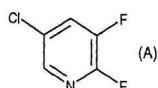


Даний винахід стосується способу одержання пропінілового естеру (R)(+)-2-[4-(5-хлор-3-фторпіридин-2-ілокси)-фенокси]-пропіонової кислоти.

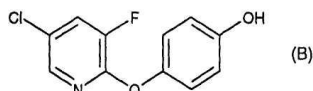
Пропініловий естер (R)(+)-2-[4-(5-хлор-3-фторпіридин-2-ілокси)-фенокси]-пропіонової кислоти має гербіцидну активність і його описано, наприклад, в Європейському патенті №A-0248968. Похідні 4-(5-хлор-3-фторпіридин-2-ілокси)-фенокси-пропіонової кислоти можуть бути одержані, наприклад, згідно з Європейським патентом №A 0439857 в результаті реакції 5-хлор-2,3-дифторпіридину з відповідними естерами 4-гідроксипропіонової кислоти в присутності основи, що не містить води, та за відсутності розчинника. Однак цей спосіб непридатний для одержання пропінілового естеру (R)(+)-2-[4-(5-хлор-3-фторпіридин-2-ілокси)-фенокси]-пропіонової кислоти, бо потрібний зв'язок естеру гідроксипропіонової кислоти має тенденцію до утворення полімерів в умовах, в яких проводять процес, та в основних умовах. Крім того, відомий процес є особливо проблематичним, що стосується безпеки, бо реакційну суміш можна нагрівати лише без розчинників, а це є почасти ризикованою операцією внаслідок високого термічного потенціалу цього потрібного зв'язку.

Згідно з Європейським патентом №A 0248968, сторінки 12 - 14 пропініловий естер (R)(+)-2-[4-(5-хлор-3-фторпіридин-2-ілокси)-фенокси]-пропіонової кислоти одержують шляхом процесу, в якому:

а) на першій стадії сполуку формули А

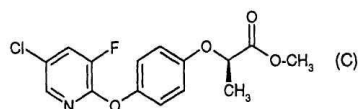


в диметилсульфоксиді вводять в реакцію з сумішшю гідрокінону та гідроксиду калію в диметилсульфоксиді для одержання сполуки формули В



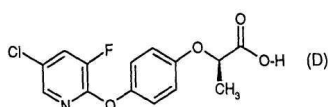
цю сполуку

б) на наступній стадії вводять в реакцію в диметилсульфоксиді в присутності карбонату калію з тозілатом метилового естеру S(-) молочної кислоти з утворенням сполуки формули С



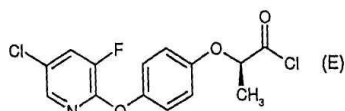
цю сполуку

в) на третій стадії вводять в реакцію в діоксані в присутності розчину гідроксиду натрію з утворенням сполуки формули D



цю сполуку

г) на четвертій стадії вводять в реакцію в толуолі з хлоридом тіонілу з утворенням сполуки формули Е



сполуки, яку нарешті без подальшого відокремлення

д) вводять в реакцію з сумішшю триетиламіну та пропінолу в толуолі з утворенням пропінілового естеру (R)(+)-2-[4-(5-хлор-3-фторпіридин-2-ілокси)-фенокси]-пропіонової кислоти.

Головними недоліками цього процесу є необхідність залучення стадій відокремлення та очищення, бо реакція проходить в чотири етапи.

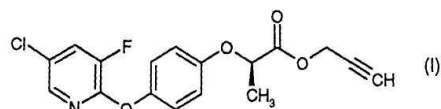
Це зменшує вихід продукту. Крім того, при проведенні процесу двічі виникає потреба в заміні розчинника. Це потребує додаткового часу та залучення стадії дистиляції, що призводить до додаткових витрат.

Таким чином, відомий спосіб не є оптимальним, особливо при його промисловому використанні.

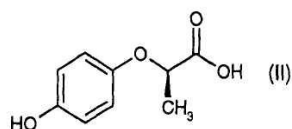
Задачею даного винаходу є розробка способу, який би дозволяв одержувати пропініловий естер (R)(+)-

2-[4-(5-хлор-3-фторпіридин-2-ілокси)-фенокси]-пропіонової кислоти за допомогою спрощеного процесу з одержанням продукту вищого рівня чистоти при більшому виході кінцевого продукту.

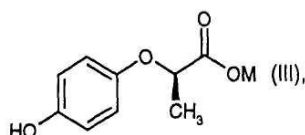
Було виявлено, що пропініловий естер (R)(+)-2-[4-(5-хлор-3-фторпіридин-2-ілокси)-фенокси]-пропіонової кислоти формули I



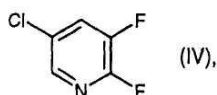
можна одержати за допомогою кращого способу шляхом перетворення сполуки формули II



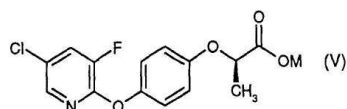
в інертному органічному розчиннику разом з M_2CO_3 , де M являє собою натрій чи калій, і без відокремлення проміжних продуктів у сполуку формули III



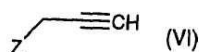
де M являє собою натрій чи калій, введення цієї сполуки в реакцію зі сполукою формули IV



з утворенням сполуки формули V



де M являє собою натрій чи калій, і перетворення цієї сполуки шляхом проведення реакції зі сполукою формули VI



де Z позначає групу, що відокремлюється, таку як фенілсульфоніл, тозил, метилсульфоніл, нозіл, бромфеніл, Cl-, Br- або ClCO-, в сполуку формули I.

Вихідні сполуки можна брати в стехіометричних кількостях. Сполуку формули IV краще брати в надлишку від 0,05 до 0,3 еквіваленту, ще краще 0,1 еквіваленту відносно сполуки формули III. Сполуку формули VI краще брати в надлишку від 0,05 до 0,15 еквіваленту. Згідно з даним винаходом краще, коли M в сполуці M_2CO_3 являє собою калій.

Інертними органічними розчинниками, які можна використати згідно з даним винаходом, є, наприклад, кетони, естери і прості ефіри. Як розчинники краще використовувати диметилформамід, диметилсульфоксид, N-метилпіролідон або ацетонітріл. Краще брати диметилформамід або ацетонітріл, а найкраще - диметилформамід. В переважному варіанті реалізації способу згідно з винаходом Z в формулі VI являє собою хлор. Спосіб згідно з винаходом можна проводити при підвищених температурах, особливо при 40 - 120°C. Кращим є температурний діапазон від 60 до 90°C, а найкращим - від 70 до 75°C.

Реакцію сполуки формули III зі сполукою формули IV для прискорення реакції можна проводити в присутності каталізатора фазового переносу. Придатними каталізаторами фазового переносу є четвертинні амонієві солі, четвертинні фосфонієві солі або краун-ефіри.

Вихідні сполуки формул II, IV та VI відомі, або їх можна одержати за допомогою відомих методів. Сполука формули IV описана, наприклад, в Європейському патенті №A 0248968, а сполука формули II - в Європейському патенті №A 0083556. Сполуки формули VI, де Z являє собою хлор, можна одержати,

наприклад, згідно з прикладом, описаним в [J. Am. Chem. Soc. 77, 1831 (1955)], причому придатними сполуками для цієї реакції є піридин, краще 5-етил-2-метилпіридин. Процес згідно з винаходом відрізняється від відомих процесів тим, що його можна проводити в одній посудині без заміни розчинника. Таким чином, знижуються не тільки витрати на обладнання, а також відпадає потреба в стадіях відокремлення та дистиляції, що призводить до значної економії в часі. Крім того, значне зниження кількості залишків розчинників, що досягається завдяки процесу згідно з винаходом, є особливо вигідним з екологічної точки зору. Завантаження продукту при нижчій температурі знижує утворення побічних продуктів, а селективний хід реакції дозволяє досягти більш точного дозування реагентів, що в кінцевому результаті призводить до більшого виходу продукту зі значно вищим рівнем чистоти.

Приклади по приготуванню

Приклад П1: Приготування пропінілового естеру (R)(+)-2-[4-(5-хлор-3-фторпіридин-2-ілокси)-фенокси]-пропіонової кислоти 182г 100%-ної (R)-2-(n-гідроксифенокси)-пропіонової кислоти(1моль) в 600г диметилформаміду(ДМФ) перетворювали у відповідну калієву сіль додаванням при 70°C 69г порошку карбонату калію(0,5моль) при розщепленні CO₂. До цього розчину додавали 193г порошку карбонату калію(1,4моль), а потім при температурі 70 - 75°C додавали 165г 5-хлор-2,3-дифторпіридину(1,1моль) протягом 30хвилин. Через 4 години, одержана, таким чином, сполука формули V, повністю прореагувала шляхом дозування в 86г хлориду пропаргілу(1,15моль) як 60 - 70%-ного розчину толуолу протягом 2 годин напряду, без відокремлення при температурі 70 - 75°C з утворенням пропінілового естеру(R)(+)-2-[4-(5-хлор-3-фторпіридин-2-ілокси)-фенокси]-пропіонової кислоти(1моль). Солі відфільтровували, промивали в 300г ДМФ по частинах, а фільтрат концентрували до розплаву на випарнику, що обертається, у вакуумі при температурі 120°C. Сирий розплав пропінілового естеру (R)(+)-2-[4-(5-хлор-3-фторпіридин-2-ілокси)-фенокси]-пропіонової кислоти змішували при температурі 50°C з 300г етанолу/води в пропорції 9 : 1, затравлювали при температурі 30 - 35°C і охолоджували до температури 0 - 5°C Кристалічну пульпу вводили у вакуум-фільтр, промивали в 70г етанолу/води в пропорції 9 : 1 та висушували у вакуумі при температурі 30°C Одержали 307г активної сполуки з вмістом 97%(газова хроматографія), що відповідає теоретичному виходу 85%, якщо рахувати по (R)-2-(n-гідроксифенокси)-пропіонової кислоти.

Приклад П2: Приготування пропінілового естеру (R)(+)-2-[4-(5-хлор-3-фторпіридин-2-ілокси)-фенокси]-пропіонової кислоти 182г 100%-ної (R)-2-(n-гідроксифенокси)-пропіонової кислоти(1моль) в 1500г ацетонітрилу перетворювали у відповідну калієву сіль додаванням при 70°C 69г порошку карбонату калію(0,5моль) при розщепленні CO₂. Потім до реакційної суміші додавали 193г порошку карбонату калію(1,4моль) і 2г броміду тетрабутиламонію як каталізатора фазового переносу, і при температурі 70 - 75°C додавали 165г 5-хлор-2,3-дифторпіридину(1,1моль) протягом 30хвилин. Через 8 годин одержана таким чином сполука формули V повністю прореагувала шляхом дозування в 154г метилсульфонату пропаргілу(1,15моль) у формі 60 - 70%-го розчину в толуолі протягом 2 годин напряду без відокремлення при температурі 70 - 75°C з утворенням пропінілового естеру (R)(+)-2-[4-(5-хлор-3-фторпіридин-2-ілокси)-фенокси]-пропіонової кислоти. Доведення до кондиції проводили згідно з методикою прикладу П1. Одержали 304г пропінілового естеру (R)(+)-2-[4-(5-хлор-3-фторпіридин-2-ілокси)-фенокси]-пропіонової кислоти з вмістом 98%(газова хроматографія), що відповідає теоретичному виходу 85%, якщо рахувати по (R)-2-(n-гідроксифенокси)-пропіонової кислоти.

Приклад П3: Приготування пропінілового естеру (R)(+)-2-[4-(5-хлор-3-фторпіридин-2-ілокси)-фенокси]-пропіонової кислоти. Хлорид пропаргілу в прикладі П1 замінили на 226г(1,15моль) пропаргілового естеру бензосульфоїкислоти і одержали 305г пропінілового естеру (R)(+)-2-[4-(5-хлор-3-фторпіридин-2-ілокси)-фенокси]-пропіонової кислоти з вмістом 96%(газова хроматографія), що відповідає теоретичному виходу 84%, якщо рахувати по (R)-2-(n-гідроксифенокси)-пропіонової кислоти.

Приклад П4: Приготування пропінілового естеру (R)(+)-2-[4-(5-хлор-3-фторпіридин-2-ілокси)-фенокси]-пропіонової кислоти 182г 100%-ної (R)-2-(n-гідроксифенокси)-пропіонової кислоти(1моль) в 1500г ацетонітрилу перетворювали у відповідну калієву сіль додаванням при 70°C 69г порошку карбонату калію(0,5моль) при розщепленні CO₂. Потім до реакційної суміші додавали 193г порошку карбонату калію(1,4моль) і 2г броміду тетрабутиламонію як каталізатора фазового переносу, і при температурі 70 - 75°C додавали 165г 5-хлор-2,3-дифторпіридину(1,1моль) протягом 30хвилин. Через 8 годин, одержана, таким чином сполука формули V, повністю прореагувала повністю з утворенням пропінілового естеру (R)(+)-2-[4-(5-хлор-3-фторпіридин-2-ілокси)-фенокси]-пропіонової кислоти напряду без відокремлення при температурі 70 - 75°C шляхом дозування в пропаргіловому естері хлормурашиної кислоти, в результаті чого відбулось виділення CO₂. Доведення до кондиції проводили згідно з методикою прикладу П1. Одержали пропініловий естер (R)(+)-2-[4-(5-хлор-3-фторпіридин-2-ілокси)-фенокси]-пропіонової кислоти з вмістом 97%(газова хроматографія), що відповідає теоретичному виходу 80%, якщо рахувати по (R)-2-(n-гідроксифенокси)-пропіонової кислоти.