



ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО ПО НАУКЕ И
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(21) 970085.1

(22) 09.06.1997

(31) 08/661,206

(32) 10.06.1996

(33) US

(46) 02.04.2001, Бюл. №3

(71)(73) Американ Цианамид Компани (US)

(72) Вен-Ксу Ву (CN)

(56) US 5378843 A, 1995

US 4816588 A, 1989

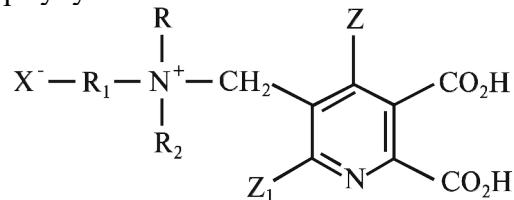
EP 0331899 A2, 1989

EP 0548522 A1, 1993

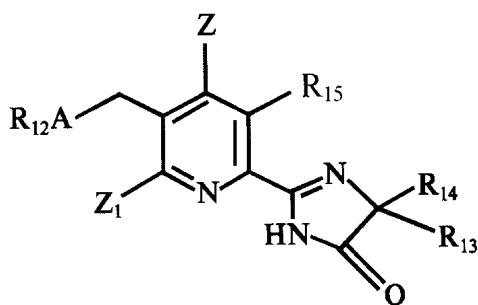
SU 132225 A, 1960

(54) Способ получения галогенидов [(5,6-дикарбокси-3-пиридилил) метил] аммония и способ получения имидазолиноновых соединений

(57) Изобретение относится к получению промежуточных соединений для синтеза гербицидных соединений. Задачей изобретения является получение галогенида аммония, являющегося промежуточным продуктом для получения гербицидных никотиновых кислот, их эфиров и солей на основе применения ранее не используемых для этих целей материалов. Способ получения галогенидов [(5,6-дикарбокси-3-пиридилил)-метил] аммония, имеющих структурную формулу



полезных в качестве исходных продуктов для получения соединений имидазолина, имеющих формулу

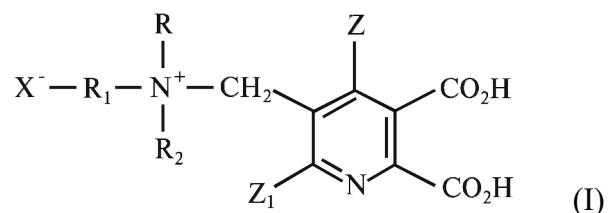


8 з.п. ф-лы, 8 пр., 1 табл., 1 схема.

Галогениды (или галиды) [(5,6-дикарбокси-3-пиридинил)-метил]аммония являются полезными в качестве промежуточных соединений при получении гербицидных 5-(алкоксиметил)-2-(2-имидалин-2-ил)никотиновых кислот, сложных эфиров и солей. Способ превращения производных 5-метил-2,3-пиридиникарбоновой кислоты в галиды [(5,6-дикарбокси-3-пиридинил)-метил]-аммония описан в патенте US 5378843. Хотя способ данного патента является полезным, ведутся непрерывные исследования в поиске новых способов получения галогенидов [(5,6-дикарбокси-3-пиридинил)-метил]аммония.

По этой причине, целью настоящего изобретения является создание эффективного и простого способа получения галогенидов [(5,6-дикарбокси-3-пиридинил)-метил]аммония.

Настоящее изобретение представляет эффективный и простой способ получения галогенида [(5,6-дикарбокси-3-пиридинил)-метил]аммония, имеющего структурную формулу I

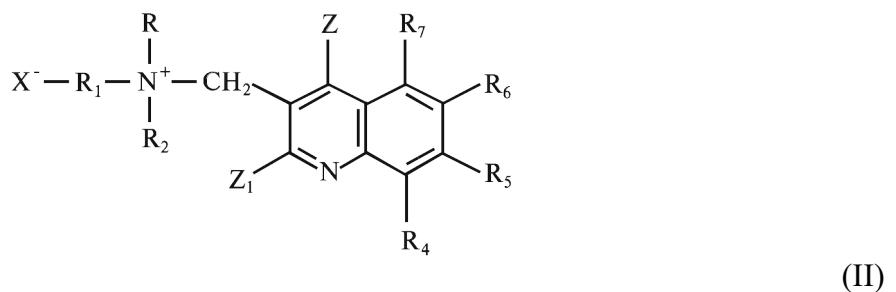


где R, R₁ и R₂ представляют, каждый независимо, C₁-C₄алкил и, когда они взяты вместе, R и R₁ могут образовывать 5- или 6-членное кольцо, необязательно прерванное O, S или NR₃;

R₃ представляет C₁-C₄алкил;

X представляет Cl, Br или I;

Z представляет водород или галоген; и Z₁ представляет водород, галоген, циано или нитро, который включает окисление замещенного галогенида (3-хинолил-метил)аммония, имеющего структурную формулу II



где R, R₁, R₂, X, Z и Z₁ имеют значения, описанные выше для формулы I;

R₄, R₅, R₆ и R₇ представляют, каждый независимо, водород, гидрокси, нитро, OC(O)R₈, галоген, NR₉R₁₀, C₁-C₄алкокси, SO₃H, SO₂Cl или SH, при условии, что один из R₄, R₅, R₆ и R₇ является отличным от водорода или галогена;

R_8 представляет C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алcoxи, фенил или $NR_{11}R_{12}$;

R_9 , R_{10} , R_{11} и R_{12} представляют, каждый независимо, водород, C_1 - C_4 алкил или фенил;

их N -оксидов; и их кислотно-аддитивных солей, перекисью водорода в присутствии водного основания.

В предпочтительном воплощении настоящего изобретения замещенный галогенид (3-хинолилметил) аммония, представленный формулой II, окисляют, по крайней мере, примерно 8 молярными эквивалентами перекиси водорода в присутствии не менее примерно 1 молярного эквивалента, предпочтительно, около 4-10 молярных эквивалентов, водного раствора основания, предпочтительно при температуре в диапазоне от около 50 до около 100°C, более предпочтительно от около 75 до около 95°C.

Обнаружено, что галогениды $[(5,6\text{-дикарбокси-3-пиридинил})\text{-метил}]$ аммония получаются с высоким выходом и степенью чистоты с помощью простого и эффективного способа настоящего изобретения.

Продукт процесса: галогениды $[(5,6\text{-дикарбокси-3-пиридинил})\text{-метил}]$ аммония могут быть выделены путем подкисления реакционной смеси неорганической кислотой и сбора полученного в результате продукта формулы I с помощью стандартных способов. Альтернативно, реакционная смесь может быть включена в процесс, используемый для получения конечного гербицидного продукта без выделения соединения формулы I.

Примерами галогена, указанного выше для Z , Z_1 , R_4 , R_6 и R_7 являются фтор, хлор, бром или йод, причем хлор является предпочтительным.

Водные основания, подходящие для использования по способу настоящего изобретения включают гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид натрия и гидроксид калия, гидроксиды щелочноземельных металлов, такие как гидроксид кальция, карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат натрия и карбонат калия, карбонаты щелочноземельных металлов, такие как карбонат кальция, и их смеси. Предпочтительные водные основания включают водный гидроксид натрия и водный гидроксид калия.

Преимущественно, замещенные галогениды (3-хинолилметил)-аммония формулы II являются высокорастворимыми в водном основании. Обычно, предпочтительными являются концентрации основания от около 35 до 65 % по весу, причем концентрация от около 40 до 60 % является более предпочтительной. В прошлом, некоторые хинолины окисляли перекисью водорода в присутствии водных оснований, имеющих концентрации вплоть до около 35 % по весу (см., например, патент US 4816588). Однако, является желательным использование более концентрированного водного основания, поскольку это уменьшает количество получаемых сточных вод. Еще одним преимуществом процесса настоящего изобретения является то, что не требуются сорасторовители, смешиваемые с водой, поскольку галогениды замещенного (3-хинолил-метил)аммония являются хорошо растворимыми в водном основании.

Для полного окисления замещенных галогенидов (3-хинолил-метил)аммония формулы II требуется минимум 8 молярных эквивалентов перекиси водорода. Предпочтительно, используется от около 8 до около 60 молярных эквивалентов 30 - 50 % водного раствора перекиси водорода, более предпочтительно от около 8 до 40 молярных эквивалентов 30 - 50 % водного раствора перекиси водорода, для окисления соединения формулы II.

В предпочтительном способе настоящего изобретения R , R_1 и R_2 представляют, каждый независимо, C_1 - C_4 алкил;

X представляет Cl , или Br ;

Z и Z_1 представляют водород;

по крайней мере, один из R_4 , R_5 , R_6 и R_7 представляет водород, нитро или $OC(O)R_8$; и R_8 представляет C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алcoxи или фенил.

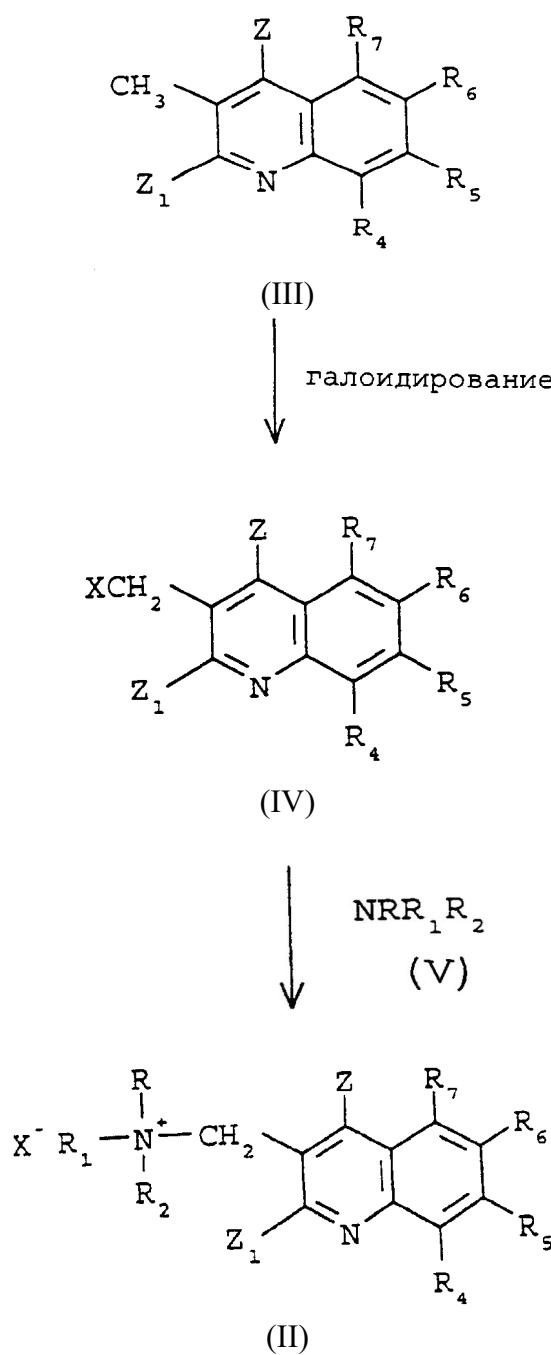
В более предпочтительном способе настоящего изобретения R , R_1 и R_2 являются метилом;

X является Br ;

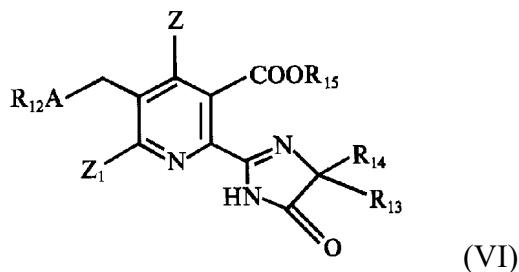
R_5 , R_6 , R_7 , Z и Z_1 являются водородом;
 R_4 является гидрокси, нитро или $OC(O)R_8$; и
 R_8 является C_1 - C_4 алкилом или C_1 - C_4 алкокси.

Замещенные галогениды (3-хинолилметил)аммония формулы II могут быть получены путем галоидирования замещенного 3-метилхинолина формулы III галоидирующим агентом в присутствии растворителя и, необязательно, в присутствии катализитического количества радикального инициатора с образованием замещенного 3-галоид-метилхинолина формулы IV и взаимодействия соединения формулы IV с не менее, чем приблизительно одним молярным эквивалентом амина формулы V в присутствии растворителя. Схема реакции представлена на схеме I.

Схема I.



Соединения, получаемые по способу настоящего изобретения, полезны для получения гербицидных соединений: 5-(алкоксиметил)-2-(2-имиазолин-2-ил)никотиновых кислот, сложных эфиров и солей, имеющих формулу



где Z и Z_1 имеют значения, определенные выше;

A представляет O или S ;

R_{12} представляет C_1 - C_4 алкил, необязательно замещенный фенилом, необязательно замещенным одной - тремя C_1 - C_4 алкильными группами или атомами галогена, или фенилом необязательно замещенным одной - тремя C_1 - C_4 алкильными группами или атомами галогена;

R_{13} является C_1 - C_4 алкилом;

R_{14} является C_1 - C_4 алкилом, C_3 - C_6 циклоалкилом или R_{13} и R_{14} , когда они взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, представляют C_3 - C_6 циклоалкильную группу, необязательно замещенную метилом, и

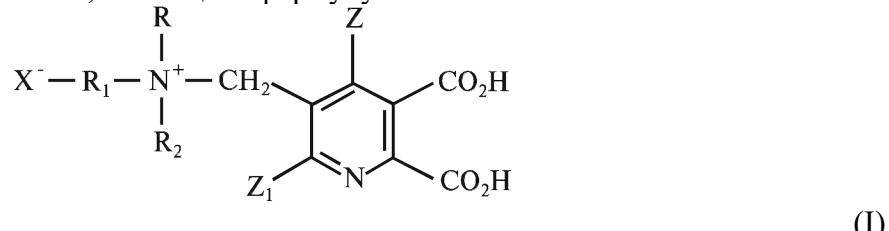
R_{15} является водород, ди-низшим алкилимино,

C_1 - C_{12} алкилом, необязательно замещенным одной из следующих групп: C_1 - C_3 алcoxси, галоген, гидрокси, C_3 - C_6 циклоалкил, бензилокси, фурил, фенил, галоидфенил, низший алкилфенил, низший алcoxсифенил, нитрофенил, карбоксил, низший алcoxсикарбонил, циано или три-низший алкиламмоний;

C_3 - C_{12} алкенилом, необязательно замещенным одной из следующих групп: C_1 - C_3 алcoxси, фенил, галоген или низший алcoxсикарбонил, или двумя C_1 - C_3 алcoxсигруппами, или двумя галогеновыми группами;

C_3 - C_6 циклоалкилом, необязательно замещенным одной или двумя C_1 - C_3 алкильными группами; или катионом, предпочтительно выбранным из группы, состоящей из щелочных металлов, щелочно-земельных металлов, марганца, меди, железа, цинка, кобальта, свинца, серебра, никеля, аммония и органического аммония; и когда R_{13} и R_{14} представляют различные заместители, их оптических изомеров; который включает:

(а) получение соединения, имеющего формулу I



где Z , Z_1 , R , R_1 , R_2 и X имеют значения, определенные выше, с помощью способа, определенного выше;

(б) превращение указанного соединения формулы I в соединение, имеющее формулу VI.

Термин "низший", как его используют выше по отношению к алкильным и алcoxсигруппам, означает, что алкильная или алcoxсигруппа содержит от 1 до 6, предпочтительно, от 1 до 4 атомов углерода.

Превращение соединения, имеющего формулу I, в соединение, имеющее формулу VI, может осуществляться множеством способов. Можно спланировать процессы путем

объединения реакций, известных для превращения одного производного карбоновой кислоты в другое.

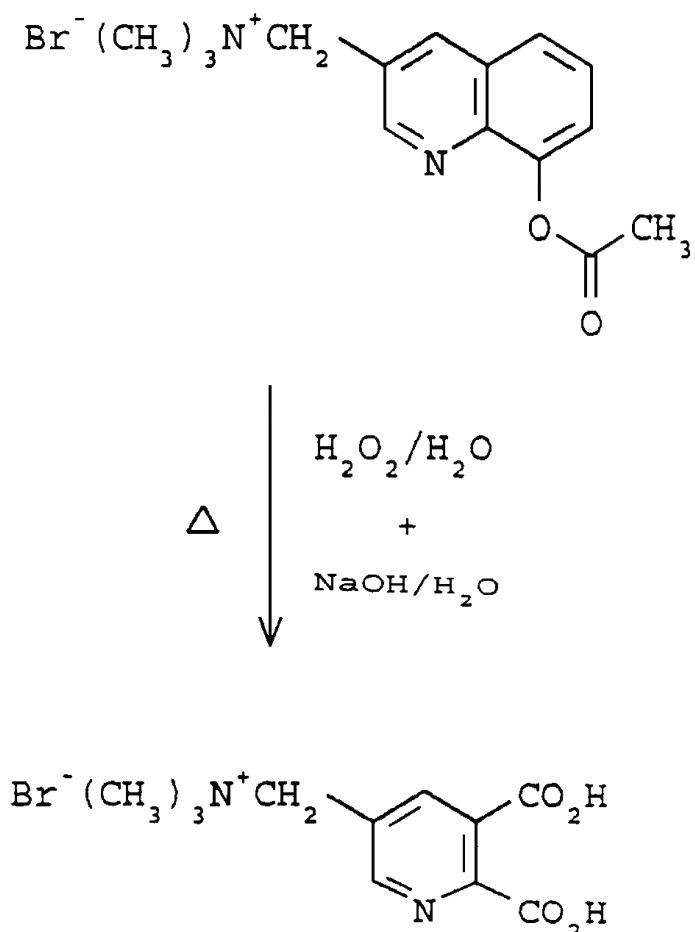
Способы, которые могут использоваться для создания имидазолиноновых гербицидов, иллюстрируются в книге "The Imidazolinone Herbicides" D.L. Shaner and S.L. o'Connor, published 1991 by CRC Press, Boca Raton, Florida с конкретной ссылкой на главу 2, озаглавленную "Synthesis of the Imidazolinone Herbicides", страницы 8-14, и цитируемых там ссылках. Следующие патенты также иллюстрируют способы, которые могут использоваться для превращения производных карбоновой кислоты в имидазолиноновые конечные продукты.

Патенты US №№ 5378843; 5371229; 5520694; 5110930; 5122608; 5206368; 4925944; 4921961; 4959476; 5103009; 4816588; 4757146; 4798619; 4766218; 5001254; 5021078; 4723011; 4709036; 4658030; 4608079; 4719303; 4562257; 4518780; 4474962; 4623726; 4750978; 4638068; 4439607; 4459408; 4459409; 4460776; 4125727 и 4758667, и Европейские заявки на патент №№ EP-A-0-041623; EP-A-0-331899 и EP-A-0-388619.

Для облегчения дальнейшего понимания изобретения, представлены следующие ниже примеры, прежде всего, с целью иллюстрации его более конкретных подробностей. Изобретение не должно ограничиваться примерами, поскольку полный объем изобретения определен в формуле изобретения.

Пример 1

Получение бромида [(5,6-ди-карбокси-3-пиридинил)метил]триметиламмония



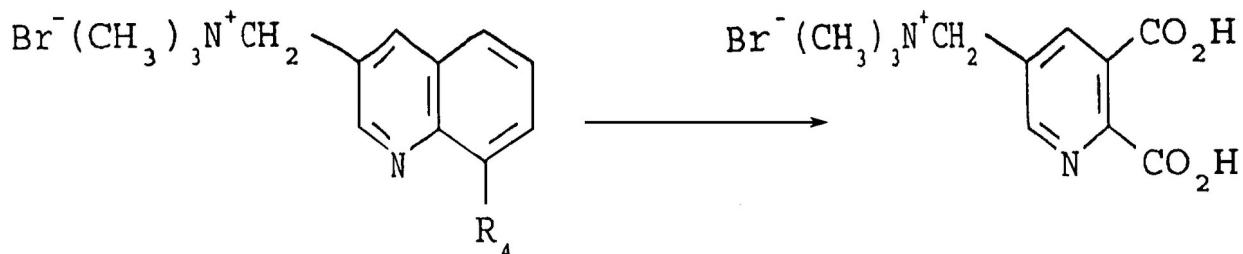
Раствор перекиси водорода (20 г, 30 % вес/вес, 12 эквивалентов) добавляют к перемешиваемому раствору бромида [(8-ацетокси-3-хинолил)метил]триметиламмония (5.0 г, 14.7 ммоль) и раствору гидроксида натрия (9.4 г, 50 % вес/вес, 8 эквивалентов) при 85 - 90°C в течение 15 минут. Полученную в результате реакции смесь перемешивают при

температура 85 - 90°C в течение 90 минут, обрабатывают дополнительным количеством раствора перекиси водорода (26 г, 30 % вес/вес 15.6 эквивалентов) при 85°C в течение 30 минут, и перемешивают при 85 - 90°C в течение одного часа. ЖХ анализ конечной реакционной смеси показывает, что получен указанный в заголовке продукт с выходом 80 %.

Примеры 2-4

Используя по существу тот же самый способ, что описан в примере 1, но используя различные бромиды [(8-за-мещенный-3-хинолил)метил]триметиламмония, получают бромид [(5,6-дикарбокси-3-пиридинил)метил]триметиламмония с выходами, показанными в таблице 1.

Таблица 1
Получение бромида [(5,6-дикарбокси-3-пиридинил)метил]триметиламмония

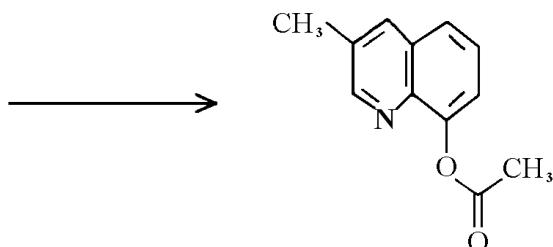
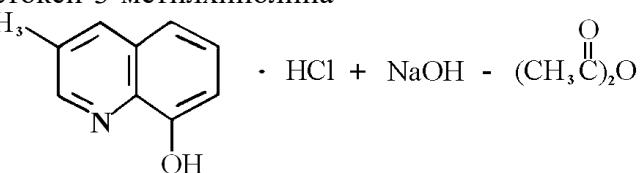


Пример	R ₄	Эквиваленты 50 % вес/вес раствора NaOH	Эквиваленты 30 % вес/вес раствора H ₂ O ₂	Часы перемешивания при температуре от 85 до 90°C	% выхода соединения ¹ I
2	OH	8	38	1.83	86
3	OCO ₂ CH ₃	9.8	58	1.75	83
4	NO ₂	8	32	2.58	45

¹Определен с помощью ЖХ анализа реакционной смеси.

Пример 5

Получение 8-ацетокси-3-метилхинолина

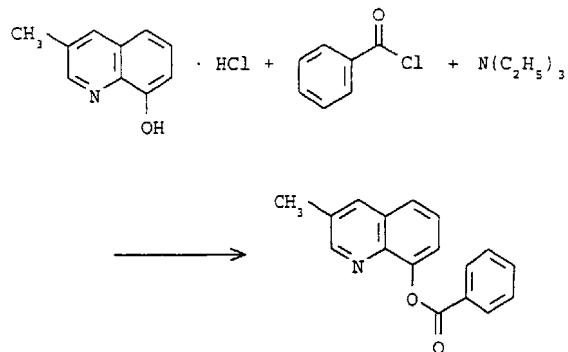


Смесь гидрохлоридной соли 8-гидрокси-3-метилхинолина (200 г, 1.02 моль) и гидроксида натрия (102 г, 2.55 моль) в воде (1.000 мл) обрабатывают уксусным ангидридом (208 г, 2.04 моль) при 0 - 10°C в течение 1 часа и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляют дополнительную порцию уксусного ангидрида (50 г,

0.49 моль), и полученную смесь перемешивают в течение одного часа, обрабатывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и фильтруют до получения твердого вещества. Твердое вещество промывают водой, сушат при 60°C в вакуумной печи и перекристаллизуют из раствора этилацетат/гептан с получением указанного в заголовке продукта в виде белых иголок (168.5 г, выход 82 %).

Пример 6

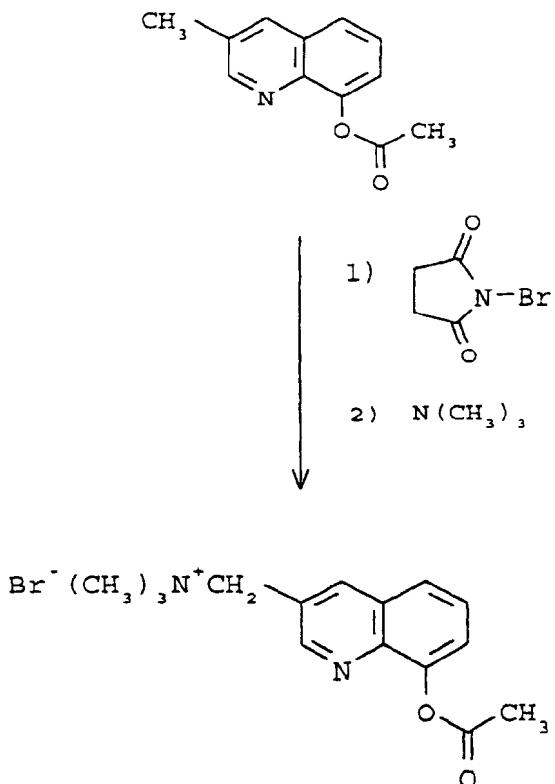
Получение 8-бензоилокси-3-метилхинолина



Смесь гидрохлоридной соли 8-гидрокси-3-метилхинолина (10 г, 0.051 моль) и триэтиламина (15.5 г, 0.15 моль) в метиленхлориде (100 мл) обрабатывают бензоилхлоридом (10.8 г, 0.077 моль) при 0 - 10°C в течение 1 часа, перемешивают при комнатной температуре в течение трех часов и разбавляют водой. Фазы разделяют, и органическую фазу промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме с получением твердого вещества. Твердое вещество перекристаллизуют из раствора гептана/толуола с получением указанного в заголовке продукта в виде бледно-желтых кристаллов (8.8 г, выход 65 %).

Пример 7

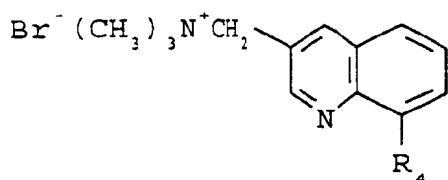
Получение бромида [(8-Ацетокси-3-хинолил)метил]триметиламмония



Раствор 8-ацетокси-3-метилхинолина (168.5 г, 0.84 моль), N-бромсукцинидата (177.9 г, 1.00 моль) и 2,2'-азобисизобутиронитрила (6.7 г, 0.04 моль) в хлорбензоле (1.675

мл) продувают азотом, нагревают при 80 - 90°C в атмосфере азота в течение 2 часов, охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Смесь фильтрата в ацетоне (700 мл) обрабатывают триметиламином (75.4 г, 1.28 моль) при 0 - 5°C в течение 30 минут, перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и фильтруют с получением твердого вещества. Твердое вещество промывают ацетоном и сушат при 60°C в вакуумной печи с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (180 г, общий выход 63 %).

Используя, по существу, ту же процедуру, но, используя различные 8-за-мещен-
ный-3-метилхинолины, получают следующие соединения.

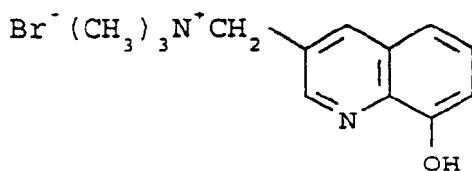
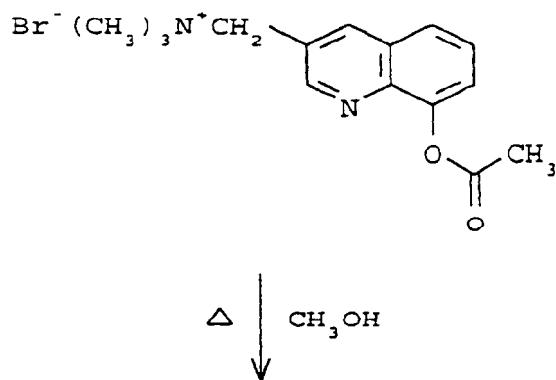


R₄



Пример 8

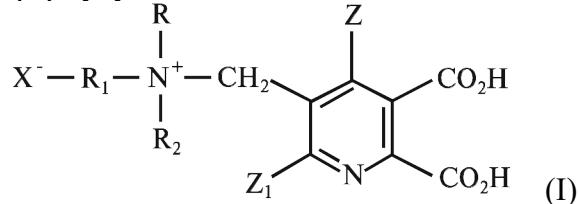
Получение бромида [(8-гидрокси-3-хинолил)метил]триметиламмония



Раствор бромида [(8-ацетокси-3-хинолил)метил]trimетиламмония (5.0 г, 14.7 ммоль) в метаноле нагревают с обратным холодильником в течение 13.5 часов и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток сушат в вакуумной печи при 60°C с получением указанного в заголовке продукта в виде не совсем белого твердого продукта (4.4 г, выход 100 %).

Формула изобретения

1. Способ получения галогенидов [(5,6-дикарбокси-3-пиридилил) метил] аммония, имеющего структурную формулу I

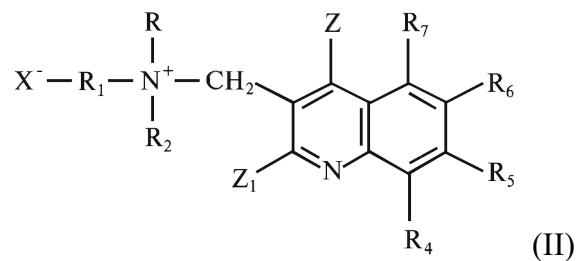


где R, R₁ и R₂ представляют, каждый независимо, C₁-C₄ алкил и, когда они взяты вместе, R и R₁ могут образовывать 5- или 6-членное кольцо, необязательно прерванное O, S или NR₃;

R₃ представляет C₁-C₄ алкил;

X представляет Cl, Br или I; Z представляет водород или галоген; и

Z₁ представляет водород, галоген, циано или нитро, который включает окисление галогенида замещенного (3-хинолил-метил) аммония, имеющего структурную формулу II



где R, R₁, R₂, X, Z и Z₁ имеют значения, описанные выше для формулы I;

R₄, R₅, R₆ и R₇ представляют, каждый независимо, водород, гидрокси, нитро, OC(O)R₈, галоген, NR₉R₁₀, C₁-C₄ алcoxи, SO₃H, SO₂Cl или

SH, при условии, что один из R₄, R₅, R₆ и R₇ является отличным от водорода или галогена;

R₈ представляет C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ алcoxи, фенил или NR₁₁R₁₂;

R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ представляют, каждый независимо, водород, C₁-C₄ алкил или фенил; их N-оксидов; и их кислотно-аддитивных солей, перекисью водорода в присутствии водного основания.

2. Способ по п. 1, отличаящийся тем, что R, R₁ и R₂ представляют, каждый независимо, C₁-C₄ алкил;

X представляет Cl или Br;

Z и Z₁ представляют водород; по крайней мере, один из R₄, R₅, R₆ и R₇ представляет гидрокси, нитро или OC(O)R₈; и R₈ представляет C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ алcoxи или фенил.

3. Способ по п. 2, отличаящийся тем, что R, R₁ и R₂ являются метилом;

X представляет Br;

R₅, R₆, R₇, Z и Z₁ являются водородом;

R₄ является гидрокси, нитро или OC(O)R₈; и

R₈ является C₁-C₄ алкилом или C₁-C₄ алcoxи.

4. Способ по п. 1, отличаящийся тем, что перекись водорода присутствует в количестве от около 8 до 60 молярных эквивалентов по отношению к галогениду замещенного (3-хинолилметил) аммония формулы II.

5. Способ по п. 1, отличаящийся тем, что водное основание присутствует в количестве, по крайней мере, около одного молярного эквивалента по отношению к галогениду замещенного (3-хинолилметил) аммония формулы II.

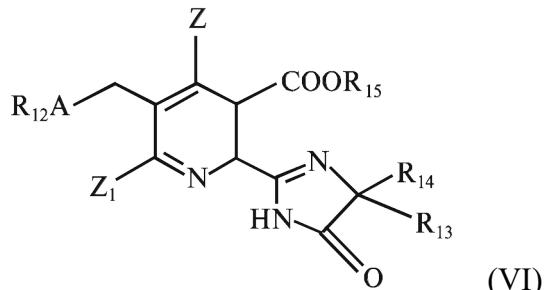
6. Способ по п. 5, отличаящийся тем, что водное основание присутствует в количестве от около 4 до 10 молярных эквивалентов.

7. Способ по п. 1, отличаящийся тем, что водное основание является водным гидроксидом натрия или водным гидроксидом калия.

8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что галогенид замещенного (3-хинолилметил) аммония формулы 2 окисляют перекисью водорода в присутствии водного основания при температуре в диапазоне от 50 до 100°C.

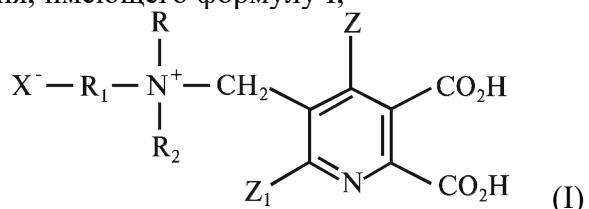
9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что диапазон температуры находится в пределах от 75 до 95°C.

10. Способ получения гербицидного соединения имидазолинона, имеющего формулу VI



где Z и Z₁ имеют значения, определенные в п.1; A представляет O или S; R₁₂ представляет C₁-C₄ алкил, необязательно замещенный фенилом, необязательно замещенный одной - тремя C₁-C₄ алкильными группами или атомами галогена, или фенил, необязательно замещенный одной - тремя C₁-C₄ алкильными группами или атомами галогена; R₁₃ представляет C₁-C₄ алкил; R₁₄ представляет C₁-C₄ алкил, C₃-C₆ циклоалкил или R₁₃ и R₁₄, когда они взяты вместе с атомом, к которому они прикреплены, представляют C₃-C₆ циклоалкильную группу, необязательно замещенную метилом, и R₁₅ представляет водород, ди-низший алкилимино, C₁-C₁₂ алкил, необязательно замещенный одной из следующих групп: C₁-C₃ алcoxси, галоген, гидрокси, C₃-C₆ циклоалкил, бензилокси, фурил, фенил, галоидфенил, низший алкилфенил, низший алcoxсифенил, нитрофенил, карбоксил, низший алcoxсикарбонил, циано или три-низший алкиламмоний; C₃-C₁₂ алкенил, необязательно замещенный одной из следующих групп: C₁-C₃ алcoxси, фенил, галоген или низший алcoxсикарбонил, или двумя C₁-C₃ алcoxсигруппами, или двумя галогеновыми группами; C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный одной или двумя C₁-C₃ алкильными группами; или катион и, когда R₁ и R₁₄ представляют различные заместители, их оптических изомеров; который включает:

(а) получение соединения, имеющего формулу I,



где Z, Z₁, R, R₁, R₂ и X имеют значения, определенные в п.1, с помощью способа, определенного в п.1;

(б) превращение соединений, имеющих формулу I, в соединения, имеющие формулу VI.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Журина Г.А.
Арипов С.К.

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