил-2,3-пиридиндикарбоксамида Три (C₂-C₄-алкил) амины, пригодные для использования в настоящем изобретении, включают триэтиламин, N,N - диэтилизопропиламин, N,N - диизопропилэтиламин и им подобные, причем триэтиламин предпочтителен. Ацетаты щелочных металлов, пригодные для использования в настоящем изобретении, включают ацетат натрия, ацетат калия и им подобные, причем ацетат натрия и ацетат калия предпочтительны. В другом предпочтительном варианте настоящего изобретения присутствует катализатор фазового переноса. Предпочтительно, катализатор фазового переноса присутствует, если присутствует ацетат щелочного металла. Катализаторы фазового переноса, пригодные для использования в настоящем изобретении, включают любые известные катализаторы фазового переноса. Предпочтительные катализаторы фазового переноса включают краун-эфиры, такие как 18-краун-6 и 15-краун-5

Растворители, пригодные для использования в способе настоящего изобретения, предпочтительно имеют точку кипения, по меньшей мере, около 75°C и включают ароматические углеводороды, такие как толуол, ксилолы, мезитилен и их смеси, галогенированные ароматические углеводороды, такие как моно- и дигалогенбензолы и их смеси, полиядерные ароматические углеводороды, такие как нафталин, алкилнафталины и их смеси, гликоли, такие как 1,2-диэтоксиэтан и их смеси, и их смеси. Предпочтительные растворители включают толуол, ксилолы, мезитилен, 1,2-диэтоксиэтан, наиболее предпочтительны их смеси с толуолом.

В другом варианте настоящего изобретения используют карбонат щелочного металла, такой как карбонат натрия, карбонат калия и им подобные. Предпочтительно, присутствует карбонат щелочного металла, если присутствует три (C₂-C₄-алкил)амин.

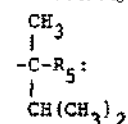
Способ настоящего изобретения особенно полезен для получения соединений 5-(алкоксиметил)-2,3-пиридиндикарбоксамида, где



R₅ - цианогруппа или CONH₂

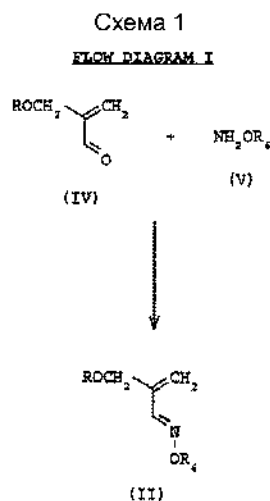
Оксимы 2-(алкоксиметил)-2-пропен-1-она и замещенные имиды малеиновой кислоты, которые особенно полезны в способе этого изобретения, представляют собой соединения, в которых

R и R₆ - метил R₁ метил, фенил или

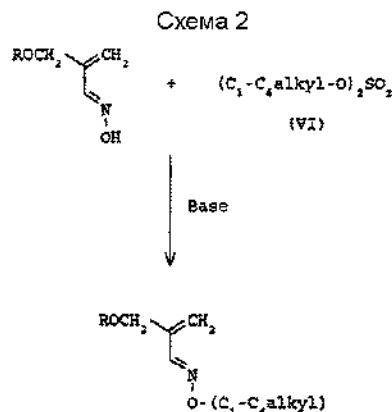


R₅ - цианогруппа или CONH₂ и X - Cl или Br

Оксимы формулы II можно получать реакцией 2-алкоксиметилакролеина формулы IV с замещенным гидроксиламином формулы V, необязательно в присутствии основания. Реакция показана на Схеме 1

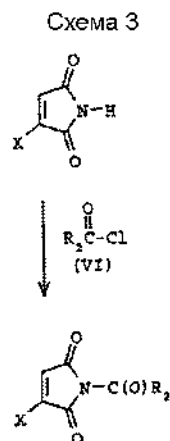


Альтернативно, оксимы формулы II, в которой R₆ - C₁-C₆-алкил, можно получать реакцией соединения формулы II, в которой R₆ - водород, с диалкилсульфатом формулы VI и основанием, таким как гидроксид натрия или алкоксид щелочного металла, необязательно в присутствии катализатора фазового переноса. Реакционная схема показана на Схеме 2



Способ получения 2-алкоксиметилакролеинов формулы IV описан в патенте США 5 177 266. Замещенные имиды малеиновой кислоты формулы III, в которой X - галоген и R₁ - водород, C₁-C₆-алкил, фенил, замещенный фенил, бензил, замещенный бензил или -CR₃R₄R₅, известны и могут быть получены по методикам, описанным в EP 308 084-A1.

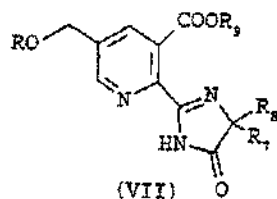
Замещенные имиды малеиновой кислоты, в которых R₁ - группа C(O)R₂, могут быть получены реакцией соединения формулы III, в которой R₁ - водород, с хлорангидридом кислоты формулы VI в присутствии растворителя, как показано на Схеме 3



Соединения формулы III, в которой X - 1-имидазолил, могут быть получены реакцией соединения формулы III, в которой X - Cl или Br, с имидазолом и основанием, таким как три(C₁-C₄-алкил)амин, в присутствии растворителя. А соединения формулы III, в которой X - фенилсульфинил, могут быть получены реакцией соединения формулы III, в которой X - Cl или Br, с

тиофенолом и основанием, таким как ацетат щелочного металла, в присутствии растворителя с образованием промежуточного продукта и его окислением стандартным окислителем в присутствии растворителя с образованием целевого соединения формулы III, в котором X - фенилсульфинил

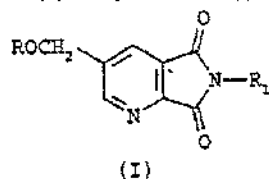
Настоящее изобретение также относится к способу получения соединений 5-(алкоксиметил)-2-(2-имидазолин-2-ил)никотиновой кислоты, обладающим гербицидной активностью, ее эфира и соли формулы



в которой R - принимает значения, указанные выше

R₇ - C₁-C₄-алкил R₈ - C₁-C₄-алкил, C₃-C₆-циклоалкил или R₇ и R₈ вместе с атомом, с которым они связаны, образуют C₃-C₆-циклоалкил, необязательно замещенный метилом и R₉ - водород, низший алкиламиногруппа, C₁-C₁₂-алкил, необязательно замещенный одной из следующих групп C₁-C₃-алкоксигруппа, галоген, гидроксигруппа, C₃-C₆-циклоалкил, бензилоксигруппа, фурил, фенил, галогенфенил, низший алкилфенил, низший алкоксифенил, нитрофенил, карбоксигруппа, низший алкоксикарбонил, циано- или три(низший)алкиламмоний, C₃-C₁₂-алкенил, необязательно замещенный одной из следующих групп C₁-C₃-алкоксигруппа, фенил, галоген или низший алкоксикарбонил, или двумя C₁-C₃-алкоксигруппами или двумя галогенами, C₃-C₆-циклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя C₁-C₃-алкилами, или катион, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из щелочных металлов, щелочноземельных металлов, марганца, меди, железа, цинка, кобальта, свинца, серебра, никеля, аммония и органического аммония способ, который включает

(a) получение соединения формулы I



в которой R и R₁ определены выше, способом определенным выше,

и

(b) превращение соединения формулы I в соединение формулы VII

Термин "низший", используемый выше в отношении к алкилу и алкоксигруппе, означает, что алкил или алкоксигруппа содержит 1-6, предпочтительно 1-4, атомов углерода

Превращение соединения формулы I в соединение формулы VII может быть выполнено разными путями. Одним из способов является комбинация известных для превращения одного

производного карбоновой кислоты в другое

Способы, которые можно использовать для получения имидазолиноновых гербицидов, приведены в книге "The Imidazolinone Herbicides", Eds D L Shaner and O'Connor, 1991, CRC Press, -Boca Raton, Florida с особенной отсылкой к главе 2, озаглавленной "Synthesis of Imidazolinone Herbicides", страницы 8-14 и в ссылках, указанных в ней

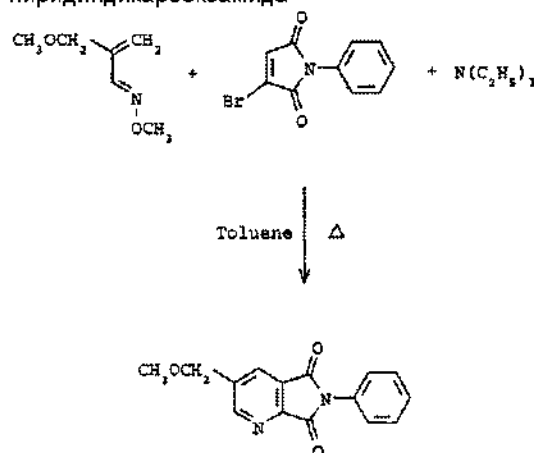
В указанных ниже патентах также представлены способы, которые могут быть использованы для превращения производных карбоновых кислот в конечные имидазолиноновые продукты

Патенты США №№ 5 371 229, 5 334 576, 5 250 694, 5 276 157, 5 110 930, 5 122608, 5 206 368, 4 925 944, 4 921 961, 4 959 476, 5 103 009, 4 816 588, 4 748 244, 4 754 033, 4 757 146, 4 798 619, 4 766 218, 5 001 254, 5 021 078, 4 723 011, 4 709 036, 4 658 030, 4 608 079, 4 719 303, 4 562 257, 4 459 408, 4 459 409, 4 460 776, 4 125 727 и 4 758 667 и Европейские Заявки на патент №№ EP-A-0-041, EP-A-0-308 084

Для того, чтобы облегчить дальнейшее понимание изобретения представлены следующие примеры, главным образом, с целью иллюстрации наиболее характерных деталей изобретения. Не следует считать, что изобретение ограничивается этими примерами, так как объем изобретения определяется формулой

Пример 1

Получение 5-(метоксиметил)-N-фенил-2,3-пиридиндикарбоксамида



Раствор О-метил оксима 2-(метоксиметил)-2-пропен-1-она (9,0г, 96% чистоты, 67 ммоль) в толуоле (112г) нагревают при 97°C в течение 27 часов. Во время нагревания к реакционной смеси порциями добавляют 2-бром- -фенилмалеимид (27,75г, 110 ммоль) и триэтиламин (17,9г, 177 ммоль). Полученную реакционную смесь фильтруют для удаления твердых веществ, промывают водой и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке продукта в виде оранжевого твердого вещества (10,9г, выход 61%), в котором отношение 5-(метоксиметил)-N-фенил-2,3-пиридиндикарбоксамида к 5-метил-N-фенил-2,3-пиридиндикарбоксамиду составляет 233/1

Примеры 2-9

Методику примера 1 повторяли в разных условиях, полученные результаты приведены в Таблице 1

Как можно видеть из данных Примеров 1-9, способ настоящего изобретения (Примеры 1-7) дает 5-(метоксиметил)-N-фенил-2,3-пиридиндикарбоксамид, который загрязнен значи-

тельно меньшим количеством 5-метил-N-фенил-2,3-пиридиндикарбоксамида, чем продукт, полученный по способу, описанному в EP 308 084-A1 (Примеры 8 и 9)

Таблица 1

Получение 5-(метоксиметил)-N-фенил-2,3-пиридиндикарбоксамида

Пример	2-бром- фенил-малеимид (Экв)	Основание/ (Экв)	18-краун - 6 (Экв)	Растворитель (С°)	Темп (С°)	Время (ч)	Выход ¹ (%)	Отношение ²
2	1,3	N(C ₂ H ₅) ₃ / 3	-	толуол	кип	23	51	180 1
3	1,2	NaOAc/ 7	-	1,2-Ди-этокси этан	100	35	44	30 1
4	2,0	Na ₂ CO ₃ / 3,1 N(C ₂ H ₅) ₃ / 1	-	толуол	кип	34	62	179 1
5	2,7	KOAc/ 4,2	0,01	толуол	кип	37	52	54 1
6	2,2	(CH ₃) ₂ -CHNC ₂ H ₅ / 3,1	-	толуол	100	33	31	28 1
7	1,0	NaOAc/ 5	-	толуол	95	28	47	28 1
8	1,0	K ₂ CO ₃ / 7,3	-	толуол	кип	22	31	1 1
9	1,0	K ₂ CO ₃ / 1,8	-	толуол	98	19	44	4 1

¹ Определено газохроматографическим анализом реакционной смеси

² Отношение 5-(метоксиметил)-N-фенил-2,3-пиридиндикарбоксамида к 5-метил-N-фенил-2,3-пиридиндикарбоксамиду
Примеры 10-12

По методике Примера 1 с заменой 2-бром-N-фенилмалеимида на 2-хлор-N-фенилмалеимид получают 5-(метоксиметил)-N-фенил-2,3-пиридиндикарбоксамид с выходами, приведенными в Таблице 2

Таблица 2

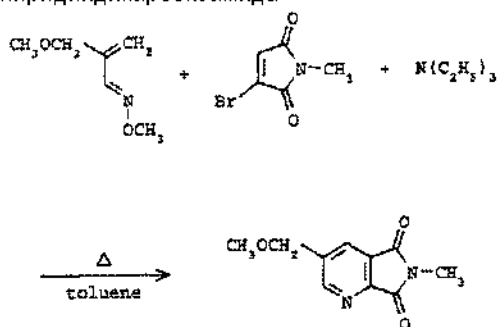
Получение 5-(метоксиметил)-N-фенил-2,3-пиридиндикарбоксамида

Пример	2-хлор- N-фенил -малеимид (Экв)	Основание Экв	18-краун - 6 Экв	Растворитель	Темп (°C)	Время (ч)	Выход ¹ (%)	Отнош ²
10	1,7	N(C ₂ H ₅) ₃ / 2,7	-	толуол	95	43	59	224 1
11	3,0	KOAc/ 4,1	0,05	толуол	кип	37	70	45 1
12	1,1	NaOAc/ 4,5	-	толуол	90	55	59	68 1

¹ Определено газохроматографическим анализом реакционной смеси

² Отношение 5-(метоксиметил)-N-фенил-2,3-пиридиндикарбоксамида к 5-метил-N-фенил-2,3-пиридиндикарбоксамиду
Пример 13

Получение 5-(метоксиметил)-N-метил-2,3-пиридиндикарбоксамида



Раствор О-метилокса 2-(метоксиметил)-2-пропен-1-она (9,9г, 84% чистоты, 64 ммоль) в то-

луоле (112г) нагревают при 100°C в течение 44 часов. Во время периода нагревания к реакционной смеси порциями добавляют 2-бром-N-фенилмалеимид (20,35г, 107 ммоль) и триэтиламин (16,9г, 167 ммоль). Полученную реакционную смесь фильтруют для удаления твердых веществ, промывают водой и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке продукта в виде оранжевого твердого вещества (8,1г, выход 61%), в котором отношение 5-(метоксиметил)-N-метил-2,3-пиридиндикарбоксамида к 5-метил-N-метил-2,3-пиридиндикарбоксамиду составляет 316 1.

Примеры 14 и 15

По методике Примера 13 получают 5-(метоксиметил)-N-метил-2,3-пиридиндикарбоксамид с выходами, приведенными в Таблице 3

Таблица 3

Получение 5-(метоксиметил)-N-метил-2,3-пиридиндикарбоксамида

Пример	2-бром-N-метил-малеимид (Экв)	Основание/ Экв	18-краун-6 Экв	Растворитель	Темп (°C)	Время (ч)	Выход ¹ (%)	Отнош ²
14	1,0	NaOAc/ 6,5	-	толуол	100	44	60	70 1
15	2,4	KOAc/ 4,1	0,01	толуол	кип	30	52	175 1

¹Определено газохроматографическим анализом реакционной смеси

²Отношение 5-(метоксиметил)-N-метил-2,3-пиридиндикарбоксамида к 5-метил- α -метил-2,3-пиридиндикарбоксамиду

Примеры 16-18

По методике Примера 13, используя вместо 2-бром-N-метил-малеимида 2-хлор-N-метилмалеимид получают 5-(метоксиметил)-N-метил-2,3-пиридиндикарбоксамида с выходами, приведенными в Таблице 4

Таблица 4

Получение 5-(метоксиметил)-N-метил-2,3-пиридиндикарбоксамида

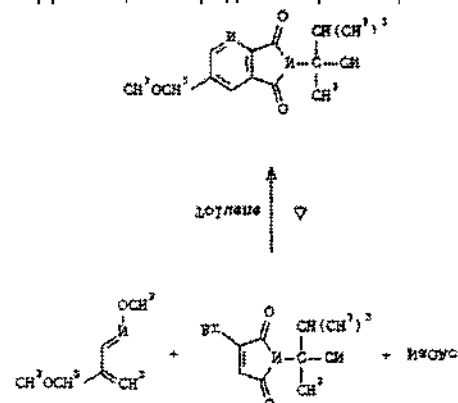
Пример	2-хлор-N-метил-малеимид (Экв)	Основание/ л- Экв ид	18-краун-6 (Экв)	Растворитель	Темп (°C)	Время (ч)	Выход ¹ (%)	Отнош ²
16	1,3	Na ₂ CO ₃ / 3,1 N(C ₂ H ₅) ₃ / 1	-	толуол	кип	29	51	166 1
17	1,6	KOAc/ 4,2	0,01	толуол	кип	33	50	110 1
18	1,5	N(C ₂ H ₅) ₃ / 2,7	-	толуол	100	40	65	177 1

¹Определено газохроматографическим анализом реакционной смеси

²Отношение 5-(метоксиметил)-N-метил-2,3-пиридиндикарбоксамида к 5-метил-N-метил-2,3-пиридиндикарбоксамиду

Пример 19

Получение 5,7-дигидро- α -изопропил-3-(метоксиметил)-α -метил-5,7-диоксо-6Н-пирроло/3,4-б/пиридин-6-ацетонитрила



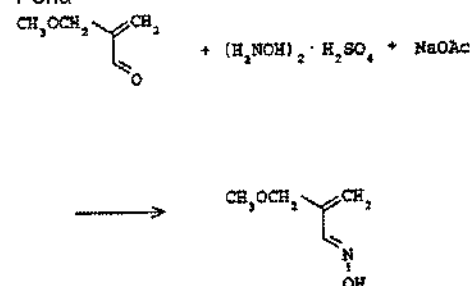
Смесь 3-бром-2,5-дигидро- α -изопропил- α -метил-2,5-диоксопиррол-1-ацетонитрила (0,6г, 90% чистоты, 1,99 ммоль) в толуоле (12г) нагревают при 95°C в течение 41 часа. Во время нагревания к реакционной смеси порциями добавляют 0-метилоксим 2-(метоксиметил)-2-пропен-1-он (0,27г, 2,0 ммоль) и ацетат натрия (0,76г, 9,2 ммоль). Полученную реакционную смесь фильтруют для удаления твердых веществ, промывают водой и концентрируют в вакууме с получением указанного в заглавии продукта в виде красного масла (0,40г, выход 70%), в котором отношение 5,7-дигидро- α -изопропил-3-(метоксиметил)- α -метил-5,7-диоксо-6Н-пирроло/3,4-б/пиридин-6-

ацетонитрилу составляет 61 1

По той же методике, но без основания, 5,7-дигидро- α -изопропил-3-(метоксиметил)- α -метил-5,7-диоксо-6Н-пирроло/3,4-б/пиридин-6-ацетонитрил получают с выходом 32% с отношением 5,7-дигидро-α-изопропил-3-(метоксиметил)-α-метил-5,7-диоксо-6Н-пирроло/3,4-б/пиридин-6-ацетонитрила к 5,7-дигидро-α-изопропил-3,α-диметил-5,7-диоксо-6Н-пирроло/3,4-б/пиридин-6-ацетонитрилу равным 2 1

Пример 20

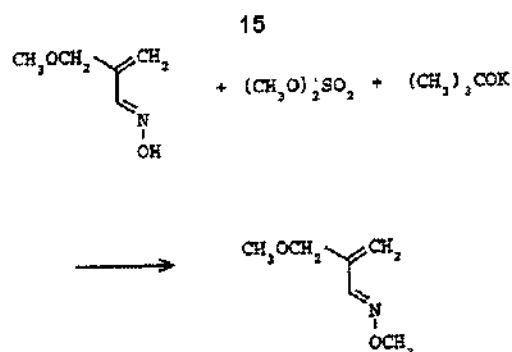
Получение оксима 2-(метоксиметил)-2-пропен-1-она



Смеси сульфата гидроксипамина (3,81г, 23,2 ммоль) и ацетата натрия (3,52г, 4,29 ммоль) в воде (30г) обрабатывают, добавляют по каплям 2-метоксиметилакролеин (5,1г, 70% чистоты) в течение 15 минут, перемешивают при комнатной температуре 5 часов и экстрагируют метилхлоридом. Органический экстракт сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме с получением указанного в заглавии соединения в виде желтого масла (3,3г, выход 80%)

Пример 21

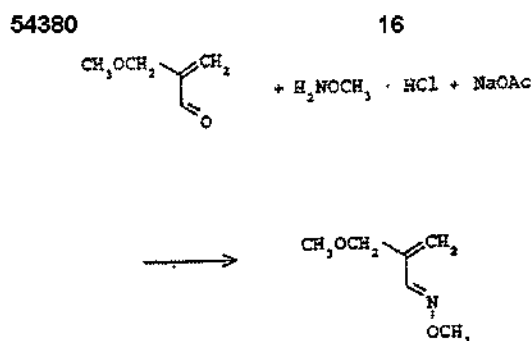
Получение 0-метилоксима 2-(метоксиметил)-2-пропен-1-она



Смеси оксима 2-(метоксиметил)-2-пропен-1-она 1,8г, 10,4 ммоль, 67% чистоты) и трет-бутоксидка калия (1,93г, 17,2 ммоль) в тетрагидрофуране (40г), перемешивают при 5-10° в течение 10 минут, обрабатывают, добавляя по каплям диметил-сульфат (2,37г, 18,8 ммоль), перемешивают 1,2 часа, фильтруют для удаления твердого материала и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в метиленхлориде и полученный раствор промывают последовательно водой к насыщенным, соевым раствором, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме с получением указанного в заглавии продукта в виде желтого масла (1,4г, выход 74%)

Пример 22

Получение О-метилоксима 2-(метоксиметил)-2-пропен-1-она



Смеси хлоргидрата метоксиламина (21,0г, 0,25 моль) и ацетата натрия (22,4г, 0,27 моль) в воде (159г) обрабатывают, добавляя по каплям 2-метоксиметилакролеин (21,0г, 90% чистоты, 0,19 моль) в течение 10 минут при 21-29°С, перемешивают в течение ночи при комнатной температуре к экстрагируют метиленхлоридом. Органический экстракт промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме с получением указанного в заглавии соединения в виде желтого масла (26,1г). Часть желтого масла перегоняют при пониженном давлении (50-70°С, 16мм рт.ст.) с получением указанного в заглавии продукта в виде прозрачного бесцветного масла