

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D241/44

# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97195190. X

[45] 授权公告日 2002 年 12 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1096450C

[22] 申请日 1997. 5. 21 [21] 申请号 97195190. X

[30] 优先权

[32] 1996. 6. 3 [33] JP [31] 140113/96

[32] 1997. 4. 25 [33] JP [31] 108847/97

[86] 国际申请 PCT/JP97/01711 1997. 5. 21

[87] 国际公布 WO97/46538 英 1997. 12. 11

[85] 进入国家阶段日期 1998. 12. 2

[73] 专利权人 日产化学工业株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 福田宪造 畑中雅隆

真壁孝裕 石井宪一

[56] 参考文献

JP - A - 4 - 295469 1992. 10. 20 C07D24144

JP - A - 7278047 1995. 10. 24 C07D24144

JP - B - 7 - 25753 1995. 3. 22 C07D40512

US - A - 4687849 1987. 8. 18 C07D24144

审查员 姚 云

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 白益华

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称 制备苯氧基丙酸衍生物的方法

[57] 摘要

公开了一种制备 D(+) - 2 - [4 - (6 - 氯 - 2 - 喹啉基氧) 苯氧基] 丙酸的方法, 它包括在非质子极性溶剂的存在下, 使 4 - (6 - 氯 - 2 - 喹啉基氧) 苯酚的碱金属盐和 L - 2 - 氯丙酸的碱金属盐于芳烃溶剂中反应, 得到 D(+) - 2 - [4 - (6 - 氯 - 2 - 喹啉基氧) 苯氧基] 丙酸的碱金属盐, 并用酸对其进行处理。

ISSN 1008-4274

1. 一种制备 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸的方法，其特征在于所述方法包括用下述(i)-(iii)三种方法之一得到 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸的碱金属盐，并用酸对其进行处理：

(i) 在非质子极性溶剂的存在下，使 4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯酚的碱金属盐和 L-2-氯丙酸的碱金属盐于芳烃溶剂中反应，

(ii) 在非质子极性溶剂和碱金属氢氧化物的存在下，使 4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯酚的碱金属盐和 L-2-氯丙酸于芳烃溶剂中反应，

10 (iii) 在非质子极性溶剂和碱金属氢氧化物的存在下，使 4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯酚和 L-2-氯丙酸的碱金属盐于芳烃溶剂中反应。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其中 4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯酚的碱金属盐是通过在碱金属氢氧化物和非质子极性溶剂的存在下使 2,6-二氯喹喔啉和氢醌于芳烃溶剂中反应制得的。

15 3. 如权利要求 1 或 2 所述的方法，其中将 N,N-二甲基甲酰胺用作非质子极性溶剂。

4. 如权利要求 1 或 2 的方法，其中将甲苯或苯用作芳烃溶剂。

5. 如权利要求 1 所述的方法，其中反应是边除去所形成的水边进行的。

20 6. 一种制备 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸乙酯的方法，所述方法使用了用如权利要求 1 至 5 中任一项所述方法得到的 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸。

7. 如权利要求 6 所述的方法，其特征在于所述方法包括在叔胺和碱的存在下，使所述 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸与硫酸二乙酯反应。

8. 如权利要求 7 所述的方法，其中将三丁胺用作叔胺。

25 9. 一种制备 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸四氢糠酯的方法，所述方法使用了用如权利要求 1 至 5 中任一项所述方法得到的 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸。

30 10. 一种制备 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸异亚丙基氨基乙酯的方法，所述方法使用了用如权利要求 1 至 5 中任一项所述方法得到的 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸。

## 制备苯氧基丙酸衍生物的方法

5      技术领域

本发明涉及由丙酸衍生来的 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸和 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸酯的制备方法。这类酯可用作选择性除草剂，用于处理阔叶作物的叶子来控制禾本科杂草。

10      背景技术

Nippon Kagaku Kaishi (日本化学会志), p. 253 (1991)中揭示了一种制备 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸乙酯的方法，它包括使 4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯酚的碱金属盐和 L-2-氯丙酸乙酯进行反应。JP-A-7-278047 揭示了一种制备 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸的方法，它包括使 4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯酚的碱金属盐和/或碱土金属盐与 L-2-氯丙酸的碱土金属盐进行反应。另外，美国专利 4,687,849 中揭示了一种制备 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸 2-异亚丙基氨氧基乙酯的方法，它包括使 L(-)-2-(对甲苯磺酰)氧基丙酸 2-异亚丙基氨氧基乙酯与 4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯酚反应；一种制备 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸 2-异亚丙基氨氧基乙酯的方法，它包括使 D(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸 2-异亚丙基氨氧基乙酯与 2,6-二氯喹喔啉反应；以及一种制备 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸 2-异亚丙基氨氧基乙酯的方法，它包括使 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸酰氯与 2-异亚丙基氨氧基乙醇进行反应。此外，JP-B-7-25753 揭示了一种制备 2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸四氢糠酯的方法，它包括使 2-溴丙酸四氢糠酯与 2-(4-羟基苯氧基)-6-氯喹喔啉反应；JP-A-4-295469 揭示了一种制备 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸 2-异亚丙基氨氧基乙酯的方法，它包括由 2,6-二氯喹喔啉和 D(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸乙酯反应所得的 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸乙酯的酯交换反应。

Nippon Kagaku Kaishi, p. 253 (1991)所揭示的方法在用于制备高光学纯的产物时在工业上并不很令人满意。

然而，JP-A-7-278047 中揭示了在 4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯酚的碱金属盐和 L-2-氯丙酸的碱金属盐的反应过程中，由于副反应而使该反应终止于约 50%的转

化率，产率很低。在同一出版物中还公开了钡盐是特别好的碱金属盐和/或碱土金属盐。然而，如果使用了钡盐的话，一个问题就是大量与钡相关的化合物会作为典型的副产物形成，所以需要研制一种更有效的制备方法。

## 5 发明的概述

本发明的发明人作了深入的研究以解决上述问题，结果完成了本发明。即本发明提供了一种制备 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸(下文称为化合物(III))的方法，它包括在非质子极性溶剂(aprotic polar solvent)的存在下，如果需要在碱金属氢氧化物的存在下，使 4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯酚(下文称为化合物(I))或其碱金属盐和 L-2-氯丙酸(下文称为化合物(II))或其碱金属盐于芳烃溶剂中反应，如果需要的话同时进行共沸脱水，得到 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸的碱金属盐，并用酸对其进行处理。

通过本发明方法，可以高转化率、高产率制得化合物(III)，并且不会降低光学纯度。

15 此外，在本发明方法中，可以用 D-2-氯丙酸的碱金属盐代替 L-2-氯丙酸的碱金属盐来得到 L(-)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸，它可以转化得到 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸。

此外，由本发明方法制得的化合物(III)可以酯化得到杂芳氧基丙酸型除草剂，如 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸乙酯、D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸四氢糠酯或 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸异亚丙基氨基乙酯(isopropylidene aminoxyethyl D(+)-2-[4-(6-chloro-2-quinoxalyloxy)phenoxy] propionate)。

例如，可能在叔胺和碱的存在下通过化合物(III)和硫酸二乙酯的反应制得 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸乙酯。

25 本发明还可用来制备其它杂芳氧基丙酸型除草剂，如吡氟禾草灵-丁酯(通用名)和高噁唑禾草灵-乙酯(通用名)。

现参考较佳的实施方案对本发明作详细说明。

化合物(I)的碱金属盐可以是例如钾盐或钠盐。

化合物(I)的碱金属盐可以由化合物(I)和碱金属化合物制得。

30 碱金属化合物可以是例如金属，如钠或钾；碱金属氢化物，如氢化钠或氢化钾；或者是碱金属氢氧化物，如氢氧化钠或氢氧化钾。从反应性和经济效益的角度考虑，较好的是氢氧化钠。

碱金属化合物的用量通常为每摩尔化合物(I)在 1 至 10 摩尔的范围内, 较好的是 1 至 2 摩尔。

此外, 化合物(I)的碱金属盐也可以由 2,6-二氯喹啉(下文称为化合物(IV))、氢醌和碱金属化合物制得。

- 5 碱金属化合物可以是例如金属, 如钠或钾; 碱金属氢化物, 如氢化钠或氢化钾; 或者是碱金属氢氧化物, 如氢氧化钠或氢氧化钾。从反应性和经济效益的角度考虑, 较好的是氢氧化钠。

关于碱金属化合物的用量, 例如在使用氢氧化钠的情况下, 其用量通常为每摩尔化合物(IV)在 1.8 至 3 摩尔的范围内, 较好的是 2.0 至 2.5 摩尔。

- 10 氢醌的用量通常为每摩尔化合物(IV)在 1 至 1.5 摩尔的范围内, 较好的为 1.00 至 1.05 摩尔。

如果情况需要, 在制备化合物(I)或其碱金属盐时, 也可以使用有机溶剂。有机溶剂宜为非质子极性溶剂, 更好的是 N,N-二甲基甲酰胺。此外, 还可以使用 N,N-二甲基甲酰胺和芳烃(如苯或甲苯)的混合溶剂。

- 15 反应温度通常在 20 至 120 °C 的范围内, 较好的是 50 至 70 °C。

当化合物(I)的碱金属盐的制备过程中形成水时, 可以除去所形成的水以使反应流畅地进行。

化合物(II)的碱金属盐可为例如钾盐或钠盐。

化合物(II)的碱金属盐可以由化合物(II)和碱金属化合物制得。

- 20 碱金属化合物可以是例如金属, 如钠或钾; 碱金属氢化物, 如氢化钠或氢化钾; 碱金属氢氧化物, 如氢氧化钠或氢氧化钾; 碱金属碳酸盐, 如碳酸钠或碳酸钾; 或者碱金属碳酸氢盐, 如碳酸氢钠或碳酸氢钾。从反应性和经济效益的角度考虑, 较好的是碳酸钠。

- 25 碱金属化合物的用量通常为每摩尔化合物(II)在 1 至 10 摩尔的范围内, 较好的为 1 至 2 摩尔。

如果情况需要, 在化合物(II)的碱金属盐的制备过程中可以使用有机溶剂。对该有机溶剂并无特别的限制, 只要它对于反应是惰性的。例如, 芳烃溶剂, 如苯或甲苯是较佳的。

反应温度通常在 20 至 120 °C 的范围内, 较好的是 50 至 70 °C。

- 30 当化合物(II)的碱金属盐的制备过程中形成水时, 可以除去所形成的水以使反应流畅地进行。

使化合物(I)的碱金属盐和化合物(II)的碱金属盐反应的方法如: 一种方法是

分开制备化合物(I)的碱金属盐和化合物(II)的碱金属盐再使它们反应,一种方法是在碱金属化合物的存在下使化合物(I)与化合物(II)反应,或者另一种方法是在碱金属化合物的存在下使化合物(I)的碱金属盐和化合物(II)反应。

此外,还可能使用以下方法:在制备化合物(I)的碱金属盐时向该反应溶液中加入化合物(II)的碱金属盐,或者在制备化合物(I)的碱金属盐时向该反应溶液中加入化合物(II)的碱金属氢氧化物。

化合物(II)或其碱金属盐的用量通常为每摩尔化合物(I)或其碱金属盐在 1 至 1.5 摩尔的范围内,较好的是 1.1 至 1.3 摩尔。

用于化合物(I)或其碱金属盐和化合物(II)或其碱金属盐反应的溶剂较好的是含有非质子极性溶剂的芳烃溶剂,非质子极性溶剂可以是例如, N,N-二甲基甲酰胺、 N,N-二甲基乙酰胺、 N-甲基吡咯烷酮或 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮,特别好的是 N,N-二甲基甲酰胺,芳烃溶剂可以是例如甲苯或苯,特别好的是甲苯,此外,还可以用上述这些溶剂的混合溶剂来制备各化合物。

有机溶剂可以大量使用,而不会有特别的问题,然而,考虑到经济效益和反应性,较佳用量是每重量份化合物(I)使用 8 至 9 重量份的溶剂。

反应温度通常在 20 至 120 °C 的范围内,较好的是 50 至 70 °C。

当在化合物(I)或其碱金属盐和化合物(II)或其碱金属盐的反应过程中形成水时,可以除去所形成的水以使反应流畅地进行。

通过化合物(I)或其碱金属盐和化合物(II)或其碱金属盐的反应,形成化合物(III)的碱金属盐,并用酸处理含有该化合物(III)的碱金属盐的反应溶液,可以制得化合物(III)。

酸可以是例如无机酸(如盐酸、硫酸或硝酸),或有机酸(如对甲苯磺酸),这些酸可以其本身的形式使用,或者以酸的水溶液形式使用。

酸的用量应足以酸化反应混合物。

酸处理的温度通常在 0 至 100 °C 的范围内,较好的最高为 60 °C。

如果情况需要,化合物(III)可以通过碱处理和酸处理、萃取、洗涤、重结晶或色谱法进一步纯化。

本发明所得的化合物(III)可以用醇、烷基卤化物或硫酸二烷酯进行酯化。

酯化方法可以是例如以下方法:一种方法是先把化合物(III)转化为酰基氯或酸酐,然后与醇反应;一种方法是在酸催化剂(如硫酸)的存在下使化合物(III)与醇进行反应;一种方法是在脱水剂(如二环己基碳二亚胺)的存在下使化合物(III)与醇进行反应;一种方法是使化合物(III)与各种酯化剂进行反应;或者是酯交换反应。

酯化剂除以上提到的以外还包括，由醇和甲磺酰氯制得的甲磺酸酯，由醇和4-甲苯磺酰氯制得的4-甲苯磺酸酯，以及重氮烷烃。

### 实施本发明的最佳方式

5 现参考实施例对本发明作更详细的说明，然而应该理解，本发明并不受限于这些具体的实施例。

#### 实施例 1

用氮气冲洗反应器，向该反应器中加入 59.7 克(0.3 摩尔)2,6-二氯喹啉、33.0 克(0.3 摩尔)氢醌、24.2 克(0.6 摩尔)氢氧化钠、120 克甲苯和 180 克 N,N-二甲基甲酰胺，将温度升至 40 °C 至 80 °C，形成 4-(6-氯-2-喹啉基氧)苯酚的钠盐。  
10 用氮气冲洗另一个的反应器，向其中加入 35.8 克(0.33 摩尔) L-2-氯丙酸(光学纯度：96%ee)，17.5 克(0.165 摩尔)碳酸钠和 240 克甲苯，用常规方法于 50 °C 进行反应，得到反应溶液，在该反应溶液中形成了 L-2-氯丙酸的钠盐。向该反应混合物中加入 4-(6-氯-2-喹啉基氧)苯酚钠盐的反应混合物和 120 克甲苯。再向此反  
15 应混合物中加入 3.6 克(0.09 摩尔)氢氧化钠，在减压下于 60 °C 边共沸脱水边使混合物反应 4 个小时。然后，边将温度保持在 60 °C 边加入 240 毫升水，分离并除去甲苯层。再用 240 毫升甲苯洗涤水层。再向水层中加入 240 毫升甲苯，并加入 35%盐酸将 pH 值调节至 3，接着液相分离。用高效液相色谱法定量分析所得的甲苯层，证实形成了 98.3 克 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹啉基氧)苯氧基]丙酸(产率为  
20 95%)。光学纯度为 96%ee。

#### 实施例 2

用氮气冲洗反应器，向该反应器中加入 59.7 克(0.3 摩尔)2,6-二氯喹啉、33.0 克(0.3 摩尔)氢醌、24.9 克(0.57 摩尔)氢氧化钠和 300 克 N,N-二甲基甲酰胺，  
25 在减压下(20 mmHg)于 35 °C 进行反应 3 小时。然后，将温度逐渐升高至 75 °C，在减压下(70 mmHg)于该温度使混合物反应 3 小时。然后，蒸馏除去 180 克 N,N-二甲基甲酰胺，向混合物中加入 480 克甲苯，再加入 21.6 克(0.54 摩尔)氢氧化钠，并于 50 °C 向混合物中滴加 42.3 克(0.39 摩尔)的 L-2-氯丙酸(光学纯度：96%ee)，持续 1 小时。滴加完毕后，将温度升至 60 °C，边在减压下共沸脱水边使混合物  
30 反应 4 个小时。然后，边将温度保持在 60 °C 边加入 240 毫升水，分离并除去甲苯层。再用 240 毫升甲苯洗涤水层。再向水层中加入 240 毫升甲苯，并用 35%盐酸将水层的 pH 值调节至 3，然后分离并除去水层。用高效液相色谱法定量分析

所得的甲苯层, 证实形成了 96.2 克 D(+)-2-[4-(6-氯-2-噻啶基氧)苯氧基]丙酸(产率为 93%)。光学纯度为 96%ee。

### 实施例 3

- 5 向反应器中加入 27.4 克(0.100 摩尔)的 4-(6-氯-2-噻啶基氧)苯酚、40 克 N,N-二甲基甲酰胺和 120 克甲苯, 并加入 9.0 克(0.23 摩尔)氢氧化钠。将混合物于 40 °C 反应 1 小时, 然后, 于 50 °C 向混合物中加入 14.2 克(0.12 摩尔)L-2-氯丙酸。然后将温度升至 60 °C, 边在减压下共沸脱水边使混合物反应 4 小时, 然后, 边将温度保持在 60 °C 边加入 80 毫升水, 分离并除去甲苯层。再用 80 毫升甲苯进一步洗涤水层。再向水层中加入 80 毫升甲苯, 并用 35% 盐酸将水层的 pH 值调节至 3, 然后分离并除去水层。用高效液相色谱法定量分析所得的甲苯层, 证实形成了 32.8 克 D(+)-2-[4-(6-氯-2-噻啶基氧)苯氧基]丙酸(产率为 95%)。光学纯度为 96%ee。

### 15 实施例 4

- 于 60 °C 向含有 98.3 克(0.29 摩尔)的实施例 1 中所得 D(+)-2-[4-(6-氯-2-噻啶基氧)苯氧基]丙酸的甲苯溶液中加入 3.6 克水、2.64 克(0.014 摩尔)三丁胺和 70.9 克(0.51 摩尔)的碳酸钾, 搅拌该混合物 30 分钟。然后滴加 57.1 克(0.37 摩尔)硫酸二乙酯, 使混合物反应 5 个小时。接着向其中加入 147 克水, 分离并除去水层。20 用 147 克水洗涤甲苯层两次, 然后蒸馏甲苯层, 得到 106.3 克 D(+)-2-[4-(6-氯-2-噻啶基氧)苯氧基]丙酸乙酯(产率为 95%)。光学纯度为 96%ee。

### 实施例 5

- 25 向反应器中加入 6.9 克(0.02 摩尔) D(+)-2-[4-(6-氯-2-噻啶基氧)苯氧基]丙酸、15.9 克甲苯和 4.64 克 N,N-二甲基甲酰胺, 将温度升至 60 °C。然后在 60 至 70 °C 的温度下向混合物中滴加 4.14 克(0.04 摩尔)的亚硫酸氯。于 70 °C 使混合物反应 4 小时, 形成 D(+)-2-[4-(6-氯-2-噻啶基氧)苯氧基]丙酸酰氯。冷却后, 减压蒸馏除去过量的亚硫酸氯, 在不高于 30 °C 的温度下将该反应溶液滴加入含有 8.9 克(0.10 摩尔)四氢糠醇和 4.12 克(0.06 摩尔)吡啶的混合液中, 接着在室温下搅拌 2 小时。然后将该反应溶液用 1% 的氢氧化钠水溶液洗涤三次, 用 1% 的盐酸洗涤两次, 再用水洗涤三次。接着减压蒸馏除去甲苯, 得到 6.8 克的 D(+)-2-[4-(6-氯-2-噻啶基氧)苯氧基]丙酸四氢糠酯(产率 79%)。光学纯度为 96%ee。

### 实施例 6

向反应器中加入 6.9 克(0.02 摩尔) D(+)-2-[4-(6-氯-2-噻啉基氧)苯氧基]丙酸、15.9 克甲苯和 4.64 克 N,N-二甲基甲酰胺, 于 40 °C 滴加入 4.14 克(0.04 摩尔) 亚硫酸氯。然后升高温度, 于 60 °C 使混合物反应 3 小时, 形成 D(+)-2-[4-(6-氯-2-噻啉基氧)苯氧基]丙酸酰氯。冷却后, 减压蒸馏除去过量的亚硫酸氯, 在不高于 30 °C 的温度下将该反应溶液滴加入含有 11.7 克(0.10 摩尔) 异亚丙基氨基乙醇和 4.12 克(0.06 摩尔) 吡啶的混合液中, 接着在室温下搅拌 2 小时, 然后将该反应溶液用 1% 的氢氧化钠水溶液洗涤三次, 用 1% 的盐酸洗涤两次, 再用水洗涤三次。接着减压蒸馏除去甲苯, 得到 6.8 克的 D(+)-2-[4-(6-氯-2-噻啉基氧)苯氧基]丙酸异亚丙基氨基乙酯(产率 77%)。光学纯度为 96%ee。

### 实施例 7

向反应器中加入 3.5 克(0.01 摩尔)的 D(+)-2-[4-(6-氯-2-噻啉基氧)苯氧基]丙酸和 8.8 克 N,N-二甲基甲酰胺, 在室温下搅拌。然后向混合物中加入 1.1 克(0.08 摩尔)碳酸钾和 1.3 克(0.011 摩尔)四氢糠基氯。将温度升至 110 °C, 使混合物反应 15 个小时, 得到 2.92 克的 D(+)-2-[4-(6-氯-2-噻啉基氧)苯氧基]丙酸四氢糠酯(产率 67%)。光学纯度为 96%ee。

### 实施例 8

于 60 °C 向含有 9.83 克(29 毫摩尔)的按实施例 1 相同方式所得的 D(+)-2-[4-(6-氯-2-噻啉基氧)苯氧基]丙酸的甲苯溶液中加入 0.26 克三丁胺和 12.0 克(87 毫摩尔)碳酸钾, 接着搅拌该混合物 30 分钟。然后向混合物中滴加 14.9 克(58 毫摩尔)的 4-甲苯磺酸四氢糠酯, 使混合物于 100 °C 反应 5 个小时。冷却后, 向混合物中加入 15 克水, 分离并除去水层。用 15 克水洗涤甲苯层两次, 然后蒸馏甲苯层, 残渣在庚烷-异丙醚混合溶剂中结晶, 得到 11 克 D(+)-2-[4-(6-氯-2-噻啉基氧)苯氧基]丙酸四氢糠酯(产率为 88%)。光学纯度为 96%ee。

### 实施例 9

向反应器中加入 6.9 克(0.02 摩尔)的 D(+)-2-[4-(6-氯-2-噻啉基氧)苯氧基]丙酸、15.9 克甲苯和 4.64 克 N,N-二甲基甲酰胺, 将温度升至 60 °C。向该反应溶液中进一步加入 8.3 克(0.06 摩尔)碳酸钾和 0.5 毫升三正丁胺, 并于 60 °C 滴加 7.2 克(0.04 摩尔) 2-甲磺酸四氢糠酯, 接着搅拌 2 小时, 然后升高温度, 使混合物在

80 ℃ 搅拌 14 小时。冷却后，将反应溶液用水洗涤三次。然后减压蒸馏除去甲苯，得到 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸四氢糠酯。光学纯度为 96%ee。

#### 实施例 10

- 5 向反应器中加入 6.9 克(0.02 摩尔) D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸和 15.9 克 N,N-二甲基甲酰胺，将温度升至 60 ℃。向该反应溶液中加入 8.3 克(0.06 摩尔)碳酸钾和 0.5 毫升三正丁胺，并于 60 ℃ 进一步滴加入 10.9 克(0.04 摩尔)的 2-对甲苯磺酸异亚丙基氨基乙酯。然后升高温度，在 80 ℃ 搅拌混合物 4 小时。反应完全后，减压蒸馏除去 N,N-二甲基甲酰胺，向混合物中加入甲苯。该反应溶
- 10 液用水洗涤三次。然后减压蒸馏除去甲苯，得到 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸异亚丙基氨基乙酯。光学纯度为 96%ee。

根据本发明，可以高转化率、高产率制得 D(+)-2-[4-(6-氯-2-喹喔啉基氧)苯氧基]丙酸及其酯，并且不会降低光学纯度。