



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 824892

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 01.08.77 (21) 2505801/23-04

(23) Приоритет - (32) 02.08.76

(31) 32, 086/76 (33) Великобритания

(51) М. Кл.³

С 07 С 57/30
С 07 С 69/76

Опубликовано 23.04.81. Бюллетень № 15

(53) УДК 547.58.07
(088.8)

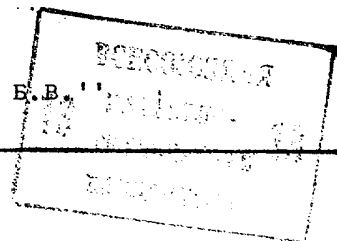
Дата опубликования описания 23.04.81

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Ричард Марк Скотт
(Австралия)
и Джеффри Давид Армитаж
(Великобритания)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Шелл Интернэшнл Рисерч Маатсхаппинг Б.В."
(Нидерланды)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
ФЕНОКСИПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ

1

Изобретение относится к органическому синтезу, конкретно к новому способу получения производных феноксипропионовой кислоты, которые являются селективными гербицидами для зерновых культур, и обладают активностью против широколиственных сорняков. Целесообразно использовать эфиры с длинной цепью феноксикарбоновых кислот, так как эти соединения являются растворимыми в масле, что облегчает обращение с ними, поскольку они могут быть легко смешаны с промышленными гербицидами для такого овса.

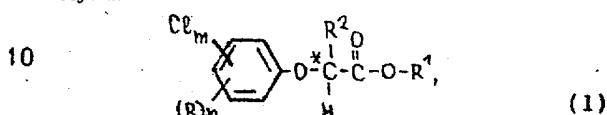
Известен способ получения 2-(4-хлор-2-метилфенокси)-пропионовой кислоты или 2-(2,4-дихлорфенокси)-пропионовой кислоты путем взаимодействия Na - соли 2-хлорпропионовой кислоты с соответствующим хлорзамещенным фенолом в среде ароматического углеводорода, при температуре кипения растворителя [1].

Недостатком известного способа является то, что он не позволяет селективно получать широкий ряд производных феноксипропионовых кислот.

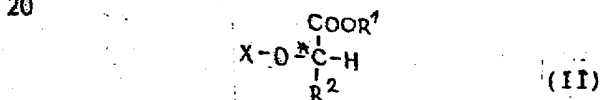
2

Цель изобретения - повышение универсальности способа.

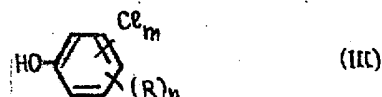
Поставленная цель достигается тем, что согласно способу получения производных феноксипропионовой кислоты R-или S-конфигурации общей формулы



15 где R = R² = CH₃; n = 0, 1, m = 1 - 3, R¹ = H или алкил C₂ - C₈ или смесь соединений, где R¹ - алкил C₇ - C₉ или ион щелочного металла или алкилзамещенный аммоний, производное молочной кислоты R - или S-конфигурации общей формулы



25 подвергают взаимодействию с фенолом общей формулы



в которых R, R¹, R² имеют вышеуказанные значения X = CH₃SO₂ или CH₃C₆H₄SO₂, с инверсией конфигурации, при температуре 50-150°C, в присутствии основания карбоната или метилата натрия, обычно безводного карбоната натрия, с последующей переэтерификацией полученного эфира, если это необходимо, в пределах указанных значений R¹ или кислотным гидролизом и выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

В случае любого стереоспецифического процесса условия реакции должны тщательно выбираться и опробоваться для каждого конкретного случая для обеспечения отсутствия влияния этих условий на оптическую целостность требуемого продукта. Одним из таких условий является характер основания, присутствующего в реакции. Основание может быть органическим или неорганическим, и конкретными примерами являются карбонат или метилат натрия. Особенно хорошие результаты получены с безводным карбонатом натрия.

Фенол может использоваться в качестве растворителя для данной реакции.

При получении соединений общей формулы I, в которой R¹ является иным, нежели водород, может быть целесообразным ввести в исходный материал заместитель R¹ или, в качестве варианта, можно начать с кислоты (II; R¹ = H) и ввести заместитель R¹ на более поздней стадии или на конечной стадии процесса. Например, в случае получения сложных эфиров с длинной цепью феноксипропионовых кислот можно начать с S-(+)-молочной кислоты, или предпочтительно, с S-(-)-этиллактата (II; R = H или этил), а затем подвергнуть переэтерификации этиловый эфир R-(+)-феноксипропионовой кислоты.

Установлено, что хорошие выходы могут быть также получены при использовании в качестве исходного материала S-(-)-линевиллактата при взаимодействии этого соединения.

Пример 1. Получение соли калия R-(+)-2-(4-хлор-2-метилфенокси)-пропионовой кислоты.

а). S-(-)-этиллактатмезилат $[\alpha]_D^{25} = -64,89^\circ$ готовят с выходом 79 % из S-(-)-этиллактата, метансульфохлаорида и пиридина при их молярном соотношении 1:1:1,05.

Полученный мезилат (6,0 моль) перемешивают с 6,0 моль 4-хлор-2-метилфенола с 3,3 моль безводного карбоната натрия при 100-114°C в течение 17 ч. Затем смесь охлаждают, фильтруют и промывают несколько раз толуолом, водой 2, N NaOH, а затем разбавленной серной кислотой

и водой. Смесь обезвоживают путем азеотропной перегонки, толуол отгоняют под вакуумом. Получают 866 г (59%) этилового эфира R-(+)-2-(4-хлор-2-метилфенокси)-пропионовой кислоты, имеющего $[\alpha]_D^{25} 22,9$ (C3, метанол).

Вычислено, %: C 59,4; H 6,2; C₈ 14,6.

Найдено, %: C 59,8; H 6,4; C₈ 14,3.

Точка кипения 106°C при 0,25 мбар. Строение продукта подтверждено также данными ЯМР-спектра.

б). Часть этилового эфира R-(+)-2-(4-хлор-2-метилфенокси)пропионовой кислоты гидролизуют с помощью перегнанной муравьиной кислоты и 2 моль HCl в течение 7 ч. Затем раствор выливают в ледяную воду и выпавшее твердое вещество отфильтровывают, промывают водой, растворяют в диэтиловом эфире и экстрагируют двууглекислым натрием в воде. Водный раствор нейтрализуют концентрированной соляной кислотой с осаждением кислоты, которую отфильтровывают, промывают и высушивают. Выход R-(+)-2-(4-хлор-2-метилфенокси)пропионовой кислоты 83%, т.пл. 83-85°C, $[\alpha]_D^{25} +14,62^\circ$ (C 2, этанол).

Вычислено, %: C 56,0; H 5,2, C₈ 16,5.

C₁₀H₁₁O₃Cl

Найдено, %: C 56,1; H 5,3; C₈ 16,6.

Точка плавления 83-85°C. Строение продукта подтверждено данными ЯМР-спектра.

в). Водный раствор соли калия R-(+)-2-(4-хлор-2-метилфенокси)пропионовой кислоты получают добавлением 0,395 моль кислоты в перемешиваемый раствор гидроокиси калия (0,395 моль) в воде (30 мл), с охлаждением льдом. Полученный раствор выливают в 121 мл воды для получения кислого эквивалентного раствора 70 вес/об. Соль имеет $[\alpha]_D^{25} +3,6$ (C3, вода).

Пример 2. На основе R-(+)-2-(4-хлор-2-метилфенокси)пропионовой кислоты, полученной по примеру 1 б, получают производные с применением для этого обычных способов. Полученные соединения, а также их данные по вращению плоскости поляризации приводятся в таблице.

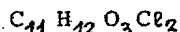
Пример 3. Получение линеволевого эфира R-(+)-2-(2,4-дихлорфенокси)пропионовой кислоты через S-(-)-этиловый лактат.

а). S-(-)-этиллактатмезилат $[\alpha]_D^{25} = -65,14^\circ$ приготовлен с выходом 81% из S-(-)-этиллактата, метансульфохлаорида и пиридина в молярном отношении 1:1:1,05.

12 моль полученного мезилата перемешивают с 12 моль 2,4-дихлорфенола при 90-122°C в течение 8 ч. В течение первых 5 ч 5-ью равны-

ми порциями добавляют безводный карбонат натрия (6,6 моль). Смесь фильтруют и промывают горячим толуолом (общий объем 6 л). Смешанные органические слои концентрируют, а затем промывают (2x120 мл) (2x1800 мл) серной кислотой, а затем до нейтральной реакции (4x1200 мл). Раствор обезвоживают путем азеотропной перегонки и упаривают. Выход этилового эфира R-(+)-2-(2,4-дихлорфенокси) пропионовой кислоты 9,6 молей (80%) имеющего $[\alpha]_D^{25} 29,5^\circ$ (C3, этанол).

Вычислено, %: C 50,2; H 4,6; Cl 26,9.



Найдено, %: C 50,0; H 4,7; Cl 26,7.

Точка кипения 117-119°C (0,7 мбар).

Строение продукта подтверждено данными ЯМР-спектра.

б). 5 моль сложного эфира, полученного соответственно примеру 3 а), обрабатывают 5,25 моль линевола (7-9) в 1300 мл толуола в присутствии 0,15 моль концентрированной H_2SO_4 . Смесь с удалением этанол-толуолового азеотропа в течение 8 ч. Раствор охлаждают, промывают водой

(3x500 мл) и обезвоживают путем азеотропной перегонки и растворитель упаривают под вакуумом. Выход по линеволовому эфиру (эфирам) R-(+)-2-(2,4-дихлорфенокси) пропионовой кислоты является количественным $[\alpha]_D^{25} = 19,1^\circ$ (C3, этанол).

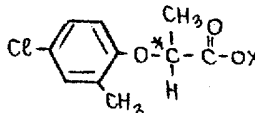
При тонкослойной хроматографии (SE30, 5 футов, 239°C, газовый поток 30 мл/мин), молярные соотношения C_7 - C_8 компонента к сложному эфиру 52,3: 33,1: 14,6. После перегонки основная функция (точка кипения 131-156°C при 0,025 мбар), как было найдено, аналогично содержит компоненты C_7 -, C_8 -, C_9 - сложного эфира в соотношении 36,0:41,0:23,0.

Вычислено, %: C 58,6; H 6,9.

Найдено, %: C 58,3; H 7,0.

Спектр ЯМР: $[\delta]_{TMS}$ в $CDCl_3$ мультиплет. (1 Гц) (количество протонов) 0,65-1,9 широкий мультиплет (примерно 14,5 H), 1,67 дуплет (6,5 Гц) (3H) 4,15 квадруплет (6,5 Гц) (2H), 4,75 квадруплет (6,5 Гц) (1H), 6,65-7,35 мультиплет (3H).

ИК-спектр ν_{max} (жидкая пленка) 1757 (S) 1742 (S) 1481 (M) 868 (M) 802 (M) 736 (M) 651 (M) cm^{-1}

	Добавка	Вращение плоскости поляризации
$X = \text{NH}_2^+ (\text{CH}_3)_2$	Кислота 1(6) + безводный $\text{HN}(\text{CH}_3)_2$	$[\alpha]_D^{23} = +6,9^\circ$ (C2, этанол)
$X = \text{NH}_3^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)_3$	Кислота + третичный октиламин	-
$X = \text{NH}_3^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_2 - (\text{CH}_2)_6 - \text{C}(\text{CH}_3)_3$	Кислота + амин	$[\alpha]_D^{25} = 5,6^\circ$ (C3, этанол)
$X = C_7 - C_9$ алкил	Кислота + линевола	$[\alpha]_D^{25} = 17,6^\circ$ (C4, этанол)
$X = \text{NH}_3^+ - \text{CH}_2 - (\text{CH}_2)_7 - \text{HC} \equiv \text{CH}(\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3$	Кислота + амин	$[\alpha]_D^{25} = 3,4^\circ$ (C3, этанол).
$X = n\text{-октил}$	Кислота + 1-октанол	$[\alpha]_D^{25} = 14,9^\circ$ (C5, этанол)

α -левол представляет собой смесь первичных спиртов.

Пример 4. По примеру 1 б) получают R-(+)-2-(2,4-дихлорфенокси) пропионовую кислоту взаимодействием этилового эфира R-(+)-2-(2,4-дихлорфенокси) пропионовой кислоты с муравьиной кислотой при кипении в присутствии 2N HCl. Свободную кислоту получают с выходом 95,5%,

точка плавления 121-122°C, $[\alpha]_D^{25} 28^\circ$ (C14, этанол).

Полученную R-(+)-кислоту используют для приготовления соответствующих производных, таких как соль калия, соль диметиламмония, соль трет-октиламмония, а также солей, получаемых взаимодействием R-(+)-2-(2,4-дихлор-

фенокси) пропионовой кислоты с $\text{NH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)_2 - (\text{CH}_2)_6 - \text{C}(\text{CH}_3)_3$ или с $\text{H}_2\text{N} - \text{CH}_2 - (\text{CH}_2)_7 - \text{HC} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3$, $[\alpha]_D^{25} = 3,740$, (C3, этанол).

Пример 5. По примеру 1 а) получают этиловый эфир R-(+)-2-(2-4,5-трихлорфенокси) пропионовой кислоты перемешиванием (-)-этил-лактатмезилата с 2,4,5-трихлорфенолом и карбонатом натрия в течение 2,5 ч при 120°C. После фильтрации, промывки водой, NaOH и снова водой получают с выходом 80% этиловый эфир R-(+)-2-(2,4,5-трихлорфенокси) пропионовой кислоты, точка плавления 39-42°C и $[\alpha]_D^{25} = 51,4^\circ$ (C2, этанол). Вычислено, %: C 44,4; H 3,7.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Cl}_3$
Найдено, %: C 44,3; H 3,7.

Строение продукта подтверждено данными ЯМР-спектра.

Часть полученного соединения использована для приготовления соответствующего линеволевого эфира перэтерификацией. После нагрева этилового эфира R-(+)-2-(2,4,5-трихлорфенокси) пропионовой кислоты с линеволом в присутствии концентрированной серной кислоты в течение 10 ч при т. кип. 119°C; раствор промывают водой и растворитель отгоняют. Получают линеволевым эфир в виде масла с количественным выходом $[\alpha]_D^{25} = +40,2$ (C3, этанол).

При тонкослойной хроматографии (SE30, 235°C, газовый поток 30 мл/мин), молярные соотношения компонентов сложных эфиров C₇-C₈ к C₉ составляют 52,9:33,5:13,6. После отгонки основная фракция (т. кип. 151-166° при 0,01 мбар), как было найдено, также содержит компоненты сложных эфиров в соотношении 46,6:39,2:14,2.

Вычислено, %: C 53,1; H 5,9.

Найдено, %: C 53,9; H 6,1.

Строение продукта подтверждено данными ЯМР-спектра.

Пример 6. Получение линеволевого эфира R-(+)-2-(4-хлор-2-метилфенокси) пропионовой кислоты через S-(-)-линевиллактат.

а). S-(+)-молочную кислоту (1,5 моль), линевол 79 (1 моль), бензол (250 мл) и концентрированную серную кислоту (0,05 моль) кипятят с азеотропной отгонкой воды в течение 2-х ч. Затем бензольный раствор промывают водой (3x500 мл) до нейтральной реакции и обезвоживают путем азеотропной перегонки, а растворитель отгоняют под вакуумом. Получают S-(-)-линевиллактат с выходом 76% $[\alpha]_D^{25} = -12,62^\circ$.

б) S-(-)-линевиллактат (0,5 моль), триэтиламин (0,54 моль) и толуол (200 мл) перемешивают при одновременном добавлении метансульфохлори-

да (0,54 моль) при температуре, поддерживаемой в пределах 26-30°C. Толуоловый раствор промывают водой (3x250 мл), 2N HCl (100 мл) и водой до нейтральной реакции затем обезвоживают путем азеотропной перегонки, толуол отгоняют под вакуумом и получают S-(-)-линевиллактатмезилат с выходом 97% $[\alpha]_D^{25} = -40,34^\circ$ (C2, этанол);

в) S-/-линевиллактатмезилат (0,4 моль) 4-хлор-2-метилфенол (0,4 моль), безводный карбонат натрия (0,4 моль) и толуол (40 мл) перемешивают при 130-135°C в течение 8 ч. Органический раствор промывают водой (2x300 мл), 2N гидроокисью натрия (2x100 мл) и водой до нейтральной реакции. Затем раствор обезвоживают путем азеотропной перегонки и упаривают вакуумом. Получают линеволевым эфир R-(+)-2-(4-хлор-2-метилфенокси) пропионовой кислоты с выходом 68%.

$[\alpha]_D^{25} = +17,17^\circ$ (C3, этанол):

При тонкослойной хроматографии (0 17 210°C, газовый поток 30 мл/мин) молярные соотношения компонентов сложных эфиров C₇-C₈ и C₉ составляют 44,9:36,9:18,2. Вычислено, %: C 65,9; H 8,3. Найдено, %: C 66,3; H 8,3. Точка кипения: 109-168°C (0,4 мбар).

Пример 7. а) Получение S-(-)-этиллактата тозилата.

S-(-)-этиллактат (0,08 моль) растворяют в пиридине (1,5 моль), к раствору добавляют п-толуолсульфохлорид (0,17 моль), а смесь оставляют при 4°C на 16 ч. Гидрохлорид пиридина отфильтровывают, а фильтрат добавляют к смеси лед/вода (700 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Водную смесь экстрагируют с диэтиловым эфиром (2x100 мл). Объединенный раствор эфира промывают 50% соляной кислотой (2x125 мл) при температуре льда и водой (3x250 мл) высушивают над карбонатом калия и сульфатом натрия.

Растворитель отгоняют под вакуумом. Полученное в результате масло помещают в минимальное количество уайт-спирита при 40-60°C (1200 мл) и перемешивают с активированным углем. После фильтрования раствор охлаждают до -20°C в течение 15 ч для получения белого кристаллического продукта S-(-)-толуолсульфоэтиллактата, выход которого 64% $[\alpha]_D^{25} = -55,2^\circ$ (чист.).

Вычислено, %: C 52,9; H 5,9; 11,8. Найдено, %: C 53,2; H 6,0; 11,5.

б) Получение этилового эфира R-(+)-2-(2,4-дихлорфенокси) пропионовой кислоты.

S-(-)-толуолсульфоэтиллактата (0,005 моль), 2,4-дихлорфенол

(0,0075 моль) безводный карбонат натрия (0,005 моль) и толуол (0,5 мл) перемешивают при 130-135°C в течение 6 ч. После того, как был добавлен толуол (15 мл) органический раствор промывают водой (2x15 мл), 1N раствором гидроксида натрия (10 мл) и водой (3x20 мл) до нейтральной реакции. Раствор подвергают азеотропной, а затем вакуумной перегонке. Получают этиловый эфир R-(+)-2-(2,4-дихлорфенокси) пропионовой кислоты с выходом 58% и $[\alpha]_D^{25} = 31,3^\circ$ (C3, этанол).

Вычислено, %: C 50,2; H 4,6.

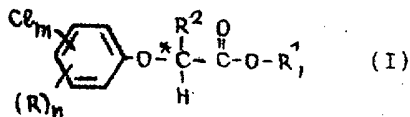
$C_{11}H_{12}O_3Cl_2$

Найдено, %: C 49,9; H 4,6.

Температура кипения 102-104°C (0,13 мм.рт.ст.).

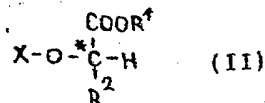
Формула изобретения

1. Способ получения производных феноксипропионовой кислоты, и R- или S-конфигурации общей формулы

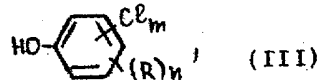


где $\text{R} = \text{R}^2 = \text{CH}_3$, $n = 0, 1$, $m = 1 - 3$, $\text{R}^1 = \text{H}$ или алкил $\text{C}_2 - \text{C}_8$ или смесь соединений, где R^1 -алкил, $\text{C}_7 - \text{C}_9$ или

ион щелочного металла или алкилзамещенный аммоний, отличающийся тем, что, с целью повышения универсальности способа, производное молочной кислоты R- или S-конфигурации общей формулы



10 подвергают взаимодействию с фенолом общей формулы



15 в которых R , R^1 , R^2 имеют вышеуказанные значения, $\text{X} = \text{CH}_3\text{SO}_2$ или $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ с инверсией конфигурации, при температуре 50 - 150°C, в присутствии основания карбоната или метилата натрия, с последующей переэтерификацией полученного эфира, если это необходимо, в пределах указанных значений R^1 или кислотным гидролизом и выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве основания используют безводный карбонат натрия.

30

Источники информации,

принятые во внимание при экспертизе

1. Патент Великобритании № 1114040, кл. C 2 C, опублик. 1968.

Редактор С. Патрушева

Составитель Е. Уткина

Техред М. Коштура

Корректор Н. Стец

Заказ 2169/86

Тираж 443

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4