



ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(21) 960381.1

(22) 04.06.1996

(31) 08/461.786

(32) 05.06.1995

(33) US

(46) 30.06.2000, Бюл. №2

(71)(73) Американ цианамид компани (US)

(72) Вен-Ксу Ву (CN)

(56) US 5410054 A, 25.04.1995

SU 294330, 26.01.1971

SU 253683, 30.09.1969

US 5312922 A, 17.05.1994

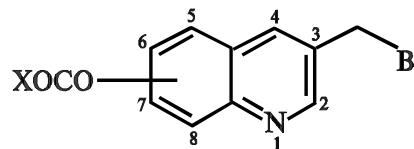
US 5294622 A, 15.03.1994

(54) **Производные замещенных хинолинов и способ получения 3-метоксиметил-7- или 8-гидроксихинолина**

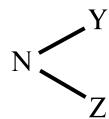
(57) Изобретение относится к замещенным хинолиновым промежуточным соединениям, используемым для синтеза гербицида, а именно 2-(4-изопропил-4-метил-5-оксо-2-имида-золидинил)-5-метоксиметилникотиновой кислоты, и к способу получения промежуточного соединения, такого как 3-метоксиметил-7- или 8-гидроксихинолин, которое может быть использовано для синтеза указанного гербицида. 2 с. и 8 з.п. ф-лы, 18 пр., 1 табл.

Изобретение относится к замещенным хинолиновым промежуточным соединениям, используемым для синтеза гербицида, такого как 2-(4-изопропил-4-метил-5-оксо-2-имида-золидинил)-5-метоксиметилникотиновой кислоты, и к способу получения промежуточного соединения 3-метоксиметил-7- или 8-гидроксихинолина для синтеза указанного гербицида.

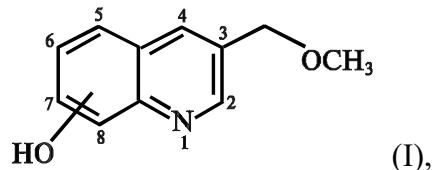
Изобретение относится к промежуточным соединениям, используемым для синтеза гербицида, и имеющим формулу:



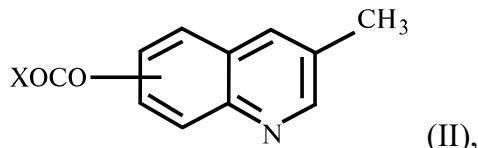
где X представляет собой прямой или разветвленный C₁-C₆ алкил, фенил, -O-фенил, -O-C₁-C₄ прямой или разветвленный алкил, или



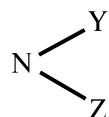
где Y и Z независимо представляют собой H, прямой или разветвленный C₁-C₆ алкил или фенил; а B представляет собой H, галоген или галогенид четвертичного аммония; и к способу получения соединений формулы:



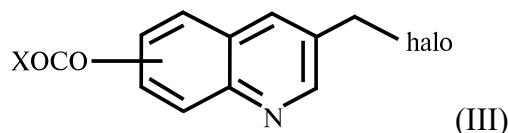
который заключается в том, что соединение формулы:



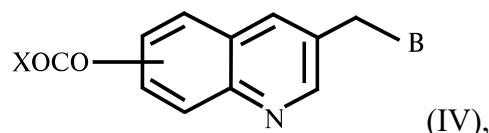
где X представляет собой прямой или разветвленный C₁-C₆ алкил, фенил, -O-фенил, -O-C₁-C₄ прямой или разветвленный алкил, или



где Y и Z независимо представляют собой H, прямой разветвленный C₁-C₆-алкил или фенил; подвергают реакции с радикал-галогенизирующим реагентом, где галогеном является бром или хлор, с образованием соединения формулы:



взаимодействие, полученного соединения 111 с третичным амином, не содержащим реакционноспособного бета-водорода, с получением соединения формулы:

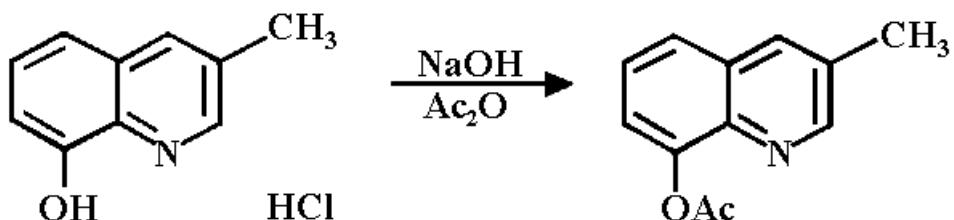


где В представляет собой галогенид четвертичного аммония; и взаимодействие полученного соединения формулы IV с основанием в метаноле в закрытом реакторе при температуре в пределах от около 120 до около 180°C, в результате чего получают соединение формулы 1 либо соединение формулы IV подвергают реакции с основанием в метаноле в присутствии соли переходного металла при температуре от около 65 до около 180°C в закрытом реакторе, в результате чего получают соединение формулы 1.

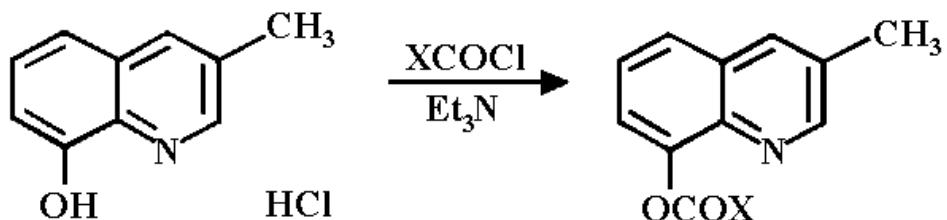
Соединение 3-метоксиметил-8-гидроксихинолин может быть использовано для получения интермедиата, такого как 5-метоксиметил-2,3-пиридиндикарбоновая кислота, которая, в свою очередь, является промежуточным соединением для синтеза гербицида, - 2-(4-изопропил-4-метил-5-оксо-2-имиазолидинил)-5-метоксиметилникотиновой кислоты, описанным в патенте US № 5 334 576.

Более подробно изобретение проиллюстрировано в нижеследующих примерах, которые, однако, не должны рассматриваться как ограничение объема изобретения.

Пример 1. Получение ацилированного 8-гидрокси-3-метилхинолина



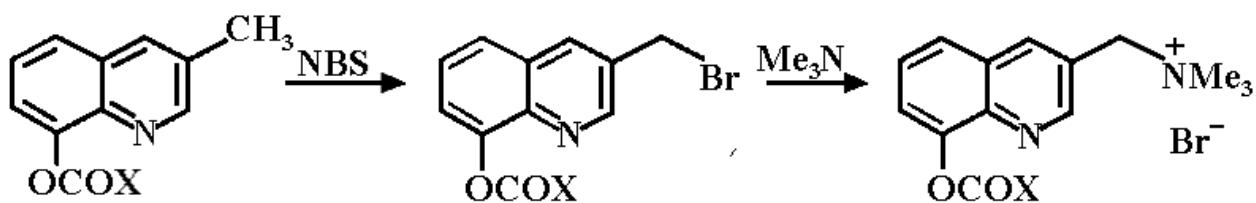
Смесь хлористо-водородной соли 8-гидрокси-3-метилхинолина (200 г, 1.02 М) и гидроксида натрия (102 г, 2.55 М) в 1000 мл воды обрабатывали уксусным ангидридом (208 г, 2.04 М) при температуре 0-10°C более одного ч, а затем перемешивали в течение одного ч при комнатной температуре. После добавления еще части уксусного ангидрида (50 г, 0.49 М), полученную смесь перемешивали еще один ч. К этой смеси по капле добавляли насыщенный бикарбонат натрия (100 мл). Неочищенный продукт собирали путем фильтрации, промывали водой и/или в вакууме при 60°C. После перекристаллизации из этилацетата и гептана получали 168.5 г (выход = 82 %) вещества в виде белых игольчатых кристаллов.



Смесь хлористо-водородной соли 8-гидрокси-3-метилхинолина (10 г, 0.051 М) и триэтиламина (15.5 г, 0.15 М) в 100 мл метиленхлорида обрабатывали бензоилхлоридом (10.8 г, 0.077 М) при температуре 0-10°C в течение одного ч, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После добавления воды, ограническую фазу промывали три раза водой, а затем сушили сульфатом магния. После выпаривания и перекристаллизации из смеси гептана/толуола получали продукт в виде бледно-желтых кристаллов (8.8 г, выход = 65 %).

Аналогичным способом получали другие ацилированные 8-гидрокси-3-метилхинолины.

Пример 2. Получение четвертичной соли



Раствор 8-ацетокси-3-метилхинолина (168.5 г, 0.84 М), N-бромосукцинида (NBS) (177.9 г, 1.00 М), и 2,2'-азобisisобутиронитрила (AIBN) (6.7 г, 0.04 М) в 1675 мл хлоробензола продували азотом, нагревали при 80-90°C в атмосфере азота в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, а затем фильтровали. Фильтрат смешивали с ацетоном (700 мл), обрабатывали триэтиламином (75.4 г, 1.28 М) при 0-5°C, после чего, перемешивали при 5-10°C в течение 30 мин, а затем при комнатной температуре в течение одного ч, и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ацетоном и сушили в вакууме при температуре 60°C, в результате чего получали 180 г (общий выход = 63 %) белого твердого вещества. Максимальный выход достигал 77 %.

Из других ацилированных 8-ацетокси-3-метилхинолинов получали соответствующие четвертичные соли с аналогичными выходами.

Изменения в условиях и существенных факторах для получения четвертичной соли

1. Рекомендуемым растворителем является хлоробензол.

2. Концентрация ацетата может составлять всего 0.2 г на 10 мл растворителя либо она может доходить до 1 г на 10 мл растворителя. Эта соль, вероятно, может быть и более концентрированной, поскольку все реагенты являются растворимыми при реакционной температуре.

3. Температуру, обычно, ограничивают диапазоном 80-95°C. При более низкой температуре реакция замедляется, а при температуре, превышающей указанный верхний предел, возникает побочная реакция.

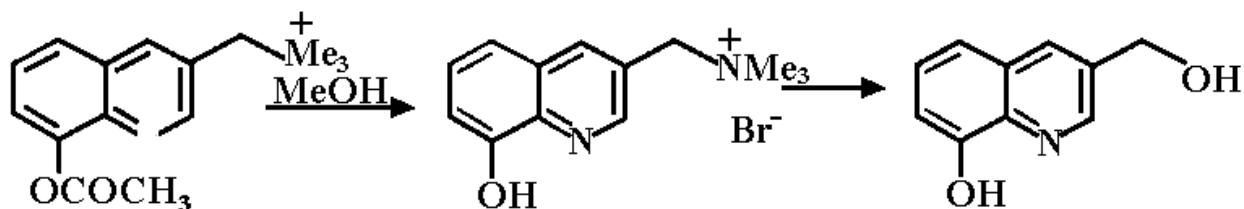
4. Количество AIBN может составлять от 2 - 10 %.

5. Реакцию с триэтиламином осуществляют, обычно, при температуре от -10 до 10°C.

6. Исходное соединение, 8-гидрокси-3-метилхинолин, ингибирует бромирование. Поэтому его содержание должно быть ограничено количеством, составляющим менее 5 %.

7. Бромирование осуществляют в атмосфере азота. Кислород может замедлять реакцию.

Пример 3. Получение 8-гидрокси-3-метоксиметилхинолина



Раствор (8-ацетоксихинолин-3-ил) метилтриметиламмония бромида (80 г, 0.24 М) в 15 %-ном метоксиде натрия в метаноле (250 г, 0.69 М) нагревали при 120°C в реакторе под давлением в течение 18 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой, pH доводили до 7-8 и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой и сушили в вакууме при 60°C, в результате чего получали твердое желтовато-коричневатое вещество (40.63 г, выход 91 %).

В примерах 4-17 проиллюстрирована реакция метоксилирования с использованием различных условий. Результаты приведены в таблице. Метанольный раствор бромида четвертичного аммония и 3 эквивалентов основания, необязательно в присутствии катализа-

тора, нагревали в закрытом реакторе при 65-180°C в течение 16-96 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили водой, pH доводили до 7-8 и фильтровали. Остаток на фильтре промывали водой и сушили при 60°C в вакууме, в результате чего получали желтовато-коричневатый твердый продукт.

Таблица

Примеры	Условия	Время (ч)	Выход, %
4	без катализатора, NaOMe, 65°C	31	4
5	без катализатора, LiOMe, 65°C	31	50
6	5 % CuSO ₄ , NaOMe, 65°C	31	65
7	10 % CuSO ₄ , NaOMe, 65°C	22	94
8	10 % CuSO ₄ , K ₂ CO ₃ , 65°C	96	73
9	50 % CuSO ₄ , K ₂ CO ₃ , 65°C	47	98
10	5 % FeSO ₄ , K ₂ CO ₃ , 65°C	96	67
11	10 % ZnCl ₂ , NaOMe, 65°C	20	38
12	1-2 % CuSO ₄ , K ₂ CO ₃ , 150°C	22	69-91
13	1-2 % CuSO ₄ , NaOMe, 120°C	17-21	~ 80
14	без катализатора, 13 % NaOMe, 120°C	19	73
15	без катализатора, 15 % NaOMe, 120°C	18	74
16	без катализатора, NaOMe, 150°C	17	73
17	без катализатора, NaOMe, 180°C	16	69
18	без катализатора, K ₂ CO ₃ , 150°C	16.5	65

Если в формуле IV X = Ph, то неочищенный конечный продукт с выходом 82 % получали после нагревания четвертичной соли с карбонатом калия в метаноле в течение 18 ч при 150°C.

Если в формуле IV X = OMe, то неочищенный конечный продукт с выходом 90 % получали после нагревания четвертичной соли с карбонатом калия в кипящем метаноле в присутствии 10 % CuSO₄ в течение 22 ч.

Изменения в условиях и существенных факторах для проведения реакции метоксирования.

1. Соли переходных металлов, которые представляют собой, но не ограничиваются ими: CuSO₄, FeSO₄, ZnSO₄, ZnCl₂, катализаторы реакции.

2. Температура реакции может варьироваться от 65 до 180°C. Более высокая температура может вызывать побочную реакцию. При более низкой температуре реакция может протекать очень медленно.

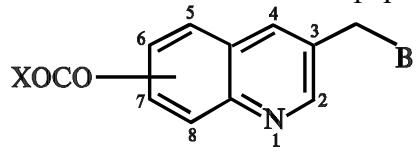
3. Предпочтительным растворителем является метанол. В качестве растворителя могут быть использованы диглил или ДМСО вместе с NaOMe.

4. Для данной реакции, предпочтительными основаниями являются метоксид натрия и карбонат калия, хотя при определенных условиях, например, при повышенной температуре, могут быть использованы и другие основания, такие как LiOMe, KOMe, Ca(OMe)₂, Mg(OMe)₂, NaHCO₃, Na₂CO₃, KHCO₃, CaCO₃, Me₃N, Et₃N и пиридин. Фактически, реакция может быть осуществлена без добавления основания, поскольку основание (Me₃N) продуцируется в процессе реакции.

5. Концентрация не имеет решающего значения. Наиболее высокая из используемых концентраций составляет 15 % NaOMe или 3 г четвертичной соли на 10 мл метанола, а самая низкая концентрация составляет 0.2 г четвертичной соли на 10 мл метанола.

Формула изобретения

1. Производные замещенных хинолинов общей формулы:



где X - прямой или разветвленный (C_1-C_6) алкил, фенил, $-O-(C_1-C_4)$ прямой или разветвленный алкил, Y-N-Z, где Y и Z независимо представляют собой H, прямой или разветвленный (C_1-C_6) алкил или фенил;

B - бром или хлор или галогенид четвертичного аммония.

2. Соединение по п. 1, где X - CH_3 в 8-м положении, B - бром или бромид четвертичного аммония.

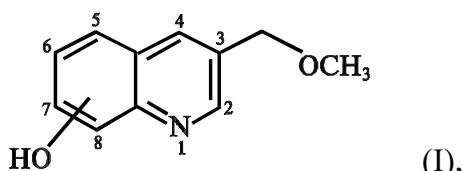
3. Соединение по п. 1, где X - фенил, а B - бром или бромид четвертичного аммония.

4. Соединение по п. 1, где X - трет-бутил, а B - бром или бромид четвертичного аммония.

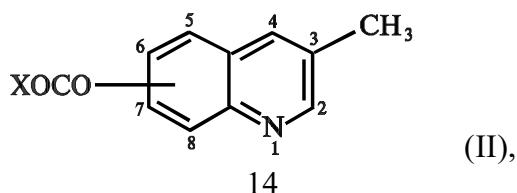
5. Соединение по п. 1, где X - OCH_3 в 8-м положении, B - бром.

6. Соединение по п. 1, где X - OCH_3 , B - бромид четвертичного аммония.

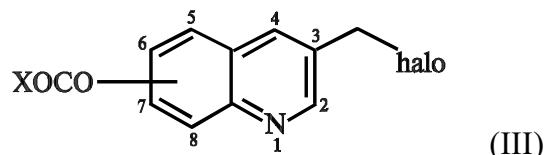
7. Способ получения 3-метоксиметил-7- или 8-гидроксихинолинов формулы:



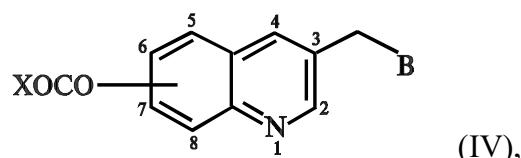
отличающиеся тем, что соединение формулы



где X - прямой или разветвленный (C_1-C_6) алкил, фенил, $-O-(C_1-C_4)$ прямой или разветвленный алкил, или Y-N-Z, где Y и Z независимо представляют собой H, прямой или разветвленный (C_1-C_6) алкил или фенил, подвергают взаимодействию с ради-калагенерирующим реагентом, где галогеном является бром или хлор, полученное соединение формулы



подвергают взаимодействию с третичным амином, не содержащим реакционноспособный β -водород, с получением соединения формулы



где В - галогенид четвертичного аммония, с последующим получением соединения формулы 1 взаимодействием соединения формулы 4 с основанием в метаноле в закрытом реакторе при температуре в пределах от, около, 120 до, около, 180°C или при температуре в пределах от, около, 65 до, около, 180°C в присутствии соли переходного металла.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что в соединении 1 OH группа находится в 8-м положении, в качестве радикалгалогенирующего агента используют N-бромсукцинимид, в качестве третичного амина используют триметиламин, и соединение 4 взаимодействует с метоксидом натрия в метаноле в присутствии CuSO₄ при температуре от, около, 65 до, около, 180°C.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что реакцию, в которой соединение 1 получают из соединения 4, осуществляют при температуре около 65°C в присутствии CuSO₄.

10. Способ по п. 7, отличающийся тем, что в качестве радикал-галогенирующего агента используют N-бромсукцинимид, в качестве третичного амина используют триметиламин и соединение 4 подвергают взаимодействию с метоксидом натрия в метаноле при температуре около 120°C.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Саргазаков К.Д.
Арипов С.К.

Кыргызпатент, 720021, г.Бишкек, ул. Московская, 62, тел. (312) 68 08 19, 68 16 41, факс (312) 68 17 03