



УКРАЇНА

(19) UA (11) 48124 (13) C2

(51) B C07D215/02, A01N43/42

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАМІЩЕНІ ХІНОЛІНИ ТА СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 96062188

(22) 04 06 1996

(24) 15 08 2002

(31) 08/484192

(32) 05 06 1995

(33) US

(46) 15 08 2002, Бюл. №8, 2002р

(72) Лі Стронг Генрі, US

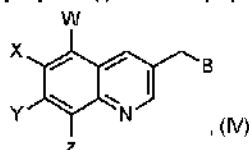
(73) АМЕРИКАН ЦІАНАМІД КОМПАНІ, US

(56) US, B, 5 334 576, 1994 US, B, 5 294 822, 1994

EP, A1, 0 284 174, 1988 EP, A1, 0 293 071, 1988

EP, A3, 0 548 520, 1993

(57) Соединение формулы (IV)



где W, X, Y и Z независимо представляют собой водород, галоген, NO₂, NH₂ или -O-алкил с прямым или разветвленным C₁-C₆ и B представляет собой хлор, бром или четвертичный галогенид аммония, или B представляет собой -O-алкил с прямым или разветвленным C₁-C₆, при условии, что W, X, Y не являются водородом и Z не является OH или -O-алкилом, или Z представляет собой OH, при условии, что W, X, Y не являются водородом и B не является -O-алкилом

2 Соединение по п.1, где W, X, Y каждый представляет собой водород, NO₂, NH₂ или -O-алкил с прямым или разветвленным C₁-C₆ и Z представляет собой хлор и B представляет собой бром, бромид триметиламмония или метокси

3 Соединение по п.1, где W, X, Y каждый представляет собой водород, Z представляет собой NO₂ и B представляет собой бром, бромид триметиламмония или метокси

4 Соединение по п.1, где W, X, Y каждый представляет собой водород и Z представляет собой NH₂ и метокси

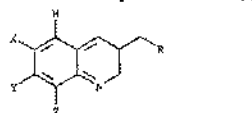
5 Соединение по п.1, где X и Y представляют собой водород, W представляет собой NO₂, Z представляет собой хлор и B представляет собой -OCH₃

6 Соединение по п.1, где X и W представляют собой водород, Y и Z представляют собой хлор и B представляет собой бромид триметиламмония

7 Соединение по п.1, где X и W представляют собой водород, Y и Z представляют собой хлор и B представляет собой -OCH₃

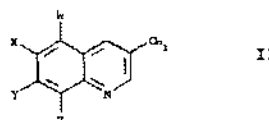
8 Соединение по п.1, где X и Y представляют собой водород, W и Z представляют собой хлор и B представляет собой -OCH₃ или бромид триметиламмония

9 Способ получения соединения формулы (I)

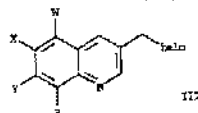


где W, X, Y и Z независимо представляют собой водород, галоген, NO₂, NH₂, OH или -O-алкил с прямым или разветвленным C₁-C₆ и R представляет собой -O-алкил с прямым или разветвленным C₁-C₆, который включает следующие стадии

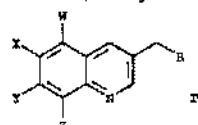
взаимодействие соединения формулы (II)



где W, X, Y и Z независимо представляют собой водород, галоген, NO₂ или -O-алкил с прямым или разветвленным C₁-C₆, с радикальным галогенирующим агентом, где галоген представляет собой бром или хлор, получая соединение формулы (III)



взаимодействие соединения III с третичным амином, получая соединение формулы (IV)



где B представляет собой третичный галогенид аммония, и

взаимодействие соединения IV с алкоксидом металла ROM, где R представляет собой прямой или разветвленный C₁-C₆ алкил и M представляет

(13) C2

(11) 48124

(19) UA

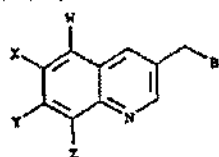
с собой Na, Li или K, получая соединение формулы (I)

10 Способ по п 9, отличающийся тем, что ROM представляет собой метоксид натрия

11 Способ по п 9, отличающийся тем, что радикальный галогенирующий агент для

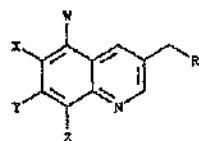
получения соединения III представляет собой N-бромсукцинимид или 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин и третичный амин для получения соединения IV представляет собой триметиламин

Настоящее изобретение включает соединение формулы IV



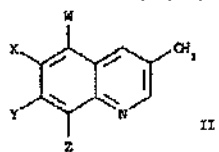
IV

где W, X, Y и Z независимо представляют собой водород, галоген, NO₂, NH₂ или -O-алкил с прямым или разветвленным C₁-C₆, В представляет собой хлор, бром или четвертичный галогенид аммония, или В может представлять собой -O-алкил с прямым или разветвленным C₁-C₆, при условии, что w, x, Y не являются водородом, и Z не является OH или -O-алкилом, Z может представлять собой OH, при условии, что W, X, Y не являются водородом, и В не является -O-алкилом, а также способ получения соединения формулы I



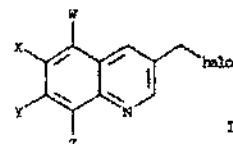
I

где W, X, Y и Z независимо представляют собой водород, галоген, NO₂, NH₂, OH или -O-алкил с прямым или разветвленным C₁-C₆, который предусматривает взаимодействие соединения формулы II



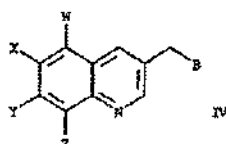
II

где W, X, Y и Z независимо представляют собой водород, галоген, NO₂ или -O-алкил с прямым или разветвленным C₁-C₆, с радикальным галогенирующим агентом, где галоген представляет собой бром или хлор, получая соединение формулы III



III

взаимодействие соединения III с третичным амином, получая соединение формулы IV



IV ; и

взаимодействие соединения IV с алкоксидом металла ком, где R представляет собой прямой или разветвленный C₁-C₆ алкил и М представляет собой Na, Li или K, получая 3-алкоксизамещенные производные хинолина формулы I

3-алкоксизамещенные хинолины, заявленные в настоящем изобретении, представляют собой гербицидные промежуточные соединения, используемые в синтезе замещенных полупродуктов производства хинолиновых гербицидов, которые, в свою очередь, являются промежуточными соединениями в синтезе гербицидного полупродукта 5-метоксиметил-2,3-пиридиндикарбоновой кислоты для получения гербицида 2-(4-изопропил-4-метил-5-оксо-2-имидазопидинил)-5-метоксиметилникотиновой кислоты Патента США 5334576

Изобретение дополнительно иллюстрируется примерами, которые не следует рассматривать в качестве ограничения настоящего изобретения

Пример 1

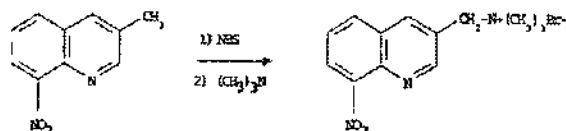
Получение 3-(бромметил)-8-нитрохинолина



Смесь из 3-метил-8-нитрохинолина (9,5г, 0,05моль) в хлорбензоле (75мл) нагревают при перемешивании до температуры 80°C в токе азота К реакционной смеси прибавляют смесь к-бромсукцинимид (9,0г, 0,05моль) и 2,2'-азобисизобутиронитрила (0,5г, 0,003моль) и выдерживают при температуре 80-90°C в течение 1 часа Смесь промывают водой (100мл) при температуре 60-80°C, охлаждают до комнатной температуры и фильтруют Полученный твердый остаток промывают хлорбензолом и сушат под вакуумом, получая целевое соединение в виде твердого вещества светло-желтого цвета (3,9г, т пл 121-124°C), которое идентифицируют с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ¹H и ¹³C

Пример 2

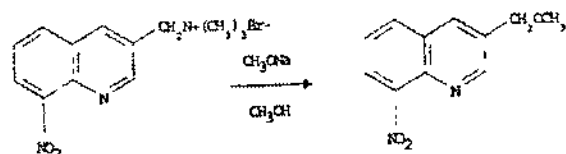
Получение бромида (8-нитро-3-хинолил)-метилтриметиламмония



Смесь из 3-метил-8-нитрохинолина (75г, 0,40моль) в хлорбензоле (1000мл) нагревают при перемешивании до температуры 80°C в токе азота. К реакционной смеси прибавляют смесь N-бром-сукцинимид (75г, 0,42моль) и 2,2'-азобисизобутиронитрила (4г, 0,024моль) при температуре 80-90°C в течение 30 минут. По окончании добавления реагента смесь выдерживают при температуре 80-90°C в течение 4 часов. После этого ее промывают водой (400мл) при 60-80°C и органическую массу разбавляют ацетоном (300мл). Полученную смесь охлаждают до 10°C и прибавляют безводный триэтиламин (49г, 0,83моль). Смесь оставляют до утра при перемешивании при температуре 10-30°C и фильтруют. Полученный твердый остаток промывают ацетоном и сушат под вакуумом, получая целевое соединение в виде твердого вещества светло-желтого цвета (74г), которое идентифицируют с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C .

Пример 3

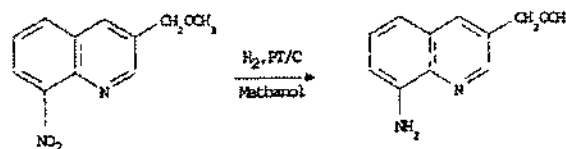
Получение 3-(метоксиметил)-8-нитрохинолина



Смесь из 25%-го метоксида натрия (88г, 0,19моль) в метаноле (600мл) и бромида (8-нитро-3-хинолил)-метилтриметиламмония (63г, 0,19моль) нагревают в токе азота при температуре перегонки в течение 2 часов, а затем охлаждают до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляют смесью воды со льдом (600мл) и фильтруют. Полученный твердый остаток промывают водой и сушат под вакуумом, получая целевое соединение в виде твердого вещества беловатого цвета (32,2г, т.пл. 69-71°C), которое идентифицируют с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C .

Пример 4

Получение 3-(метоксиметил)-8-аминохинолина



Смесь из 3-(метоксиметил)-8-нитрохинолина (5,64г, 0,026моль), 5% палладия на углеводе Pd/C (0,32г) и метанола (70мл) нагревают в автоклаве до 45°C. Смесь обрабатывают водородом, находящимся под давлением около 2,1кг/см² (30 фунт/кв дюйм), в течение 4 часов при 45°C и затем охлаждают до комнатной температуры.

Смесь фильтруют для удаления Pd/C и осадок промывают метанолом. Фильтрат и промывную

воду объединяют и концентрируют в вакууме с получением целевого продукта в виде прозрачной жидкости (4,7г), которую идентифицируют с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C .

Пример 5

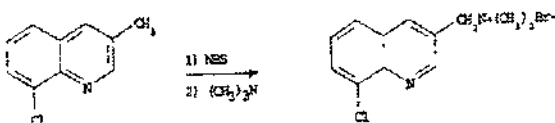
Получение 3-(бромметил)-8-хлорхинолина



Смесь из 3-метил-8-хлорхинолина (9г, 0,05моль) в хлорбензоле (75мл) нагревают при перемешивании до 80°C в токе азота. К полученной реакционной смеси прибавляют смесь N-бромсукцинимид (9г, 0,05моль) и 2,2'-азобисизобутиронитрила (0,5г, 0,003моль) и выдерживают при температуре 80-90°C в течение 1 часа. Смесь дважды промывают водой (50мл) при 60-80°C, охлаждают до комнатной температуры, разбавляют гептаном (75мл) и фильтруют, получая твердый остаток, который промывают сначала хлорбензолом, а затем гептаном. Остаток сушат в вакууме и получают целевое соединение в виде твердого вещества беловатого цвета (6,2г, т.пл. 125-129°C), которое идентифицируют с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C .

Пример 6

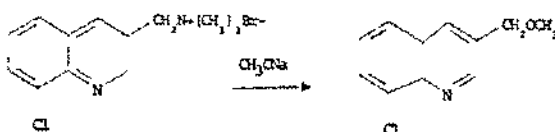
Получение бромида (8-хлор-3-хинолил)-метилтриметиламмония



Смесь из 3-метил-8-хлорхинолина (71,2г, 0,4моль) в хлорбензоле (700мл) нагревают при перемешивании до температуры 80°C в токе азота. К реакционной смеси прибавляют смесь N-бромсукцинимид (71,2г, 0,4моль) и 2,2'-азобисизобутиронитрила (4г, 0,024моль) при температуре 80-90°C в течение 30 минут. По окончании добавления реагента смесь выдерживают при температуре 80-90°C в течение 1,5 часов. После этого ее дважды промывают водой (300мл) при 60-80°C и органическую массу разбавляют ацетоном (250мл). Полученную смесь охлаждают до 10°C и прибавляют безводный триэтиламин (29,5г, 0,5моль). Смесь перемешивают при температуре 10-30°C и фильтруют. Полученный твердый остаток промывают ацетоном и сушат под вакуумом, получая целевое соединение в виде твердого вещества нестандартного белого цвета (69,4г), которое идентифицируют с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C .

Пример 7

Получение 3-(метоксиметил)-8-хлорхинолина

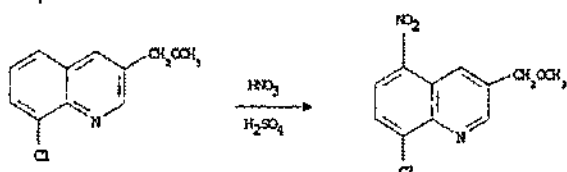


Смесь из 25%-го метоксида натрия (66г, 0,3моль) в метаноле (600мл) и бромида (8-хлор-3-

хинолил)-метилтриметиламмония (66г, 0,21моль) нагревают в токе азота при температуре перегонки в течение 3 часов, а затем охлаждают до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляют смесью воды со льдом (500мл) и фильтруют. Полученный твердый остаток промывают водой и дважды экстрагируют метиленхлоридом. Экстракты объединяют, промывают водой и концентрируют в вакууме, получая целевое соединение в виде прозрачной жидкости (39,4 г), которое идентифицируют с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C .

Пример 8

Получение 3-(метоксиметил)-5-нитро-8-хлорхинолина

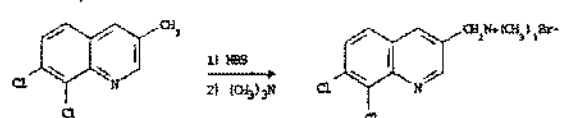


3-(метоксиметил)-8-хлорхинолин (10,3г, 0,05моль) прибавляют к 96%-ой серной кислоте (40г, 0,39моль) при 10-30°C, а затем в течение 15 минут к смеси прибавляют 70%-ую азотную кислоту. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 14 часов, разбавляют смесью воды со льдом (150мл) и фильтруют. Полученный твердый остаток промывают водой и сушат под вакуумом, получая целевое соединение в виде твердого вещества желтого цвета

(9,4г, т.пл. 83-86°C), которое идентифицируют с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C .

Пример 9

Получение бромиды (7,8-дихлор-3-хинолил)-метилтриметиламмония

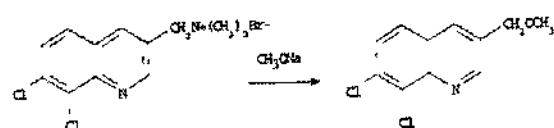


Смесь из 3-метил-7,8-дихлорхинолина (106г, 0,5моль) в хлорбензоле (1000мл) нагревают при перемешивании до температуры 80°C в токе азота. К реакционной смеси прибавляют смесь N-бром-сукцинимиды (89г, 0,5моль) и 2,2'-азобисизобутиронитрила (3г, 0,02моль) при температуре 80-90°C в течение 30 минут. По окончании добавления реагента смесь выдерживают при температуре 80-90°C в течение 2 часов. После этого ее промывают водой (400мл) при 60-80°C и органическую массу разбавляют ацетоном (300мл). Полученную смесь охлаждают до 10°C и прибавляют безводный триэтиламин (49г, 0,83моль). Смесь оставляют до утра при перемешивании при температуре 10-30°C и фильтруют. Полученный твердый остаток промывают ацетоном и сушат под вакуумом, получая целевое соединение в виде твердого вещества белого цвета (129 г), которое идентифицируют с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C .

Пример 10

Получение 3-(метоксиметил)-7,8-

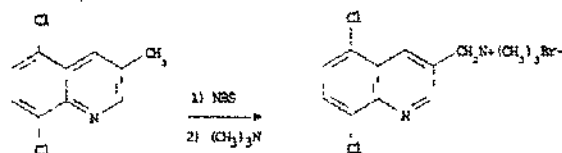
дихлорхинолина



Смесь из 25%-го метоксида натрия (100г, 0,46моль) в метаноле (800мл) и бромиды (7,8-дихлор-3-хинолил)-метилтриметиламмония (110г, 0,31моль) нагревают в токе азота при температуре перегонки в течение 2 часов, а затем охлаждают до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляют смесью воды со льдом (800мл) и фильтруют. Полученный твердый остаток промывают водой и сушат в вакууме, получая целевое соединение в виде твердого вещества нестандартного белого цвета (64,30г), которое идентифицируют с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C .

Пример 11

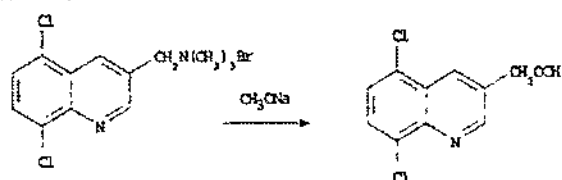
Получение бромиды (5,8-дихлор-3-хинолил)-метилтриметиламмония



Смесь из 3-метил-5,8-дихлорхинолина (143г, 0,67моль) в хлорбензоле (1000мл) нагревают при перемешивании до температуры 80°C в токе азота. К реакционной смеси прибавляют смесь N-бром-сукцинимиды (120г, 0,67моль) и 2,2'-азобисизобутиронитрила (5г, 0,03моль) при температуре 80-90°C в течение 30 минут. По окончании добавления реагента смесь выдерживают при температуре 80-90°C в течение 3 часов. После этого смесь промывают водой (600мл) при 60-80°C и органическую массу разбавляют ацетоном (200мл). Полученную смесь охлаждают до 10°C и прибавляют безводный триэтиламин (85г, 1,1моль). Смесь оставляют до утра при перемешивании при температуре 10-30°C и фильтруют. Полученный твердый остаток промывают ацетоном и сушат под вакуумом, получая целевое соединение в виде твердого вещества белого цвета (174,6г), которое идентифицируют с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C .

Пример 12

Получение 3-(метоксиметил)-5,8-дихлорхинолина

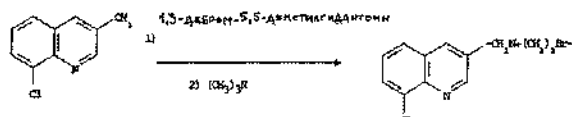


Смесь из 25%-го метоксида натрия (130г, 0,6моль) в метаноле (800мл) и бромиды (5,8-дихлор-3-хинолил)-метилтриметиламмония (146г, 0,41моль) нагревают в токе азота при температуре перегонки в течение 2 часов, а затем охлаждают до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляют смесью воды со

льдом (1200мл) и фильтруют. Полученный твердый остаток промывают водой и сушат в вакууме, получая целевое соединение в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (91г), которое идентифицируют с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C .

Пример 13

Получение бромида (в-хлор-3-хинолил)-метилтриметиламмония с помощью 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина



Смесь из 3-метил-8-хлорхинолина (71,2г, 0,4моль) в хлорбензоле (700мл) нагревают при перемешивании до температуры 80°C в токе азота. К реакционной смеси прибавляют смесь

1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (57г, 0,02моль) и 2,2'-азобисизобутиро-нитрила (4г, 0,024моль) при температуре $80-90^\circ\text{C}$ в течение 30 минут. По окончании добавления реагента смесь выдерживают при температуре $80-90^\circ\text{C}$ в течение 1,5 часов. После этого ее дважды промывают водой (300мл) при $60-80^\circ\text{C}$ и органическую массу разбавляют ацетоном (250мл). Полученную смесь охлаждают до 10°C и прибавляют безводный триэтиламин (36г, 0,6моль). Смесь перемешивают при температуре $10-30^\circ\text{C}$ в течение 3 часов и фильтруют. Полученный твердый остаток промывают ацетоном и сушат под вакуумом, получая целевое соединение в виде твердого вещества нестандартного белого цвета (34,1г), которое идентифицируют с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C .

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71