



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61076 (13) C2

(51) 7 C07D241/44

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

## (54) СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ ФЕНОКСИПРОПІОНОВОЇ КИСЛОТИ

1

2

(21) 98126373  
(22) 21 05 1997  
(24) 17 11 2003  
(86) PCT/JP97/01711, 21 05 1997  
(31) 8/140113  
(32) 03 06 1996  
(33) JP  
(31) 9/108847  
(32) 25 04 1997  
(33) JP  
(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р.  
(72) Фукуда Кензо, JP, Хатанака Масатака, JP, Макабе Такаhiro, JP, Іши Кенічі, JP  
(73) НІСАН КЕМІКАЛ ІНДАСТРІЗ, ЛТД, JP  
(56) JP 07278047, A, 24 10 1995, abstract  
US 4687849, A, 18 08 1987  
(57) 1 Способ получения D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионовой кислоты, включающий взаимодействие соли щелочного металла 4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенола и соли щелочного металла L-2-хлорпропионовой кислоты в ароматическом углеводородном растворителе в присутствии апротонного полярного растворителя и обработку кислотой образовавшейся соли D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионовой кислоты  
2 Способ по п 1, отличающийся тем, что в качестве апротонного полярного растворителя используется N,N-диметилформамид  
3 Способ по п 1, отличающийся тем, что в качестве ароматического углеводородного растворителя используют толуол или бензол  
4 Способ по п 1, отличающийся тем, что реакцию проводят с одновременным удалением воды  
5 Способ получения этил-D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионата, включающий взаимодействие D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионовой кислоты, полученной способом по любому из пп 1-4, и ди-

этилсульфата в присутствии третичного амина и основания

6 Способ по п 5, отличающийся тем, что в качестве третичного амина используют трибутиламин

7 Способ получения тетрагидрофурфурил-D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионата, включающий взаимодействие D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионовой кислоты, полученной способом по любому из пп 1-4, и тетрагидрофурфурилхлорида или тетрагидрофурфурил-4-толуолсульфоната, или тетрагидрофурфурил-2-метилсульфоната

8 Способ получения изопропилиденаминоксид-этил-D(+)-2-[4-(6-хлор-2-

хиноксалилокси)фенокси]пропионата, включающий взаимодействие D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионовой кислоты, полученной способом по любому из пп 1-4, и изопропилиденаминоксид-2-р-толуолсульфоната

9 Способ получения тетрагидрофурфурил-D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионата, включающий

а) взаимодействие D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионовой кислоты, полученной способом по любому из пп 1-4, и тионилхлорида и

б) взаимодействие полученного на стадии а) хлорида кислоты и тетрагидрофурфурилового спирта

10 Способ получения изопропилиденаминоксид-этил-D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионата, включающий

а) взаимодействие D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионовой кислоты, полученной способом по любому из пп 1-4, и тионилхлорида и

б) взаимодействие полученного на стадии а) хлорида кислоты и изопропилиденаминоксидэтанола

Настоящее изобретение относится к способам получения D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионовой кислоты и сложных эфиров D(+)-2-[4-6-хлор-2-

хиноксалилокси)фенокси]пропионовой кислоты. Указанные эфиры целесообразно использовать в качестве гербицидов избирательного действия при опрыскивании листьев (дефолиации) для

(13) C2

(11) 61076

(19) UA

борьбы с травянистыми сорными растениями при выращивании широколистных сельскохозяйственных культур

Предшествующий уровень техники

В Nippon Kagaku Kaishi, p 253, (1991) раскрыт способ получения этил-D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)феноксипропионата, который включает проведение реакции между солью щелочного металла 4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенола и этил-1-2-хлорпропионатом. В заявке Японии JP-A-7-278047 раскрыт способ получения D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)феноксипропионовой кислоты, который включает проведение реакции между солью щелочного металла и/или щелочноземельного металла 4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенола и солью щелочноземельного металла L-2-хлорпропионовой кислоты. Кроме того, в патенте США 4,687,849 раскрыт способ получения 2-изопропилиденаминоксиэтил-D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)феноксипропионата, который включает проведение реакции между 2-изопропилиденаминоксиэтил-L(-)-2-(p-толуолсульфонил)оксипропионатом и 4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенолом, способ получения 2-изопропилиденаминоксиэтил-D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)феноксипропионата, который включает проведение реакции между 2-изопропилиденаминоксиэтил-D(+)-2-(4-гидроксифеноксипропионатом и 2,6-дихлорхиноксалином, и способ получения 2-изопропилиденаминоксиэтил-D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)феноксипропионата, который включает проведение реакции между хлоридом D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)феноксипропионовой кислоты и 2-изопропилиденаминоксиэтанолам. Далее, в заявке Японии JP-B-7-25753 раскрыт способ получения тетрагидрофурил-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)феноксипропионата, который включает проведение реакции между тетрагидрофурил-2-бромпропионатом и 2-(4-гидроксифеноксипропион-6-хлорхиноксалином, а в заявке Японии JP-A-4-295469 раскрыт способ получения 2-изопропилиденаминоксиэтил-D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)феноксипропионата, который включает эфиробменную реакцию этил-D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)феноксипропионата, получаемого в результате проведения реакции между 2,6-дихлорхиноксалином и этил-D(+)-2-(4-гидроксифеноксипропионатом.

Способ, раскрытый в Nippon Kagaku Kaishi, p 253, (1991), не в полной, с промышленной точки зрения, мере удовлетворяет требованиям получения продукта с высокой степенью оптической чистоты.

Несмотря на то, что в JP-A-7-278047 говорится о том, что в реакции соли щелочного металла 4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенола с солью щелочного металла L-2-хлорпропионовой кислоты реакция заканчивается примерно 50%-ной конверсией вследствие побочной реакции, выход весьма мал. В этой же публикации говорится также о том, что в качестве соли щелочного или щелочноземельного металла особенно предпочтительно использовать бариевую соль. Однако если ис-

пользуется бариевая соль, возникает проблема, связанная с получением большого количества барийсодержащих соединений в качестве побочных продуктов реакции, поэтому существует настоятельная потребность в разработке более эффективного процесса получения.

Раскрытие изобретения

Авторами настоящего изобретения были проведены обширные исследования, направленные на решение упомянутой выше проблемы, которые, в итоге, завершились созданием настоящего изобретения. Более конкретно, в соответствии с настоящим изобретением предложен способ получения

D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)феноксипропионовой кислоты (далее именуемой соединением (III)), который включает проведение реакции между 4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенолом (далее именуемым соединением (I)) или его солью щелочного металла и L-2-хлорпропионовой кислотой (далее именуемой соединением (II)) или ее солью щелочного металла в ароматическом углеводородном растворителе в присутствии апротонного полярного растворителя и, при необходимости, в присутствии гидроксида щелочного металла при одновременном проведении, если это необходимо, азеотропной дегидратации с целью получения соли щелочного металла D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)феноксипропионовой кислоты и ее обработку кислотой.

Благодаря способу, предложенному в соответствии с настоящим изобретением, соединение (III) может быть получено с высокой степенью конверсии и хорошим выходом без ухудшения оптической чистоты.

Кроме того, в способе, предложенном в соответствии с настоящим изобретением, для получения

L(-)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)феноксипропионовой кислоты вместо соли щелочного металла L-2-хлорпропионовой кислоты может быть использована соль щелочного металла D-2-хлорпропионовой кислоты.

Помимо этого, соединение (III), полученное способом, предложенным в соответствии с настоящим изобретением, может быть подвергнуто эстерификации с целью получения гербицида на основе гетероарилоксипропионовой кислоты, например, на основе этил-D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)феноксипропионата, на основе тетрагидрофурил-D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)феноксипропионата или на основе изопропилиденаминоксиэтил-D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)феноксипропионата.

Этил-D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)феноксипропионат можно получить, например, путем проведения реакции между соединением (III) и диэтилсульфатом в присутствии третичного амина и основания.

Настоящее изобретение целесообразно использовать также для получения и других гербицидов на основе гетероарилоксипропионовой кислоты, например, флуазифоп-р-бутила (общее наименование) и феноксапроп-р-этила (общее наименование).

Ниже следует более подробное описание на-

стоящего изобретения, ведущееся со ссылками на предпочтительные варианты его осуществления

В качестве соли щелочного металла соединения (I) может быть использована, например, калиевая или натриевая соль

Соль щелочного металла соединения (I) может быть получена из соединения (I) и какого-либо иного соединения щелочного металла

В качестве упомянутого соединения щелочного металла может, например, быть использован собственно металл, например, натрий или калий, гидрид щелочного металла, например, гидрид натрия или гидрид калия, или гидроксид щелочного металла, например, гидроксид натрия или гидроксид калия. С точки зрения реакционной способности и экономической эффективности более предпочтительным является гидроксид натрия

Количество соединения щелочного металла колеблется, как правило, в пределах от 1 до 10 моль, предпочтительно от 1 до 2 моль, на моль соединения (I)

Кроме того, соль щелочного металла соединения (I) может быть получена также из 2,6-дихлорхиноксалина (далее именуемого соединением (IV)), гидрохинона и какого-либо иного соединения щелочного металла

В качестве упомянутого соединения щелочного металла может, например, быть использован собственно металл, например, натрий или калий, гидрид щелочного металла, например, гидрид натрия или гидрид калия, или гидроксид щелочного металла, например, гидроксид натрия или гидроксид калия. С точки зрения реакционной способности и экономической эффективности более предпочтительным является гидроксид натрия

Что касается количества применяемого соединения щелочного металла, то, например, при использовании гидроксида натрия, это количество колеблется, как правило, в пределах от 1,8 до 3 моль, предпочтительно от 2,0 до 2,5 моль, на моль соединения (IV)

Количество гидрохинона колеблется, как правило, в пределах от 1 до 1,5 моль, предпочтительно от 1,00 до 1,05 моль, на моль соединения (IV)

Для получения соединения (I) или его соли щелочного металла может быть использован также органический растворитель, в зависимости от обстоятельств. В качестве органического растворителя предпочтительно использовать апротонный полярный растворитель, в качестве которого наиболее предпочтительно использовать N,N-диметилформамид. Кроме того, может быть использована также смесь N,N-диметилформамида с ароматическим углеводородом, например, бензолом или толуолом

Температура реакции колеблется, как правило, в пределах от 20 до 120°C, предпочтительно от 50 до 70°C

При образовании воды в процессе получения соли щелочного металла соединения (I) образовавшаяся вода может удаляться таким образом, чтобы реакция протекала плавно

В качестве соли щелочного металла соединения (II) может, например, быть использована калиевая или натриевая соль

Соль щелочного металла соединения (II) мо-

жет быть получена, например, из соединения (II) и какого-либо иного соединения щелочного металла. В качестве упомянутого соединения щелочного металла может, например, быть использован собственно металл, например, натрий или калий, гидрид щелочного металла, например, гидрид натрия или гидрид калия, гидроксид щелочного металла, например, гидроксид натрия или гидроксид калия, карбонат щелочного металла, например, карбонат натрия или карбонат калия, или гидрокарбонат щелочного металла, например, гидрокарбонат натрия или гидрокарбонат калия. С точки зрения реакционной способности и экономической эффективности более предпочтительным является карбонат натрия

Количество соединения щелочного металла колеблется, как правило, в пределах от 1 до 10 моль, предпочтительно от 1 до 2 моль, на моль соединения (II)

Для получения соли щелочного металла соединения (II) может быть использован органический растворитель, в зависимости от обстоятельств. Выбор типа органического растворителя особо не ограничен, при условии его инертности по отношению к реакции. Предпочтительным является, например, ароматический углеводородный растворитель, например, бензол или толуол

Температура реакции колеблется, как правило, в пределах от 20 до 120°C, предпочтительно от 50 до 70°C

При образовании воды в процессе получения соли щелочного металла соединения (II) образовавшаяся вода может удаляться таким образом, чтобы реакция протекала плавно

Способом проведения реакции между солью щелочного металла соединения (I) и солью щелочного металла соединения (II) может, например, быть способ, при котором соль щелочного металла соединения (I) и соль щелочного металла соединения (II) получают раздельно с последующим их введением в реакцию, способ, при котором соединение (I) вводят в реакцию с соединением (II) в присутствии какого-либо соединения щелочного металла, или способ, при котором соль щелочного металла соединения (I) вводят в реакцию с соединением (II) в присутствии какого-либо соединения щелочного металла

В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, возможно, использовать способ, при котором в процессе получения соли щелочного металла соединения (I) к реакционному раствору добавляют соль щелочного металла соединения (II), или способ, при котором в процессе получения соли щелочного металла соединения (I) к реакционному раствору добавляют гидроксид щелочного металла и соединение (II)

Количество соединения (II) или его соли щелочного металла колеблется, как правило, в пределах от 1 до 1,5 моль, предпочтительно от 1,1 до 1,3 моль, на моль соединения (I) или его соли щелочного металла

В качестве растворителя, подлежащего использованию при проведении реакции между соединением (I) или его солью щелочного металла и соединением (II) или его солью щелочного металла, предпочтительно используется ароматический

углеводородный растворитель, содержащий аprotонный полярный растворитель. В качестве аprotонного полярного растворителя может быть использован, например, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон или 1,3-диметил-2-имидазолидинон. Особенно предпочтительным является N,N-диметилформамид. В качестве ароматического углеводородного растворителя может, например, быть использован толуол или бензол, причем более предпочтительным является толуол. Кроме того, для получения соответствующих соединений может быть использована также смесь упомянутых выше растворителей.

Органический растворитель может быть использован в большом количестве без каких-либо особых проблем. Однако с точки зрения экономической эффективности и реакционной способности его предпочтительно использовать в количестве от 8 до 9 массовых частей на массовую часть соединения (I).

Температура реакции колеблется, как правило, в пределах от 20 до 120°C, предпочтительно от 50 до 70°C.

При образовании воды в процессе проведения реакции между соединением (I) или его солью щелочного металла и соединением (II) или его солью щелочного металла образовавшаяся вода может удаляться таким образом, чтобы реакция протекала плавно.

В результате проведения реакции между соединением (I) или его солью щелочного металла и соединением (II) или его солью щелочного металла образуется соль щелочного металла соединения (III). Путем обработки реакционного раствора, содержащего эту соль щелочного металла соединения (III), кислотой может быть получено соединение (III).

В качестве упомянутой кислоты может, например, быть использована минеральная кислота, например, хлористо-водородная кислота, серная кислота или азотная кислота, или органическая кислота, например, p-толуолсульфоновая кислота, причем такая кислота может быть применена как сама по себе, так и в виде водного кислого раствора.

Упомянутая кислота используется в количестве, достаточном для подкисления реакционной смеси.

Температура при обработке кислотой колеблется, как правило, в пределах от 0 до 100°C, предпочтительно не выше 60°C.

Соединение (III) может быть подвергнуто дальнейшей очистке обработкой щелочью или кислотой, экстрагированием, промывкой, рекристаллизацией или хроматографией, в зависимости от обстоятельств.

Соединение (III), полученное в соответствии с настоящим изобретением, может быть подвергнуто эстерификации спиртом, алкилгалогенидом или диалкилсульфатом.

В качестве способа эстерификации может, например, быть использован способ, при котором соединение (III) подвергается конверсии хлорангидридом или ангидридом карбоновой кислоты с последующим его введением в реакцию со спир-

том, способ, при котором соединение (III) вводится в реакцию со спиртом в присутствии кислотного катализатора, например, серной кислоты, способ, при котором соединение (III) вводится в реакцию со спиртом в присутствии осушителя, например, дициклогексилкарбодиимида, способ, при котором соединение (III) вводится в реакцию с всевозможными эстерифицирующими агентами, или эфир-обменная реакция.

К числу эстерифицирующих агентов могут относиться, помимо упомянутых выше, сложный эфир метансульфоновой кислоты, получаемый из спирта и метансульфонилхлорида, сложный эфир 4-толуолсульфоновой кислоты, получаемый из спирта и 4-толуолсульфонилхлорида, и диазоалкан.

Лучший вариант осуществления изобретения.

Ниже следует более подробное описание настоящего изобретения, ведущееся со ссылками на примеры его осуществления. Следует, однако, понимать, что настоящее изобретение ни в коей мере не ограничено этими конкретными примерами.

#### Пример 1

В реакционную колбу, промытую азотом, были загружены 59,7г (0,3моль) 2,6-дихлорхиноксалина, 33,0г (0,3моль) гидрохинона, 24,2г (0,6моль) гидроксида натрия, 120г толуола и 180г N,N-диметилформамида, и температура смеси была поднята с 40 до 80°C, в результате чего была получена натриевая соль 4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенола. В отдельную реакционную колбу, промытую азотом, были загружены 35,8г (0,33моль) L-2-хлорпропионовой кислоты (оптическая чистота 96% ee), 17,5г (0,165моль) карбоната натрия и 240г толуола и введены в реакцию известным способом при 50°C, в результате чего был получен реакционный раствор с образовавшейся в нем натриевой солью L-2-хлорпропионовой кислоты. К этой реакционной смеси была добавлена реакционная смесь, содержащая натриевую соль 4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенола и 120г толуола. К полученной смеси были добавлены 3,8г (0,09моль) гидроксида натрия, после чего смесь была оставлена на 4 часа для протекания реакции при одновременном проведении азеотропной дегидратации при 60°C в условиях пониженного давления. Затем при температуре 60°C к смеси были добавлены 240мл воды, после чего слой толуола был отделен и удален. После этого водный слой был снова промыт в 240мл толуола. Затем к смеси снова были добавлены 240мл толуола и 35%-ный раствор хлористо-водородной кислоты для достижения pH=3, после чего смесь была подвергнута жидкостному разделению. Полученный слой толуола был подвергнут количественному анализу методом жидкостной хроматографии высокого разрешения, в результате чего было получено 98,3г (выход 95%) D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионовой кислоты. Оптическая чистота составила 96% ee.

#### Пример 2

В реакционную колбу, промытую азотом, были загружены 59,7г (0,3моль) 2,6-дихлорхиноксалина, 33,0г (0,3моль) гидрохинона, 24,9г (0,57моль) гид-

роксида натрия и 300г N,N-диметилформамида, после чего смесь была оставлена на 3 часа при 35°C для протекания реакции в условиях пониженного давления (20 мм рт.ст.). Затем температура полученной смеси была постепенно поднята до 75°C, после чего смесь была оставлена на 3 часа для протекания реакции в условиях пониженного давления (70 мм рт.ст.). Затем были отогнаны 180г N,N-диметилформамида, после чего к нему были добавлены 480г толуола. Затем к смеси были добавлены 26,1г (0,54моль) гидроксида натрия, после чего к ней при 50°C в течение 1 часа по каплям были добавлены 42,3г (0,39моль) L-2-хлорпропионовой кислоты (оптическая чистота 96% ee). После завершения покапельного добавления упомянутой кислоты температура была поднята до 60°C, и смесь была оставлена на 4 часа для протекания реакции при одновременном проведении азеотропной дегидратации в условиях пониженного давления. Затем при поддержании температуры на уровне 60°C к смеси были добавлены 240мл воды, после чего слой толуола был отделен и удален. Водный слой был промыт в 240мл толуола. Затем к водному слою были добавлены 240мл толуола, а водный слой был отрегулирован до pH=3 с помощью 35%-ного раствора хлористо-водородной кислоты. После этого водный слой был отделен и удален. Полученный слой толуола был подвергнут количественному анализу методом жидкостной хроматографии высокого разрешения, в результате чего было получено 96,2г (выход 93%) D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионовой кислоты. Оптическая чистота составила 96% ee.

#### Пример 3

27,4г (0,100моль) 4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенола, 40г N,N-диметилформамида и 120г толуола были загружены в колбу, после чего к смеси были добавлены 9,0г (0,23моль) гидроксида натрия. Полученная смесь была оставлена на 1 час при 40°C для протекания реакции. Затем при температуре 50°C к смеси были добавлены 14,2г (0,12моль) L-2-хлорпропионовой кислоты. После этого температура смеси была поднята до 60°C, и смесь была оставлена на 4 часа для протекания реакции при одновременном проведении азеотропной дегидратации в условиях пониженного давления. Затем при поддержании температуры на уровне 60°C к смеси были добавлены 80мл воды, а слой толуола был отделен и удален. После этого водный раствор еще раз был промыт в 80мл толуола. Затем к водному слою были добавлены 80мл толуола, и водный слой был отрегулирован до достижения pH=3 с помощью 35%-ного раствора хлористоводородной кислоты. После этого водный слой был отделен и удален. Полученный слой толуола был подвергнут количественному анализу методом жидкостной хроматографии высокого разрешения, в результате чего было получено 32,8г (выход 95%) D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионовой кислоты. Оптическая чистота составила 96% ee.

#### Пример 4

При температуре 60°C к раствору толуола, содержащему 98,3г (0,29моль) D(+)-2-[4-(6-хлор-2-

хиноксалилокси)фенокси]пропионовой кислоты, полученной в соответствии с примером 1, были добавлены 3,6г воды, 2,64г (0,014моль) трибутиламина и 70,9г (0,51моль) карбоната калия, после чего смесь была подвергнута перемешиванию в течение 30мин. Затем к смеси по каплям были добавлены 57,1г (0,37моль) диэтилсульфата, после чего смесь была оставлена на 5 часов для протекания реакции. Затем к смеси были добавлены 147г воды, после чего водный слой был отделен и удален. Слой толуола был дважды промыт в 147г воды, после чего слой толуола был подвергнут перегонке, в результате чего было получено 106,3г (выход 95%) D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионата. Оптическая чистота составила 96%.

#### Пример 5

В колбу были загружены 6,9г (0,02моль) D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионовой кислоты, 15,9г толуола и 4,64г N,N-диметилформамида, после чего температура смеси была поднята до 60°C. Затем при температуре от 60 до 70°C к смеси по каплям были добавлены 4,14г (0,04моль) тионилхлорида. После этого полученная смесь при 70°C была оставлена на 4 часа для протекания реакции с целью получения хлорида D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионовой кислоты. После охлаждения смеси избыточное количество тионилхлорида было отогнано в условиях пониженного давления, а полученный реакционный раствор при температуре, не превышающей 30°C, был по каплям добавлен к жидкой смеси, содержащей 8,9г (0,10моль) тетрагидрофурилового спирта и 4,12г (0,06моль) пиридина, после чего полученная смесь была подвергнута перемешиванию при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем в условиях пониженного давления толуол был отогнан, в результате чего было получено 6,8г (выход 79%) тетрагидрофурил-D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионата. Оптическая чистота составила 96% ee.

#### Пример 6

В колбу были загружены 6,9г (0,02моль) D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионовой кислоты, 15,9г толуола и 4,64г N,N-диметилформамида, после чего к полученной смеси при 40°C были добавлены 4,14г (0,04моль) тионилхлорида. Затем температура смеси была поднята, и смесь была оставлена на 3 часа при 60°C для протекания реакции с целью образования хлорида D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионовой кислоты. После охлаждения смеси избыточное количество тионилхлорида было отогнано в условиях пониженного давления. Полученный реакционный раствор при температуре, не превышающей 30°C, был по каплям добавлен к жидкой смеси, содержащей 11,7г (0,10моль) изопропилендиаминоксизанола и 4,12г (0,06моль) пиридина, после чего смесь была подвергнута перемешиванию в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем полученный реакционный раствор был промыт трижды в 1%-ном водном растворе гидроксида натрия, дважды в 1%-ном

растворе хлористо-водородной кислоты и трижды в воде. После этого в условиях пониженного давления толуол был отогнан, в результате чего было получено 6,8г (выход 77%) изопропилиденаминоксиэтил-D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионата. Оптическая чистота составила 96% ee.

#### Пример 7

В колбу были загружены 3,5г (0,01моль) D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионовой кислоты и 8,8г N,N-диметилформамида, после чего смесь была подвергнута перемешиванию при комнатной температуре. Затем к ней были добавлены 1,1г (0,08моль) карбоната калия и 1,3г (0,011моль) тетрагидрофурилхлорида. Затем температура смеси была поднята до 110°C, и смесь была оставлена на 15 часов для протекания реакции, в результате чего было получено 2,92г (выход 67%) тетрагидрофурил-D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионата. Оптическая чистота составила 96% ee.

#### Пример 8

К раствору толуола, содержащему 9,83г (29моль) D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионовой кислоты, полученной в соответствии с методикой, описанной в примере 1, при 60°C были добавлены 0,26г трибутиламина и 12,0г (87моль) карбоната калия, после чего смесь была подвергнута перемешиванию в течение 30 минут. Затем к смеси по каплям были добавлены 14,9г (58моль) тетрагидрофурил-4-толуолсульфоната, и смесь была оставлена на 5 часов при 100°C для протекания реакции. После охлаждения смеси к ней были добавлены 15г воды, после чего водный слой был отделен и удален. Слой толуола был дважды промыт в 15г воды. Затем слой толуола был отогнан, а остаток был подвергнут рекристаллизации из растворяющей смеси гептан - изопропиловый эфир, в результате чего было получено 11г (выход 88%) тетрагидрофурил-D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионата. Оптическая чистота составила 96% ee.

#### Пример 9

В колбу были загружены 6,9г (0,02моль) D(+)-2-[4-(6-хлор-2-

хиноксалилокси)фенокси]пропионовой кислоты, 15,9г толуола и 4,64г N,N-диметилформамида, после чего температура смеси была поднята до 60°C. К полученному реакционному раствору были дополнительно добавлены 8,3г (0,06моль) карбоната калия и 0,5мл три-н-бутиламина, а затем при 60°C к полученной смеси по каплям были добавлены 7,2г (0,04моль) тетрагидрофурил-2-метилсульфоната, после чего смесь была подвергнута перемешиванию в течение 2 часов. Затем температура смеси была поднята, и при 80°C смесь была подвергнута перемешиванию в течение 14 часов. После охлаждения смесь была трижды промыта водой. Затем в условиях пониженного давления толуол был отогнан, в результате чего был получен тетрагидрофурил-D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионат. Оптическая чистота составила 96% ee.

#### Пример 10

В колбу были загружены 6,9г (0,02моль) D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионовой кислоты и 15,9г N,N-диметилформамида, после чего температура полученной смеси была поднята до 60°C. К этому реакционному раствору были добавлены 8,3г (0,06моль) карбоната калия и 0,5мл три-н-бутиламина, после чего к полученной смеси при 60°C по каплям были дополнительно добавлены 10,9г (0,04моль) изопропилиденаминоксиэтил-2-толуолсульфоната. Затем температура смеси была поднята, и при 80°C смесь была подвергнута перемешиванию в течение 4 часов. После завершения реакции N,N-диметилформамид был отогнан в условиях пониженного давления, и к нему был добавлен толуол. Полученный реакционный раствор был трижды промыт водой. Затем в условиях пониженного давления толуол был отогнан, в результате чего был получен изопропилиденаминоксиэтил-D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионат. Оптическая чистота составила 96% ee.

В соответствии с настоящим изобретением D(+)-2-[4-(6-хлор-2-хиноксалилокси)фенокси]пропионовая кислота и ее сложный эфир могут быть получены при высокой степени конверсии с хорошим выходом и без ухудшения оптической чистоты.