



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 07 098 T2 2005.03.24

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 315 702 B1

(51) Int Cl.⁷: C07D 215/22

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 07 098.4

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US01/27689

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 966 618.9

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 02/020490

(86) PCT-Anmeldetag: 07.09.2001

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 14.03.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 04.06.2003

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 10.11.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 24.03.2005

(30) Unionspriorität:

231719 P 08.09.2000 US

(72) Erfinder:

KRUMEL, Leopold, Karl, Midland, US; REED, Cezar, Ruth, Saginaw, US; OLMSTEAD, A., Thomas, San Diego, US; ROTH, Alan, Gary, Midland, US; KING, Robert, Ian, King's Lynn, GB; BRATTESANI, Neil, Donald, Oakland, US; CAMPBELL, Douglas, Kent, Concord, US; DAVIES, John, Midland, US

(73) Patentinhaber:

Dow AgroSciences LLC, Indianapolis, Ind., US

(74) Vertreter:

Weickmann & Weickmann, 81679 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON HALO-4-PHOXY-CHINOLINEN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Anmeldung beansprucht die Priorität der provisorischen U.S. Anmeldung der Seriennummer 60/231,719, welche am 08. September 2000 eingereicht wurde.

Gebiet der Erfindung

[0002] Diese Erfindung bezieht sich auf das Gebiet der Verfahren zur Herstellung von Halogen-4-phenoxychinolinen.

Hintergrund der Erfindung

[0003] Unsere Geschichte ist durchsetzt mit Ausbrüchen von Pilzerkrankungen, die umfassendes menschliches Leid verursacht haben. Um die Auswirkungen einer Pilzerkrankung zu erkennen, muss man nicht weiter als bis zur irischen Kartoffelhungersnot der 1850er schauen, wobei eine geschätzte 1.000.000 Menschen starb.

[0004] Fungizide sind Verbindungen von natürlichem oder synthetischem Ursprung, welche wirken, um Pflanzen gegen Schaden, der durch Pilze verursacht wird, zu schützen. Derzeitige landwirtschaftliche Verfahren sind auf die Verwendung von Fungiziden stark angewiesen. In der Tat können einige Kulturpflanzen ohne die Verwendung von Fungiziden nicht verwendbar angebaut werden. Die Verwendung von Fungiziden erlaubt einem Züchter, den Ertrag an der Kulturpflanze zu steigern und infolgedessen den Wert der Kulturpflanze zu steigern. In den meisten Fällen ist der Anstieg im Wert der Kulturpflanze wenigstens das Dreifache der Kosten der Verwendung des Fungizids wert.

[0005] Dennoch wird Forschung ausgeführt, um die Kosten zur Herstellung von Fungiziden zu senken und dabei die Kosten, die mit der Verwendung von Fungiziden verbunden sind, zu senken. Im Licht des oben Dargestellten legen die Erfinder diese Erfindung vor.

Zusammenfassung der Erfindung

[0006] Es ist eine Aufgabe dieser Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung von Halogen-4-phenoxychinolinen vorzulegen. In Übereinstimmung mit dieser Erfindung wird ein Verfahren bereitgestellt, welches umfasst:

- (1) Umsetzung einer Verbindung der Formel eins mit einer Verbindung der Formel zwei um eine Verbindung der Formel drei darzustellen;
- (2) Umsetzung der Verbindung der Formel drei um eine Verbindung der Formel vier darzustellen;
- (3) Umsetzung der Verbindung der Formel vier mit einer Verbindung der Formel fünf um eine Verbindung der Formel sechs darzustellen;
- (4) Umsetzung der Verbindung der Formel sechs mit einer Verbindung der Formel sieben um eine Verbindung der Formel acht darzustellen; und
- (5) Umsetzung der Verbindung der Formel acht mit einer Verbindung der Formel neun um eine Verbindung der Formel zehn darzustellen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0007] Der erste Schritt in diesem Verfahren ist die Umsetzung einer Verbindung der Formel eins mit einer Verbindung der Formel zwei um eine Verbindung der Formel drei darzustellen, wie im Reaktionsschema abgebildet.

[0008] In der Verbindung der Formel eins (hier auch als "Verbindung Eins" oder "Anilin-Verbindung" bezeichnet) sind R¹ und R³ unabhängig Halogen und R² und R⁴ sind Wasserstoff; oder R³ ist Halogen, R¹ ist Halogen oder Wasserstoff und R² und R⁴ sind Wasserstoff; oder R⁴ ist Halogen und R¹ bis R³ sind Wasserstoff. Gegenwärtig ist es bevorzugt, wenn 3,5-Dichloranilin (hierin auch als "DCA" bezeichnet) als Verbindung Eins verwendet wird.

[0009] In der Verbindung der Formel zwei (hierin auch als "Verbindung Zwei" oder "Alkoxymethylenmalonat-dialkylester-Verbindung" bezeichnet) ist R⁵ ein (C₁-C₄)-Alkyl und R⁶ und R¹ sind unabhängig ein (C₁-C₄)-Alkyl. Gegenwärtig ist es bevorzugt, wenn Diethylethoxymethylenmalonat (hierin auch als "EMME" bezeichnet) als Verbindung Zwei verwendet wird.

[0010] Die Verbindung der Formel drei wird hierin auch als "Verbindung Drei" oder "Anilin-Alkoxyimethylenmalonatdialkylester-Produktverbindung" bezeichnet. Die R-Gruppen sind die gleichen wie für Verbindung Eins und Verbindung Zwei definiert.

[0011] Die Reaktion wird durch Unterwerfen eines Reaktionsgemischs, Verbindung Eins und Verbindung Zwei umfassend, einer Temperatur von etwa 50 bis etwa 210 °C, vorzugsweise von etwa 160 bis etwa 210 °C, und einem Druck von etwa 5 psia zu etwa 50 psia, für eine Zeitspanne ausreichend die Reaktion zur Vervollständigung zu führen, normalerweise etwa 0,5 – 3 Stunden, ausgeführt. Gegenwärtig ist es bevorzugt, wenn ein leichter molarer Überschuss der Verbindung Zwei gegenüber Verbindung Eins verwendet wird.

[0012] Dieser Schritt des Verfahrens kann in Gegenwart eines Lösungsmittels ausgeführt werden, ein Lösungsmittel wird jedoch nicht benötigt. Jedes Lösungsmittel, das nicht mit Verbindung Eins oder Verbindung Zwei unter den Reaktionsbedingungen dieses Schritts reagiert, ist verwendbar. Vorzugsweise hat das Lösungsmittel einen Siedepunkt über der Reaktionstemperatur, wenn es den Reaktionsbedingungen unterworfen wird. Lösungsmittel, wie z.B. Sulfolan, Tetraglykolether, Polyether, Langketten (C_{10-40})-Alkylaormaten, C_{1-6} -alkyliertes Naphthalen, Naphthalen, Diesel oder Schweröl, können geeignet sein. Gegenwärtig ist es bevorzugt, wenn eine Kohlenwasserstoff-aromatische Verbindung, vorzugsweise eine (C_1-C_{30})-alkylsubstituierte Kohlenwasserstoffaromatische Verbindung verwendet wird. Gegenwärtig ist es stärker bevorzugt, Dodecylbenzol zu verwenden, in praktischer Hinsicht ist es jedoch wahrscheinlich weniger teuer, eine Zusammensetzung zu verwenden, die Mischungen von (C_1-C_{30})-alkylsubstituierten Aryl-Verbindungen enthält.

[0013] Der zweite Schritt in diesem Verfahren ist die Umsetzung der Verbindung der Formel drei um eine Verbindung der Formel vier darzustellen, wie im Reaktionsschema abgebildet.

[0014] In der Verbindung der Formel vier (hierin auch als "Verbindung Vier" oder "Alkoxy carbonylchinolin-Verbindung" bezeichnet) ist R^8 ein (C_1-C_4)-Alkyl.

[0015] Die Reaktion wird durch Unterwerfen eines Reaktionsgemischs, Verbindung Drei umfassend, einer Temperatur von etwa 200 – 270 °C, vorzugsweise von etwa 220 – 250 °C, und einem Druck von etwa 5 psia bis etwa 50 psia, für eine Zeitspanne ausreichend die Reaktion zur Vervollständigung zu führen, normalerweise etwa 2 – 20 Stunden, ausgeführt.

[0016] Dieser Verfahrensschritt wird vorzugsweise in der Gegenwart eines Lösungsmittels ausgeführt. Die Lösungsmittel, die oben in Schritt eins diskutiert wurden, können verwendet werden.

[0017] Wahlweise kann dieser Schritt die Gewinnung der Verbindung Vier einschließen, bevor mit Verfahrensschritt drei fortgefahrt wird. Die Gewinnung kann mit jeglichem Mittel, welches Verbindung Vier isoliert, wie z.B. diskutiert in U.S. Patent 5,973,153 (hiermit durch Zitat eingebunden), erreicht werden. Wenn Verbindung Vier isoliert wird, kann sie optional durch Austausch von R^8 gegen Wasserstoff (-H) in eine Säure umgewandelt werden.

[0018] Der dritte Schritt dieses Verfahrens ist die Umsetzung der Verbindung der Formel vier mit einer Verbindung der Formel fünf, um, wie im Reaktionsschema abgebildet, eine Verbindung der Formel sechs darzustellen.

[0019] Die Verbindung der Formel fünf (hierin auch als "Verbindung Fünf" oder "Hydroxy-Verbindung" bezeichnet) ist jegliche Verbindung, die eine Hydroxy-Gruppe (-OH) enthält und die mit der $C(=O)-O-R^8$ -Gruppe an Verbindung Vier wechselwirkt, um eine Verbindung der Formel sechs (hierin auch als "Verbindung Sechs" oder "Hydroxychinolin-Verbindung" bezeichnet) darzustellen. Gegenwärtig ist H_2O die bevorzugte Verbindung, um als Verbindung Fünf verwendet zu werden.

[0020] Die Reaktion wird durch Unterwerfen eines Reaktionsgemischs, Verbindung Vier und Verbindung Fünf umfassend, einer Temperatur von etwa 180 – 270 °C, vorzugsweise von etwa 200 – 230 °C, und einem Druck von etwa 5 psia bis etwa 50 psia für eine Zeitspanne ausreichend die Reaktion zur Vervollständigung zu führen, normalerweise etwa 2 – 20 Stunden, ausgeführt.

[0021] Dieser Verfahrensschritt wird vorzugsweise in der Gegenwart eines Lösungsmittels ausgeführt. Die Lösungsmittel, die oben in Schritt eins diskutiert wurden, können verwendet werden. Gegenwärtig ist es bevorzugt eine polare Kohlenwasserstoffhetero-Verbindung, vorzugsweise eine (C_1-C_{10})-polare Kohlenwasserstoffhetero-Verbindung zu verwenden. Gegenwärtig ist es stärker bevorzugt, Sulfolan zu verwenden. Es ist be-

vorzugt, ein Gewichtsverhältnis von 5 : 1 bis 20 : 1 Lösungsmittel : Verbindung Vier zu verwenden.

[0022] Wenn gewünscht, ist es möglich, Verbindung Sechs zu isolieren, bevor sie mit Verbindung Sieben in einem Lösungsmittel umgesetzt wird. Wenn gewünscht, ist es zusätzlich möglich, Verbindung Sechs zu trocknen, bevor sie mit Verbindung Sieben in einem Lösungsmittel umgesetzt wird.

[0023] Der vierte Schritt in diesem Verfahren ist die Umsetzung der Verbindung der Formel sechs mit einer Verbindung der Formel sieben, um, wie im Reaktionsschema abgebildet, eine Verbindung der Formel acht darzustellen.

[0024] Die Verbindung der Formel sieben (hierin auch als "Verbindung Sieben" oder "Halogen-Verbindung" bezeichnet) ist jegliche Verbindung, die eine Halogen-Gruppe (-F, Cl, Br oder I) enthält, und die mit der -OH-Gruppe an Verbindung Sechs interagiert, um eine Verbindung der Formel acht (hierin auch als "Verbindung Acht" oder "Halogenchinolin-Verbindung" bezeichnet) darzustellen. Gegenwärtig ist SOCl_2 (auch bekannt als Thionylchlorid) die bevorzugte Verbindung, um als Verbindung Sieben verwendet zu werden.

[0025] Die Reaktion wird durch Unterwerfen eines Reaktionsgemischs, Verbindung Sechs und die Verbindung Sieben umfassend, einer Temperatur von etwa 50 – 100 °C, vorzugsweise von etwa 60 – 90 °C, und einem Druck von etwa 5 psia bis etwa 50 psia für eine Zeitspanne ausreichend die Reaktion zur Vervollständigung zu führen, normalerweise etwa 0,5 – 5 Stunden, ausgeführt.

[0026] Dieser Verfahrensschritt wird vorzugsweise in der Gegenwart eines Lösungsmittels ausgeführt. Die Lösungsmittel, die oben in Schritt eins diskutiert wurden, können verwendet werden. Gegenwärtig ist es bevorzugt, wenn eine polare Kohlenwasserstoffhetero-Verbindung verwendet wird. Es ist auch bevorzugt, einen Katalysator zu verwenden, um die Reaktionsgeschwindigkeit zu erhöhen. Gegenwärtig sind N,N-Dimethylformamid und N,N-Diethylformamid bevorzugte Katalysatoren.

[0027] Gegenwärtig ist es bevorzugt, jegliche Verbindung Sieben oder andere unerwünschte Nebenprodukte zu entfernen, bevor mit Schritt fünf des Verfahrens fortgefahrene wird.

[0028] Der fünfte Schritt dieses Verfahrens ist die Umsetzung einer Verbindung der Formel acht mit einer Verbindung der Formel neun, um wie in dem Reaktionsschema abgebildet, der eine Verbindung Formel zehn darzustellen. In der Verbindung der Formel neun (hierin auch als "Verbindung Neun" oder "Aryloxy-Verbindung" bezeichnet) sind R^9 bis R^{13} unabhängig H, CN, NO_2 , OH, Halogen, (C_1 - C_4)-Alkyl, (C_2 - C_4)-Alkanoyl, Halogen-(C_1 - C_7)-Alkyl, Hydroxy-(C_1 - C_7)-Alkyl, (C_1 - C_7)-Alkoxy, Halogen-(C_1 - C_7)-Alkoxy, (C_1 - C_7)-Alkylthio, Halogen-(C_1 - C_7)-Alkylthio, Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenoxy, substituiertes Phenoxy, Phenylthio, substituiertes Phenylthio, Phenyl-(C_1 - C_4)-Alkyl, substituiertes Phenyl-(C_1 - C_4)-Alkyl, Benzoyl, $\text{SiR}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{22}$ oder $\text{OSiR}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{22}$, worin R^{20} , R^{21} und R^{22} H, eine (C_1 - C_6)-Alkyl-Gruppe, Phenyl oder substituiertes Phenyl sind, mit der Maßgabe, dass mindestens einer von R^{20} , R^{21} und R^{22} anders ist als H, oder R^{11} und R^{12} oder R^{12} und R^{13} kombinieren unter Ausgestaltung eines carbocyclischen Rings, und mit der Maßgabe, dass wenn nicht alle von R^9 bis R^{13} H oder F sind, dann wenigstens zwei von R^9 bis R^{13} H sind. Die Bezeichnung substituiertes Phenyl in den vorhergehenden Definitionen bezieht sich auf Phenyl, welches mit bis zu drei Gruppen substituiert ist, welche ausgewählt sind aus Halogen, (C_1 - C_{10})-Alkyl, Halogen-(C_1 - C_7)-Alkyl, Hydroxy-(C_1 - C_7)-Alkyl, (C_1 - C_7)-Alkoxy, Halogen-(C_1 - C_7)-Alkoxy, Phenoxy, Phenyl, NO_2 , OH, CN, (C_1 - C_4)-Alkanoyloxy oder Benzyloxy. Die Bezeichnung Alkyl bezieht sich auf lineare, verzweigte oder cyclische Alkyle. Die Bezeichnung Halogen bezieht sich auf Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jod-Reste. Die Bezeichnung substituierte Phenoxy bezieht sich auf eine Phenoxy-Gruppe, die mit bis zu drei Gruppen substituiert ist, welche ausgewählt sind aus Halogen, (C_1 - C_{10})-Alkyl, Halogen-(C_1 - C_7)-Alkyl, Hydroxy-(C_1 - C_7)-Alkyl, (C_1 - C_7)-Alkoxy, Halogen-(C_1 - C_7)-Alkoxy, Phenoxy, Phenyl, NO_2 , OH, CN, (C_1 - C_4)-Alkanoyloxy oder Benzyloxy. Die Bezeichnung substituiertes Phenylthio bezieht sich auf eine Phenylthio-Gruppe, die mit bis zu drei Gruppen substituiert ist, welche ausgewählt sind aus Halogen, (C_1 - C_{10})-Alkyl, Halogen-(C_1 - C_7)-Alkyl, Hydroxy-(C_1 - C_7)-Alkyl, (C_1 - C_7)-Alkoxy, Halogen-(C_1 - C_7)-Alkoxy, Phenoxy, Phenyl, NO_2 , OH, CN, (C_1 - C_4)-Alkanoyloxy oder Benzyloxy. Gegenwärtig ist es bevorzugt, Parafluorophenol als Verbindung Neun zu verwenden.

[0029] Die Reaktion wird ausgeführt durch Unterwerfen eines Reaktionsgemischs, Verbindung Acht und Neun umfassend, einer Temperatur von etwa 40 – 70 °C, vorzugsweise von etwa 55 – 65 °C, und einem Druck von etwa 0,5 psia bis etwa 50 psia für einen Zeitraum, ausreichend die Reaktion zur Vervollständigung zu führen, normalerweise etwa 0,5 – 20 Stunden.

[0030] Dieser Schritt des Verfahrens wird vorzugsweise in der Gegenwart eines Lösungsmittels ausgeführt.

Lösungsmittel, die oben in Schritt eins diskutiert wurden, können verwendet werden. Gegenwärtig ist es bevorzugt, wenn eine polare Kohlenwasserstoffhetero-Verbindung verwendet wird.

[0031] Gegenwärtig ist es bevorzugt, eine Base während der Reaktion zu verwenden. Jegliche Base, die diese Kopplungsreaktion fördert, kann verwendet werden. Gegenwärtig ist es bevorzugt, wenn die Base eine -OH-Gruppe enthält. Geeignete Basen sind Triethylamin, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid. Gegenwärtig wird Kaliumhydroxid bevorzugt.

[0032] Schritt fünf kann wahlweise die Gewinnung besagter Verbindung der Formel zehn einschließen. Diese Gewinnung kann durch jegliches Mittel, welches Verbindung Zehn isoliert, z.B. diskutiert in U.S. Patent 5,973,153, durchgeführt werden.

[0033] Gegenwärtig ist es bevorzugt, Dodecylbenzol als Lösungsmittel in den Schritten eins und zwei zu verwenden und Sulfolan als Lösungsmittel in den Schritten 3 – 5. Gegenwärtig ist es bevorzugt, vor dem Fortfahren mit Schritt drei Verbindung Vier zu isolieren.

Beispiele

[0034] Diese Beispiele werden bereitgestellt, um dem Fachmann die Erfindung weiter zu erläutern.

Beispiel Eins: Darstellung von Fluor-4-phenoxy-5,7-dichlorchinolin

[0035] Die Verbindungen 3,5-Dichloranilin (DCA, 162,7 g, 1,0 Mol) und Diethylethoxymethylenmalonat (EM-ME, 221,1 g, 1,02 Mol) wurden in 1,135 kg wiederverwendetes Dodecylbenzol und 83,3 g frisches Dodecylbenzol eingemischt. Die Reaktion wurde in einem rostfreien Stahl 3-Liter-3-Halsrundkolben, der mit einem mechanischen Rührer und einer Dean Stark Destillationsapparatur ausgestattet war, durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wurde gerührt und Stickstoff wurde unter dem Flüssigkeitsspiegel mit einer Geschwindigkeit von 200 cm³/min eingeleitet. Das Reaktionsgemisch wurde über einen Zeitraum von 60 Minuten auf 180 °C erhitzt und dann für 30 Minuten auf 200 °C erhitzt, wobei etwa ein Äquivalent an Ethanol oben in einer Dean Stark Apparatur gesammelt wurde. Das Gemisch wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht unter einer Stickstoffatmosphäre belassen.

[0036] Das Reaktionsgemisch wurde dann für 7 Stunden auf 240 °C erhitzt, während Stickstoff unter dem Flüssigkeitsspiegel mit 180 cm³/min eingeleitet wurde und mit 450 Upm gerührt wurde. Etwa ein Äquivalent Ethanol wurde während dieser Zeit oben gesammelt. Das Gemisch wurde auf 130 °C abgekühlt und unter Verwendung eines Büchner Trichters mit Whatman Nummer 1 Papier heiß filtriert. Der Filterkuchen wurde mit 150 ml frischem Dodecylbenzol gewaschen und das ganze Filtrat (1066,3 g) zur Wiederverwendung entfernt. Der Filterkuchen wurde dann mit zwei mal 377 g (500 ml) wiederverwendetem Ethanol, gefolgt von einer Wäsche mit 377 g destilliertem Ethanol gewaschen. Der Filterkuchen wurde dann mit 500 ml heißem (50 °C) Wasser gewaschen. Dies ergab einen 439,7 g Wasser-feuchten Filterkuchen der Verbindung Vier.

[0037] Der feuchte Filterkuchen, 431,4 g (nach Probenentnahme), wurde dann zu 1,8 kg (etwa 1,3 Liter) wiederverwendetem Sulfolan in einem 5-Liter-Glasreaktor hinzugefügt. Das restliche Wasser (vom feuchten Filterkuchen) wurde bei Atmosphärendruck von der Lösung bei 90° bis 215 °C unter Rückgewinnung von etwa 130,9 g Wasser (etwas Wasser mit den Lüftungsgasen verloren) abdestilliert. Es wurde darauf geachtet, das Gemisch nicht zu überhitzen und Stickstoff wurde durch den Reaktor mit etwa 200 cm³/min geleitet. Nachdem eine Temperatur von 200 °C erreicht wurde, wurde die Stickstoffspülung entfernt und das Gemisch langsam auf 220 °C erhitzt. Dann wurde Wasser mit einer Geschwindigkeit von 6 g/Stunde über einen Fünf-Stunden-Zeitraum hinzugefügt, wobei 56 g Ethanol/Wasser in einer Dean Stark Falle gesammelt wurden, während eine Temperatur von 219 °C eingehalten wurde. Um eine vollständige Reaktion zu sichern, wurde der Heizvorgang bei 220 °C für weitere 2 Stunden fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann über Nacht abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf 120 °C erhitzt und das übrige Wasser wurde bei reduziertem Druck (25 mm Hg) über 1 Stunde entfernt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 3,71 g (0,05 Mol) Dimethylformamid und 155,7 g (1,31 Mol) Thionylchlorid bei einer Temperatur von 75 °C für zwei Stunden behandelt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde dann bei reduziertem Druck (25 mm Hg) bei 90 °C über 2 Stunden entfernt, wobei 25,7 g Thionylchlorid und Schwefeldioxid in der Eingangsfalle zurückgewonnen wurden. Der Inhalt wurde dann unter einem Stickstoffkissen bei Raumtemperatur über ein 3-Tage-Wochenende gehalten (Trichlorchinolin-Verbindung-Gemisch).

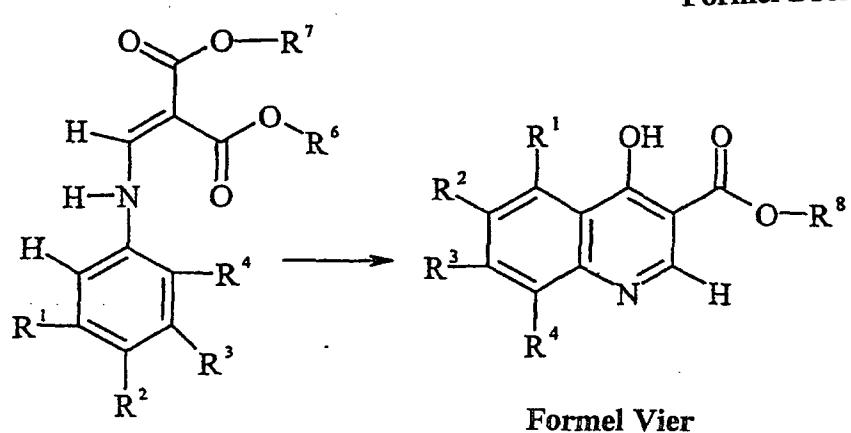
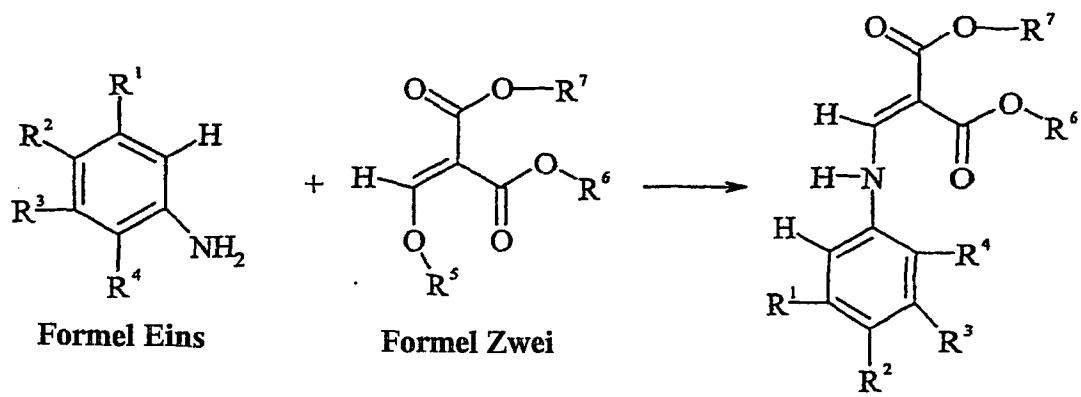
[0038] Ein 5-Liter-rostfreier Stahl-Reaktor wurde mit 102,1 g (0,91 Mol) Parafluorphenol und 300,7 g (2,41

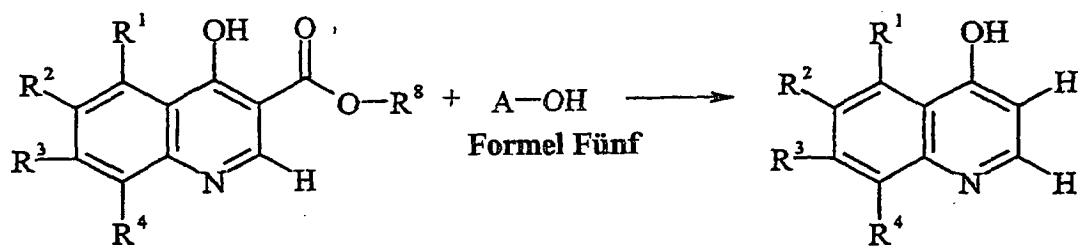
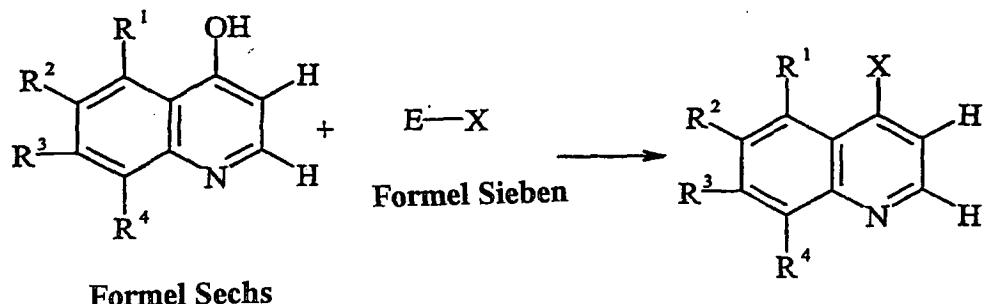
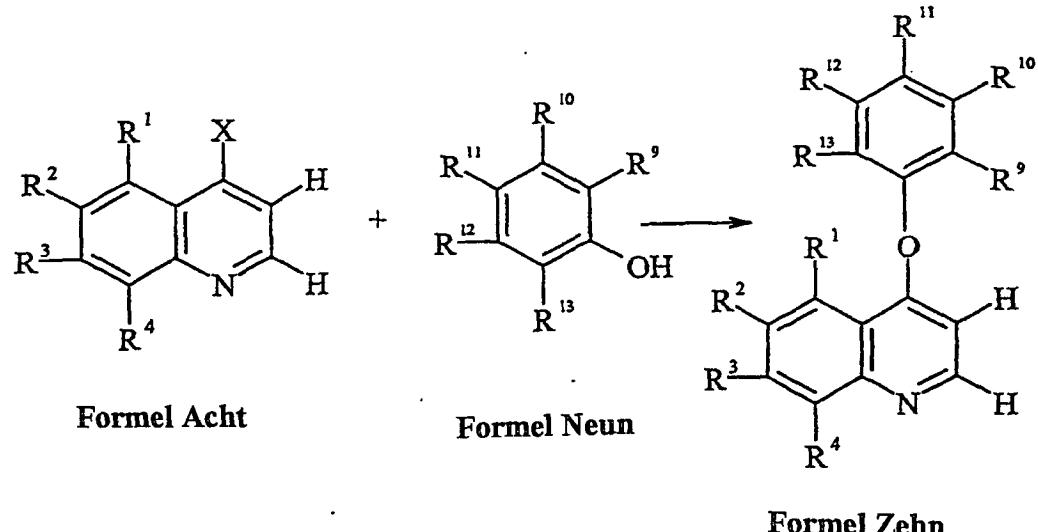
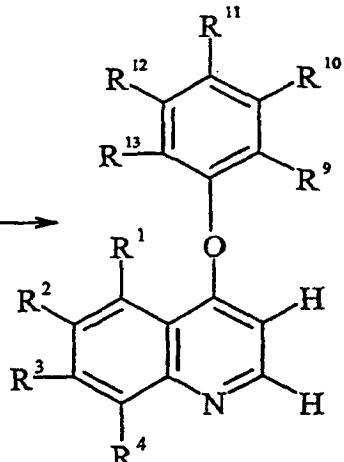
Mol) 45 %igem Kaliumhydroxid befüllt und bei Raumtemperatur durchmischt. Diese Trichlorchinolin-Lösung (in dem Glasreaktor) wurde gemischt und auf 50 °C erhitzt, um die Beweglichkeit der Aufschlämmung zu erhöhen und um jegliche Feststoffe, die sich gebildet hatten, aufzulösen. Das Trichlorchinolin-Gemisch wurde dann zu der Lösung in dem 5-Liter-rostfreiem Stahl-Reaktor hinzugefügt, wobei eine exotherme Reaktion von 21 °C bis 51 °C beobachtet wurde. Der Reaktor wurde mit 81,3 g frischem Sulfolan aufgeschlämmt und das Gemisch wurde benutzt, um Feststoffe, die im Trichter, der benutzt wurde, um die Aufschlämmung hinzuzufügen, festklebten, loszuspülen. Das Reaktionsgemisch wurde dann bei einer Rührgeschwindigkeit von 600 Upm auf 66 °C für vier Stunden erhitzt. Nach den 4 Stunden des Heizens bei 66 °C wurde eine Wasserpumpe eingesetzt und Wasser wurde zum Reaktionsgemisch unter Verwendung einer 4-fach beschleunigten Geschwindigkeit hinzugefügt. Über 40 Minuten hinweg wurde Wasser mit einer Geschwindigkeit von 5 ml/min zugefügt. Die nächsten 20 Minuten wurde dann die Geschwindigkeit auf 10 ml/min erhöht. Die Geschwindigkeit wurde für die nächsten 10 Minuten auf 20 ml/min verdoppelt und schließlich 40 ml/min (15 Minuten), bis 1200 ml Wasser dem Reaktor hinzugefügt worden waren. Das Gemisch wurde gerührt und auf 50 °C gekühlt, bevor der Reaktor in einen 4-Liter-Becher geleert wurde. Das Ausgangsventil des Reaktors wurde mit 227 ml frischem Wasser gespült, welches zu dem abgeschreckten Reaktionsgemisch hinzugefügt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann gefiltert und mit 500 ml heißem Wasser (50 °C) gewaschen, wobei 3665,3 g Filtrationslösung zur Sulfolanrückgewinnung wiedergewonnen wurden. Der feuchte Filterkuchen wurde dann ein zweites Mal mit 200 ml heißem Wasser gewaschen, wobei 342,8 g Wasser-feuchter Filterkuchen gewonnen wurden, welcher Verbindung Zehn enthielt.

Beispiel 2: Darstellung von Fluor-4-phenoxy-5,7-dichlorchinolin

[0039] Dieses Beispiel verdeutlicht die Schritte 3 – 5 des Verfahrens. 7018 kg an feuchtem Sulfolan (~3 Gewichtsprozent Wasser) wurde in einem Reaktor vorgelegt, gefolgt von der Zuführung von 906 kg 3,5-Dichlor-3-carboxy-4-hydroxychinolin unter Ausbildung einer feuchten Aufschlämmung. Um den Großteil des Wassers zu entfernen, wurde die Aufschlämmung bei Atmosphärendruck auf 220 °C erhitzt, und für 5 Stunden bei dieser Temperatur gehalten, um 3,5-Dichlor-4-hydroxychinolin darzustellen. Dieses Gemisch wurde auf 105 °C abgekühlt und Vollvakuum wurde für 3 Stunden angelegt, um Wasser zu entfernen. Das Gemisch wurde dann in einen weiteren Reaktor überführt, wobei zusätzliche 750 kg Sulfolan verwendet wurden, um die Überführungsrohre zu spülen, und weiter auf 70 °C abgekühlt, dann wurden 522 kg Thionylchlorid und 13,4 kg N,N-Dimethylformamid hinzugefügt, und das 3,5-Dichlor-4-hydroxychinolin wurde bei 75 °C über 2 Stunden umgesetzt, um 4,5,7-Trichlorchinolin darzustellen. Das Gemisch wurde dann bei Vollvakuum auf 95 °C für 3 Stunden erhitzt, um SO₂ und SOCl₂ zu entfernen, dann vor der Überführung auf 60 °C abgekühlt. Der nächste Reaktor wurde vor der Aufnahme der 4,5,7-Trichlorchinolin-Mischung und der Aufnahme zusätzlicher 600 kg Sulfolan, um die Rohre zu spülen, mit 1077 kg an 45 %iger wässriger KOH-Lösung und 373 kg Parafluorophenol vorbeladen. Diese Mischung wurde dann ohne Wasserentfernung bei 60 °C für 12 Stunden umgesetzt, um Fluor-4-phenoxy-5,7-dichlorchinolin darzustellen. Dann wurden 5760 kg Wasser über 4 Stunden hinzugefügt und dann auf 40 °C abgekühlt, um die Produktkristalle auszubilden. Das Gemisch wurde dann in zwei Zentrifugen überführt, um das Produkt zu gewinnen. Die Feststoffe wurden mit Wasser gewaschen.

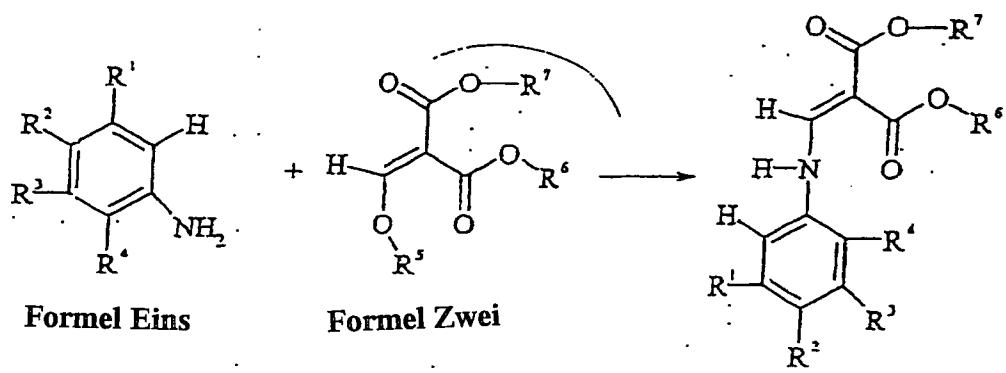
Reaktionsschema



**Formel Vier****Formel Sechs****Formel Sieben****Formel Acht****Formel Neun****Formel Zehn****Patentansprüche**

1. Verfahren, umfassend:

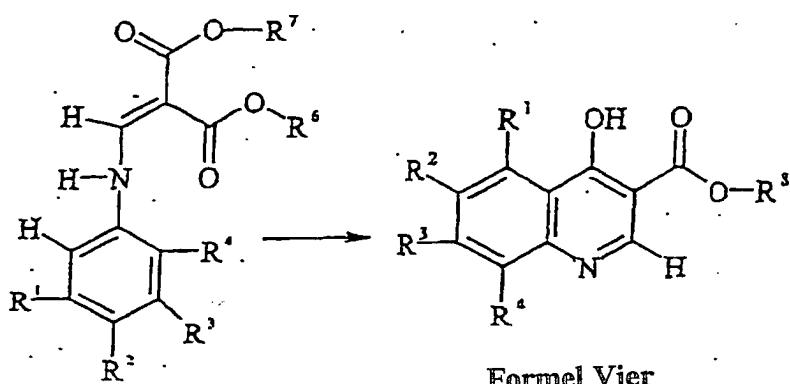
(1) Umsetzung einer Verbindung der Formel eins mit einer Verbindung der Formel zwei, um eine Verbindung der Formel drei darzustellen

**Formel Drei**

worin R¹ und R³ unabhängig Halogen sind und R² und R⁴ Wasserstoff sind; oder R³ ist Halogen, R¹ ist Halogen

oder Wasserstoff, und R² und R⁴ sind Wasserstoff; oder R⁴ ist Halogen und R¹ bis R³ sind Wasserstoff; R⁵ ist ein (C₁-C₄)-Alkyl und R⁶ und R⁷ sind unabhängig ein (C₁-C₄)-Alkyl;

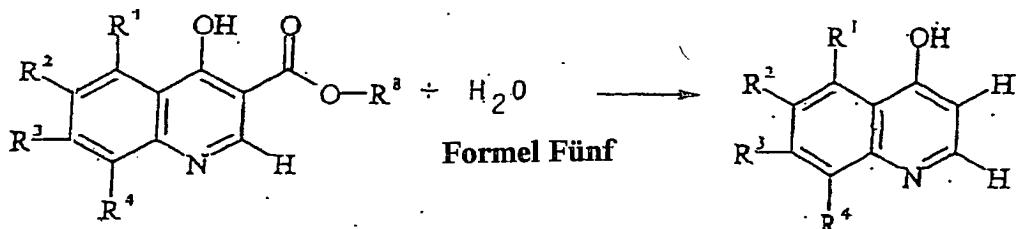
(2) Umsetzung der Verbindung der Formel drei, um eine Verbindung der Formel vier darzustellen



Formel Drei

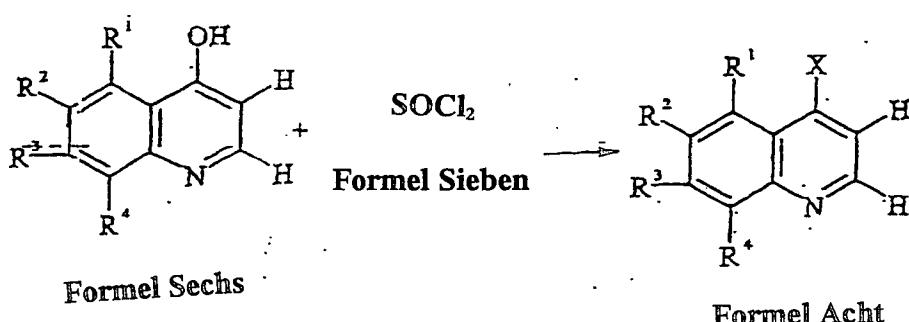
worin R⁸ ein (C₁-C₄)-Alkyl ist;

(3) Umsetzung der Verbindung der Formel vier mit einer Verbindung der Formel fünf, um eine Verbindung der Formel sechs darzustellen,



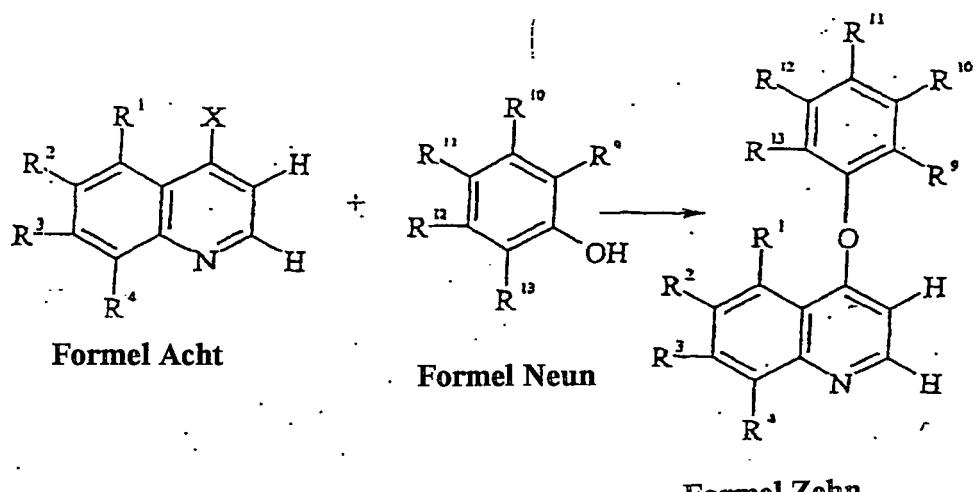
worin H₂O mit der -C(=O)-O-R⁸-Gruppe an Verbindung Vier wechselwirkt, um eine Verbindung der Formel sechs darzustellen;

(4) Umsetzung der Verbindung der Formel sechs mit einer Verbindung der Formel sieben, um eine Verbindung der Formel acht darzustellen,



worin SOCl₂ mit der -OH-Gruppe an Verbindung Sechs wechselwirkt, um eine Verbindung der Formel Acht darzustellen; und

(5) Umsetzung der Verbindung der Formel acht mit einer Verbindung der Formel neun, um eine Verbindung der Formel zehn darzustellen



worin R⁹ bis R¹³ unabhängig H, CN, NO₂, OH, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkanoyl, Halogen-(C₁-C₇)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxy, Halogen-(C₁-C₇)-Alkoxy, (C₁-C₇)-Alkylthio, Halogen-(C₁-C₇)-Alkylthio, Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenoxy, substituiertes Phenoxy, Phenylthio, substituiertes Phenylthio, Phenyl-(C₁-C₄)-Alkyl, substituiertes Phenyl-(C₁-C₄)-Alkyl, Benzoyl, SiR²⁰R²¹R²² oder OSiR²⁰R²¹R²² sind, wobei R²⁰, R²¹ und R²² Wasserstoff, eine (C₁-C₆)-Alkyl-Gruppe, Phenyl oder substituiertes Phenyl sind, mit der Maßgabe, dass wenigstens einer von R²⁰, R²¹ und R²² anders ist als H, oder R¹¹ und R¹² oder R¹² und R¹³ kombinieren unter Ausgestaltung eines carbocyclischen Rings, und mit der Maßgabe, dass wenn nicht alle von R⁹ bis R¹³ Wasserstoff oder Fluor sind, dann wenigstens zwei von R⁹ bis R¹³ Wasserstoff sind.

2. Ein Verfahren gemäß Anspruch 1, worin wenigstens einer der Schritte (1) – (5) in einem Lösungsmittel ausgeführt wird.
3. Ein Verfahren gemäß Anspruch 2, worin das Lösungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Sulfolan, Tetraglykolether, Polyether, Langketten-(C₁₀-C₄₀)-Alkylaromaten, C₁₋₆-alkyliertem Naphtalen, Naphthalen, Diesel, Schweröl und Mischungen hiervon.
4. Ein Verfahren gemäß Anspruch 3, worin die Verbindung der Formel eins 3,5-Dichloranilin ist und die Verbindung der Formel zwei Diethylethoxymethylenmalonat ist.
5. Ein Verfahren gemäß Anspruch 4, worin Dodecylbenzol als Lösungsmittel in den Schritten (1) und (2) verwendet wird und Sulfolan als Lösungsmittel in den Schritten (3) bis (5) verwendet wird.
6. Ein Verfahren gemäß Anspruch 1, worin Schritt (3) bei einer Temperatur von 180 – 270 °C und bei einem Druck von 5 psia bis 50 psia ausgeführt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen