



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0031803

(51)⁸ C07D 239/34; C07D 239/52

(13) B

(21) 1-2018-04754

(22) 25/10/2018

(30) 201711049390.1 31/10/2017 CN

(45) 25/05/2022 410

(43) 27/05/2019 374A

(73) CAC NANTONG CHEMICAL CO., LTD (CN)

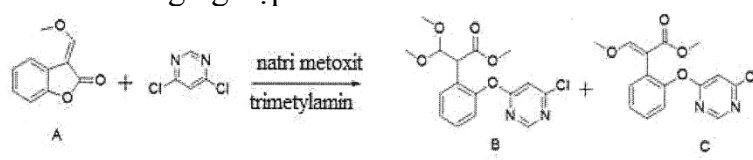
Fourth Huanghai Road, Yangkou Chemical Industrial Park, Rudong County, Nantong City, Jiangsu Province 226407, P.R. China

(72) WANG,Haishui (CN); YANG,Binglian (CN); XIE,Simian (CN); TIAN,Xiaohong (CN); XU,Jiawang (CN).

(74) Công ty TNHH Trường Xuân (AGELESS CO.,LTD.)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ CHẤT TRUNG GIAN CỦA AZOXYSTROBIN

(57) Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chất trung gian của azoxystrobin, bao gồm bước cho hợp chất A và dicloropyrimidin phản ứng khi có mặt chất xúc tác trimetylamin bổ sung dung dịch natri metoxit trong metanol hoặc bổ sung natri metoxit và metanol riêng rẽ để tạo ra hỗn hợp hợp chất B và hợp chất C. Chất trung gian của azoxystrobin là hợp chất B và hợp chất C được tổng hợp từ hợp chất A theo sáng chế, mà được xúc tác bằng cách sử dụng chất xúc tác trimetylamin, cho phép phản ứng có hiệu quả và hiệu suất cao. Ngoài ra, chất xúc tác trimetylamin có điểm sôi thấp và do đó có thể dễ dàng tái chế được sao cho hàm lượng nitơ amoniac trong nước thải có thể giảm, và có thể giảm khó khăn và chi phí cao trong xử lý nước thải. Chất xúc tác trimetylamin đã tái chế có thể được sử dụng trong điều chế hợp chất trung gian B, cũng có hiệu quả xúc tác cao và cũng có thể đạt được hiệu suất sản xuất cao. Phương pháp của sáng chế có ưu điểm về chi phí tổng hợp đáng kể và thích hợp để sản xuất công nghiệp.



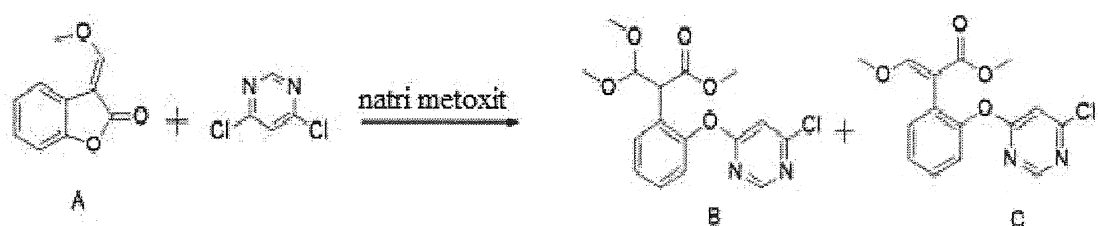
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực tổng hợp hợp chất và đề cập đến phương pháp điều chế chất trung gian của azoxystrobin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Azoxystrobin là sản phẩm thuốc diệt nấm có phổ rộng và có hiệu quả cao được sử dụng trong nông nghiệp, mà có doanh thu lớn nhất trên thế giới ở thời điểm hiện tại và được sản xuất và sử dụng rộng rãi. Việc tổng hợp hợp chất B và hợp chất C, mà là chất trung gian chính của azoxystrobin, thường được thực hiện bằng phản ứng mở vòng và ete hóa của benzofuranon (hợp chất A) với 4,6-dicloropyrimidin trong dung dịch natri metoxit/metanol.

Hiện tại, đa số các doanh nghiệp trong nước chấp nhận phương pháp như được bộc lộ trong CN1062139A, tức là, bổ sung trực tiếp natri metoxit để khởi đầu phản ứng mở vòng và ete hóa và do đó tổng hợp được hỗn hợp B và C từ hợp chất A mà không phải bổ sung chất xúc tác bất kỳ, có con đường tổng hợp như sau:



Tuy nhiên, hiệu suất của phương pháp bộc lộ trong CN1062139A chỉ có thể duy trì khoảng 60-70% và lượng lớn các sản phẩm phụ được tạo ra trong phản ứng này, điều này trực tiếp ảnh hưởng đến độ tinh khiết của sản phẩm ở các bước tiếp theo.

Phương pháp điều chế khác là tổng hợp hỗn hợp của hợp chất B và hợp chất C từ hợp chất A bằng cách sử dụng chất xúc tác DABCO như được bộc lộ trong CN102311392A. Tuy nhiên, chất xúc tác này đắt, và có điểm sôi cao và do đó khó tái chế, làm cho hàm lượng nitơ amoniac cao trong nước thải, khó khăn và chi phí xử lý nước thải cao và có nhược điểm trọng việc bảo vệ môi trường và tiết kiệm năng lượng,

mặc dù DABCO có thể cải thiện tỷ lệ phản ứng dưới dạng chất xúc tác.

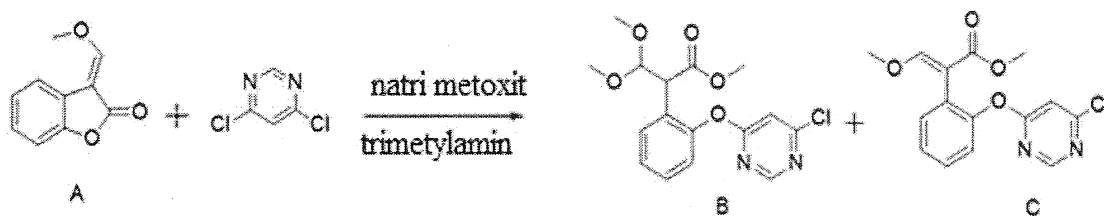
Do đó, phương pháp điều chế chất trung gian chính của azoxystrobin là hợp chất B và hợp chất C có hiệu quả cao và chi phí thấp được nghiên cứu trong lĩnh vực này, trong đó, phương pháp mà chất xúc tác có thể dễ dàng được tái chế và hàm lượng nitơ amoniac trong nước thải có thể giảm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Trên quan điểm khiếm khuyết của các giải pháp kỹ thuật hiện tại, mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế chất trung gian chính của azoxystrobin. Trimetylamin được sử dụng trong phương pháp này có vai trò là chất xúc tác, mà làm tăng đáng kể tỷ lệ phản ứng và hiệu suất sản phẩm. Ngoài ra, chất xúc tác có điểm sôi thấp và do đó có thể dễ dàng được tái chế, giảm hàm lượng nitơ amoniac trong nước thải tổng hợp, thân thiện với môi trường và hiệu quả cao và giảm đáng kể chi phí sản xuất.

Giải pháp kỹ thuật sau được áp dụng theo sáng chế để đạt được mục đích trên.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chất trung gian của azoxystrobin, bao gồm bước: cho hợp chất A và dicloropyrimidin phản ứng khi có mặt chất xúc tác trimetylamin bổ sung dung dịch natri metoxit metanol hoặc bổ sung natri metoxit và metanol riêng rẽ để tạo ra hỗn hợp chất trung gian của azoxystrobin là hợp chất B và hợp chất C, với phương trình phản ứng như sau:



Hiệu quả đạt được của sáng chế

So với giải pháp kỹ thuật hiện có, sáng chế có các lợi ích sau:

Chất trung gian của azoxystrobin là hợp chất B và hợp chất C được tổng hợp từ hợp chất A theo sáng chế, quá trình tổng hợp được xúc tác bằng cách sử dụng chất xúc

tác trimetylamin, làm cho hiệu suất của hỗn hợp của hợp chất B và hợp chất C lên tới 85% và thậm chí có thể là 90% hoặc hơn và cho phép phản ứng có hiệu quả và hiệu suất cao. Ngoài ra, chất xúc tác trimetylamin có điểm sôi thấp và do đó có thể dễ dàng tái chế được sao cho hàm lượng nitơ amoniac trong nước có thể giảm tới 20 ppm hoặc ít hơn, và tỷ lệ tái chế trimetylamin có thể lên tới 90% hoặc hơn, giải quyết vấn đề bao gồm khó khăn trong tái chế, hàm lượng nitơ ammoniac trong nước thải cao, các khó khăn và chi phí xử lý nước thải cao do điểm sôi cao của chất xúc tác DABCO. Chất xúc tác trimetylamin đã tái chế có thể được tái sử dụng trong điều chế hợp chất trung gian B và hợp chất C, mà cũng có hiệu quả xúc tác cao và có thể đạt được hiệu suất sản phẩm cao. Sử dụng chất xúc tác trimetylamin để xúc tác sự tổng hợp chất trung gian của azoxystrobin là hợp chất B và hợp chất C từ hợp chất A cho phép phản ứng có hiệu quả cao và giảm chi phí sản xuất. Phương pháp của sáng chế có ưu điểm về mặt kinh tế trong tổng hợp đáng kể và thích hợp cho sản xuất công nghiệp.

Mô tả chi tiết sáng chế

Giải pháp kỹ thuật của sáng chế còn được mô tả dưới đây bằng cách sử dụng các phương án cụ thể. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này nên hiểu rằng các ví dụ chỉ để giúp hiểu sáng chế và không nên hiểu là giới hạn cụ thể sáng chế.

Theo sáng chế, chất xúc tác trimetylamin được sử dụng để xúc tác sự tổng hợp hỗn hợp chất trung gian chính của azoxystrobin là hợp chất B và hợp chất C từ hợp chất A và dicloropyrimidin, tăng tốc phản ứng đáng kể và tăng hiệu suất sản phẩm. Ngoài ra, chất xúc tác trimetylamin có điểm sôi thấp và do đó có thể dễ dàng tái chế được, làm giảm hàm lượng nitơ amoniac trong nước thải tổng hợp và khó khăn trong việc xử lý nước thải, chất xúc tác này hữu ích để bảo vệ môi trường và giảm đáng kể chi phí sản xuất và quy trình xử lý sau. Ngoài ra, chất xúc tác trimetylamin tái chế có thể tái sử dụng, mà cũng có hiệu quả xúc tác cao và đạt được hiệu suất sản xuất cao.

Tốt hơn nếu, chất xúc tác trimetylamin là trimetylamin, dung dịch trimetylamin, hoặc muối trimetylamin. Tức là, theo sáng chế, trimetylamin có thể là trimetylamin tinh khiết (tức là, trimetylamin ở dạng khí ở nhiệt độ và áp suất thường), và cũng có thể là dung dịch trimetylamin hoặc muối tạo ra từ trimetylamin, trong đó trimetylamin có chức năng là chất xúc tác. Trimetylamin ở nhiều dạng khác nhau có thể sử dụng

được, như dạng khí, dung dịch và muối, mà có hiệu quả xúc tác tốt.

Tốt hơn nếu, dung dịch trimetylamin là một trong các dung dịch được chọn từ nhóm bao gồm dung dịch trimetylamin trong nước, dung dịch trimetylamin trong metanol, dung dịch trimetylamin trong etanol, dung dịch trimetylamin trong isopropanol, dung dịch trimetylamin trong toluen và dung dịch trimetylamin trong xylen, hoặc kết hợp ít nhất hai dung dịch được chọn từ đó.

Tốt hơn nếu, muối trimetylamin là muối bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm trimetylamin hydroclorua, trimetylamin sulfat và trimetylamin metansulfonat, hoặc kết hợp ít nhất hai muối được chọn từ đó.

Tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng trimetylamin có thể được sử dụng làm chất xúc tác trong quá trình điều chế hỗn hợp chất trung gian của azoxystrobin là hợp chất B và hợp chất C, chất này không chỉ làm tăng hiệu suất hợp chất trung gian B và hợp chất C mà còn cho phép trimetylamin trong nước thải dễ dàng tái chế được và tái sử dụng khi phản ứng kết thúc, do đó làm giảm hàm lượng nitơ amoniac nước thải, chất này có ưu điểm kinh tế trong tổng thể một cách đáng kể.

Theo sáng chế, chất xúc tác trimetylamin được lấy ra bằng cách gia nhiệt và làm sủi bọt bằng nitơ trong nước thải sau khi điều chế và được hấp thụ bằng cách sử dụng metanol để thu được dung dịch trimetylamin trong metanol. Dung dịch trimetylamin thu hồi được trong methanol có thể được tái sử dụng để xúc tác sự tổng hợp hỗn hợp chất trung gian chính của azoxystrobin là hợp chất B và hợp chất C từ hợp chất A và dicloropyrimidin. Hàm lượng nitơ amoniac trong nước thải có thể giảm được từ 300 ppm đến 20 ppm hoặc ít hơn, và tỷ lệ thu hồi trimetylamin có thể đạt 90% hoặc hơn bằng cách áp dụng phương pháp tái chế. Sáng chế giải quyết các vấn đề bao gồm khó khăn tái chế, hàm lượng nitơ ammoniac cao trong nước thải, khó khăn và chi phí xử lý nước thải cao do nguyên nhân từ điểm sôi cao của DABCO.

Tốt hơn nếu, tỷ lệ mol của hợp chất A với chất xúc tác trimetylamin là 1:0,002-0,05, ví dụ 1:0,002, 1:0,004, 1:0,006, 1:0,008, 1:0,01, 1:0,03, 1:0,05, v.v.

Tốt hơn nếu, tỷ lệ mol của hợp chất A với dicloropyrimidin là 1:(1-1,4), ví dụ, 1:1, 1:1,05, 1:1,1, 1:1,2, 1:1,25, 1:1,3, 1:1,35 hoặc 1:1,4.

Tốt hơn nếu, phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ từ -20°C đến 30°C , ví dụ, -20°C , -15°C , -10°C , -5°C , 0°C , 5°C , 10°C , 15°C , 20°C , 25°C hoặc 30°C , tốt hơn là từ 0°C đến 30°C .

Tốt hơn nếu, phản ứng được tiến hành trong 1h-10h, ví dụ, 1h, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 9h hoặc 10h.

Là giải pháp kỹ thuật được ưu tiên, phương pháp điều chế của sáng chế là: cho hợp chất A và dicloropyrimidin phản ứng khi có mặt chất xúc tác trimetylamin bổ sung dung dịch natri metoxit trong metanol hoặc bổ sung natri metoxit và metanol riêng rẽ ở nhiệt độ từ -20°C đến 30°C để tạo ra hỗn hợp chất trung gian của azoxystrobin là hợp chất B và hợp chất C, trong đó tỷ lệ mol của hợp chất A với chất xúc tác trimetylamin là 1:(0.002-0.05) và tỷ lệ mol của hợp chất A với dicloropyrimidin là 1:(1-1.4).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Hàm lượng các vật liệu thô hoặc sản phẩm được thể hiện bằng tỷ lệ phần trăm khối lượng trong các ví dụ sau.

Ví dụ 1

Bổ sung lần lượt 49,3g hợp chất A (98%, 0,274 mol), 44,8g dicloropyrimidin (98,5%, 0,296 mol), và 203ml toluen vào bình ba cổ 500mL, khuấy đều ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm 0,42g (có hàm lượng 30%, 0,00213mol) dung dịch trimetylamin trong metanol, làm mát tới 5°C bằng cách khuấy, tại điểm đó bổ sung nhỏ giọt 55g (28,87%, 0,294 mol) dung dịch natri metoxit trong metanol, điều chỉnh thời gian thêm 5h, và ủ ở 5°C trong 1h sau khi bổ sung. Bổ sung axit clohydric 2% để axit hóa hỗn hợp tới độ pH = 1 sau khi ủ. Sau đó, rửa hỗn hợp hai lần bằng cách khuấy với nước và khử dung môi hóa để thu được 80g sản phẩm thô của hợp chất B và hợp chất C. Đã được xác định bằng phương pháp tiêu chuẩn nội bộ với HPLC, tỷ lệ hợp chất B với hợp chất C trong sản phẩm thô là 70:10 và hiệu suất của hỗn hợp của hợp chất B và hợp chất C là 90%.

Ví dụ 2

Bổ sung lần lượt 49,3g hợp chất A (98%, 0,274 mol), 44,8g dicloropyrimidin

(98,5%, 0,296 mol), và 203ml toluen vào bình ba cổ 500mL, khuấy đều ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm 0,336g (có hàm lượng 30%, 0,0017 mol) dung dịch trimetylamin trong metanol, làm mát tới 5°C bằng cách khuấy, tại điểm đó bổ sung nhỏ giọt 55g (28,87%, 0,294 mol) dung dịch natri metoxit trong metanol, điều chỉnh thời gian thêm 5h, và ủ ở 5°C trong 1h sau khi bổ sung. Bổ sung axit clohydric 2% để axit hóa hỗn hợp tới độ pH = 1 sau khi ủ. Sau đó, rửa hỗn hợp hai lần bằng cách khuấy với nước và khử dung môi hóa để thu được 76g sản phẩm thô của hợp chất B và hợp chất C. Đã được xác định bằng phương pháp tiêu chuẩn nội bộ với HPLC, tỷ lệ hợp chất B với hợp chất C trong sản phẩm thô là 67:8 và hiệu suất của hỗn hợp của hợp chất B và hợp chất C là 85%.

Ví dụ 3

Bổ sung lần lượt 49,3g hợp chất A (98%, 0,274 mol), 44,8g dicloropyrimidin (98,5%, 0,296 mol), và 203ml toluen vào bình ba cổ 500mL, khuấy đều ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm 0,207g (có hàm lượng 98%, 0,00213 mol) trimetylamin hydroclorua, làm mát tới 5°C bằng cách khuấy, tại điểm đó bổ sung nhỏ giọt 55g (28,87%, 0,294 mol) dung dịch natri metoxit trong metanol, điều chỉnh thời gian thêm 5h, và ủ ở 5°C trong 1h sau khi bổ sung. Bổ sung axit clohydric 2% để axit hóa hỗn hợp tới độ pH = 1 sau khi ủ. Sau đó, rửa hỗn hợp hai lần bằng cách khuấy với nước và khử dung môi hóa để thu được 78,5g sản phẩm thô của hợp chất B và hợp chất C. Đã được xác định bằng phương pháp tiêu chuẩn nội bộ với HPLC, tỷ lệ hợp chất B với hợp chất C trong sản phẩm thô là 66:13 và hiệu suất của hỗn hợp của hợp chất B và hợp chất C là 89%.

Ví dụ 4

Bổ sung lần lượt 49,3g hợp chất A (98%, 0,274 mol), 44,8g dicloropyrimidin (98,5%, 0,296 mol), và 203ml toluen vào a bình ba cổ 500mL, khuấy đều ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm 0,504g (có hàm lượng 30%, 0,00255 mol) dung dịch trimetylamin trong metanol, làm mát tới 5°C bằng cách khuấy, tại điểm đó bổ sung nhỏ giọt 55g (28,87%, 0,294 mol) dung dịch natri metoxit trong metanol, điều chỉnh thời gian thêm 5h, và ủ ở 5°C trong 1h sau khi bổ sung. Bổ sung axit clohydric 2% để axit hóa hỗn hợp tới độ pH = 1 sau khi ủ. Sau đó, rửa hỗn hợp hai lần bằng cách khuấy

với nước và khử dung môi hóa để thu được 79,6g sản phẩm thô của hợp chất B và hợp chất C. Đã được xác định bằng phương pháp tiêu chuẩn nội bộ với HPLC, tỷ lệ hợp chất B với hợp chất C trong sản phẩm thô là 70:10 và hiệu suất của hỗn hợp của hợp chất B và hợp chất C là 89%.

Ví dụ 5

Bổ sung lần lượt 49,3g hợp chất A (98%, 0,274 mol), 44,8g dicloropyrimidin (98,5%, 0,296 mol), và 203ml toluen vào bình ba cổ 500mL, khuấy đều ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm 0,42g (có hàm lượng 30%, 0,00213 mol) dung dịch trimetylamin trong metanol, làm mát tới 10°C bằng cách khuấy, tại điểm đó bổ sung nhỏ giọt 55g (28,87%, 0,294 mol) dung dịch natri metoxit trong metanol, điều chỉnh thời gian thêm 5h, và ủ ở 10°C trong 1h sau khi bổ sung. Bổ sung axit clohydric 2% để axit hóa hỗn hợp tới độ pH = 1 sau khi ủ. Sau đó, rửa hỗn hợp hai lần bằng cách khuấy với nước và khử dung môi hóa để thu được 77,2g sản phẩm thô của hợp chất B và hợp chất C. Đã được xác định bằng phương pháp tiêu chuẩn nội bộ với HPLC, tỷ lệ hợp chất B với hợp chất C trong sản phẩm thô là 66:13 và hiệu suất của hỗn hợp của hợp chất B và hợp chất C là 86%.

Ví dụ 6

Bổ sung lần lượt 49,3g hợp chất A (98%, 0,274 mol), 41,47g dicloropyrimidin (98,5%, 0,274 mol), và 203ml toluen vào bình ba cổ 500 mL, khuấy đều ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm 0,11g (có hàm lượng 30%, 0,000548 mol) dung dịch trimetylamin trong metanol, làm mát tới 5°C bằng cách khuấy, tại điểm đó bổ sung nhỏ giọt 55g (28,87%, 0,294 mol) dung dịch natri metoxit trong metanol, điều chỉnh thời gian thêm 5h, và ủ ở 10°C trong 10h sau khi bổ sung. Bổ sung axit clohydric 2% để axit hóa hỗn hợp tới độ pH = 1 sau khi ủ. Sau đó, rửa hỗn hợp hai lần bằng cách khuấy với nước và khử dung môi hóa để thu được 81,2g của sản phẩm thô của hợp chất B và hợp chất C. Đã được xác định bằng phương pháp tiêu chuẩn nội bộ với HPLC, tỷ lệ hợp chất B với hợp chất C trong sản phẩm thô là 72:12 và hiệu suất của hỗn hợp của hợp chất B và hợp chất C là 90%.

Ví dụ 7

Bổ sung lần lượt 49,3g hợp chất A (98%, 0,274 mol), 58,1g dicloropyrimidin (98,5%, 0,384 mol), và 203ml toluen vào bình ba cổ 500 mL, khuấy đều ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm 2,7g (có hàm lượng 30%, 0,0137 mol) dung dịch trimetylamin trong metanol, làm mát tới 5°C bằng cách khuấy, tại điểm đó bổ sung nhỏ giọt 55g (28,87%, 0,294 mol) dung dịch natri metoxit trong metanol, điều chỉnh thời gian thêm 5h, ủ ở 30°C trong 1h sau khi bổ sung. Bổ sung axit clohydric 2% để axit hóa hỗn hợp tới độ pH = 1 sau khi ủ. Sau đó, rửa hỗn hợp hai lần bằng cách khuấy với nước và khử dung môi hóa để thu được 82,0g sản phẩm thô của hợp chất B và hợp chất C. Đã được xác định bằng phương pháp tiêu chuẩn nội bộ với HPLC, tỷ lệ hợp chất B với hợp chất C trong sản phẩm thô là 68:13 và hiệu suất của hỗn hợp của hợp chất B và hợp chất C là 88%.

Ví dụ 8

Bổ sung lần lượt 49,3g hợp chất A (98%, 0,274 mol), 44,8g dicloropyrimidin (98,5%, 0,296 mol), và 203ml toluen vào bình ba cổ 500 mL, khuấy đều ở nhiệt độ trong phòng. Đưa 0,0137 mol khí trimetylamin vào hệ phản ứng, làm mát tới 5 °C bằng cách khuấy, tại điểm đó bổ sung nhỏ giọt 55g (28,87%, 0,294 mol) dung dịch natri metoxit trong metanol, điều chỉnh thời gian thêm 5h, và ủ ở 10°C trong 5h sau khi bổ sung. Bổ sung axit clohydric 2% để axit hóa hỗn hợp tới độ pH = 1 sau khi ủ. Sau đó, rửa hỗn hợp hai lần bằng cách khuấy với nước và khử dung môi hóa để thu được 76g sản phẩm thô của hợp chất B và hợp chất C. Đã được xác định bằng phương pháp tiêu chuẩn nội bộ với HPLC, tỷ lệ hợp chất B với hợp chất C trong sản phẩm thô là 68:14 và hiệu suất của hỗn hợp của hợp chất B và hợp chất C là 86%.

Ví dụ 9

Bổ sung lần lượt 49,3g hợp chất A (98%, 0,274 mol), 44,8g dicloropyrimidin (98,5%, 0,296 mol), và 203ml toluen vào bình ba cổ 500 mL, khuấy đều ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm 0,42g (có hàm lượng 30%, 0,00213 mol) dung dịch trimetylamin trong metanol, làm mát tới 5°C bằng cách khuấy. Bổ sung 39g metanol, và bổ sung 16,2g chất rắn natri metoxit vào bình thót cổ trong 10 phần bằng nhau

trong 5h (mỗi 30 phút bổ sung 1 phần bằng nhau), và ủ ở 5 °C trong 1h sau khi bổ sung. Bổ sung axit clohydric 2% để axit hóa hỗn hợp tới độ pH = 1 sau khi ủ. Sau đó, rửa hỗn hợp hai lần bằng cách khuấy với nước và khử dung môi hóa để thu được 80g sản phẩm thô của hợp chất B và hợp chất C. Đã được xác định bằng phương pháp tiêu chuẩn nội bộ với HPLC, tỷ lệ hợp chất B với hợp chất C trong sản phẩm thô là 70:10 và hiệu suất của hỗn hợp của hợp chất B và hợp chất C là 90%.

Ví dụ 10

Dựa vào 10000g của nước thải đã axit hóa thu được trong ví dụ 1 chứa 14g trimetylamin, bổ sung 450g natri hydroxit (32%) ở dạng lỏng để điều chỉnh độ pH tới 11. Tăng nhiệt độ của nước thải tới 60°C và sau đó tạo bong bóng nước thải bằng cách đưa vào một ít nitơ. Làm khô khí cuối cùng thông qua tháp làm khô với natri hydroxit và sau đó hấp thụ thông qua tháp hấp thụ ba giai đoạn với 75g metanol để thu được 88,7g dung dịch metanol chứa trimetylamin, trong đó hàm lượng trimetylamin là 15% và tỷ lệ tái chế của trimetylamin là 95%.

Bổ sung lần lượt 49,3g hợp chất A (98%, 0,274 mol), 44,8g dicloropyrimidin (98,5%, 0,296 mol), và 203ml toluen vào bình ba cổ 500 mL, khuấy đều ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 0,84g (có hàm lượng 15%, 0,00213 mol) dung dịch trimetylamin đã tái chế trong metanol đã thu được ở trên, làm mát tới 5°C bằng cách khuấy, tại điểm đó bổ sung nhỏ giọt 55g (28,87%, 0,294 mol) dung dịch natri metoxit trong metanol, điều chỉnh thời gian thêm 5h, và ủ ở 5°C trong 1h sau khi bổ sung. Bổ sung axit clohydric 2% để axit hóa hỗn hợp tới độ pH = 1 sau khi ủ. Sau đó, rửa hỗn hợp hai lần bằng cách khuấy với nước và khử dung môi hóa để thu được 78,9g sản phẩm thô của hợp chất B và hợp chất C. Đã được xác định bằng phương pháp tiêu chuẩn nội bộ bằng HPLC, tỷ lệ hợp chất B với hợp chất C trong sản phẩm thô là 70:10 và hiệu suất của hỗn hợp của hợp chất B và hợp chất C là 89%, thể hiện rằng hiệu quả xúc tác và hiệu suất sản phẩm tốt có thể đạt được bằng cách sử dụng chất xúc tác trimetylamin đã tái chế.

Các ví dụ so sánh 1 đến 6

Chất xúc tác được sử dụng và tỷ lệ mol của chất xúc tác đối với hợp chất A được

thể hiện trong Bảng 1 sau, các điều kiện khác trong quy trình điều chế giống với ví dụ 1. Hiệu suất của sản phẩm thu được được thể hiện trong bảng 1 sau.

Bảng 1

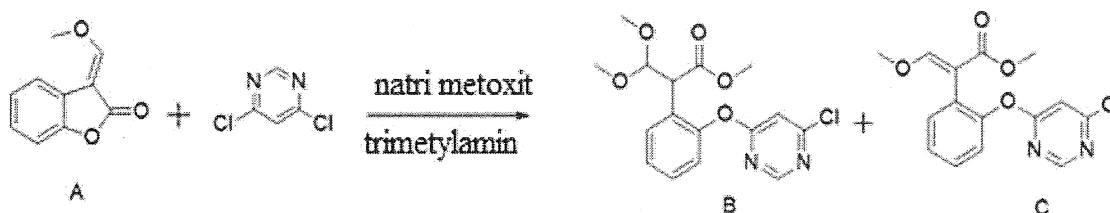
	Tên chất xúc tác	Tỷ lệ chất xúc tác với hợp chất A	Hiệu suất của hỗn hợp của hợp chất B và hợp chất C (%)
Ví dụ so sánh 1	N,N,N,N-tetrametyletylen diamin	0,00777:1	70%
Ví dụ so sánh 2	N,N-dimetylpiperazin	0,00777:1	65%
Ví dụ so sánh 3	N,N-dimetylpyridin	0,00777:1	20%
Ví dụ so sánh 4	N,N-dimetylisopropylamin	0,00777:1	30%
Ví dụ so sánh 5	diazabixyclo	0,00777:1	20%
Ví dụ so sánh 6	trietylamin	0,00777:1	25%

Có thể thấy từ bảng 1 rằng hiệu suất của hỗn hợp của hợp chất B và hợp chất C được giảm đáng kể khi thay thế chất xúc tác trimetylamin bằng chất cơ bản tương tự như trietylamin, diazabixyclo, N,N-dimetylisopropylamin, N,N-dimetylpyridin, N,N-dimetylpiperazin và N,N,N,N-tetrametyletylen diamin trong điều kiện giống nhau. Do đó, chất xúc tác trimetylamin là đặc hiệu cho phản ứng của sáng chế và không thể thay thế được bằng chất cơ bản tương tự khác.

Các phương pháp chi tiết của sáng chế được minh họa bằng các ví dụ được mô tả ở trên trong sáng chế này. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các phương pháp chi tiết đã mô tả ở trên, tức là không có nghĩa sáng chế phải nhờ vào phương pháp chi tiết được mô tả ở trên để thực hiện được. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này nên hiểu rằng bất kỳ cải biến nào đối với sáng chế, các phương án tương đương về mỗi vật liệu thô của sáng chế, sự bổ sung của thành phần phụ, sự lựa chọn phương pháp đặc thù và tương tự đều nằm trong phạm vi bảo hộ và phạm vi bộc lộ của sáng chế.

Yêu cầu bảo hộ

1. Phương pháp điều chế chất trung gian của azoxystrobin, trong đó phương pháp điều chế bao gồm bước cho hợp chất A và dicloropyrimidin phản ứng khi có mặt chất xúc tác trimetylamin bổ sung dung dịch natri metoxit trong metanol hoặc bổ sung natri metoxit và metanol riêng rẽ để tạo ra hỗn hợp chất trung gian của azoxystrobin là hợp chất B và hợp chất C, với phương trình phản ứng như sau:



2. Phương pháp điều chế theo điểm 1, trong đó chất xúc tác trimetylamin là trimetylamin, dung dịch trimetylamin, hoặc muối trimetylamin.
3. Phương pháp điều chế theo điểm 2, trong đó dung dịch trimetylamin là dung dịch bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm dung dịch trimetylamin trong nước, dung dịch trimetylamin trong metanol, dung dịch trimetylamin trong etanol, dung dịch trimetylamin trong isopropanol, dung dịch trimetylamin trong toluen và dung dịch trimetylamin trong xylen, hoặc kết hợp ít nhất hai dung dịch được chọn từ đó.
4. Phương pháp điều chế theo điểm 2, trong đó muối trimetylamin là muối bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm trimetylamin hydroclorua, trimetylamin sulfat và trimetylamin metansulfonat, hoặc kết hợp ít nhất hai muối được chọn từ đó.
5. Phương pháp điều chế theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó tỷ lệ mol của hợp chất A với chất xúc tác trimetylamin là 1:(0,002-0,05).
6. Phương pháp điều chế theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó tỷ lệ mol của hợp chất A với dicloropyrimidin là 1:(1-1,4).
7. Phương pháp điều chế theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ từ -20°C đến 30°C.
8. Phương pháp điều chế theo điểm 7, trong đó phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ từ

0°C đến 30°C.

9. Phương pháp điều chế theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó phản ứng được tiến hành trong 8- 10h.

10. Phương pháp điều chế theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó phương pháp điều chế bao gồm cho hợp chất A và dicloropyrimidin phản ứng khi có mặt chất xúc tác trimetylamin bổ sung dung dịch natri metoxit trong metanol hoặc bổ sung natri metoxit và metanol riêng rẽ ở nhiệt độ từ -20°C đến 30°C để tạo ra hỗn hợp chất trung gian của azoxystrobin là hợp chất B và hợp chất C, trong đó tỷ lệ mol của hợp chất A với chất xúc tác trimetylamin là 1:(0,002-0,05) và tỷ lệ mol của hợp chất A với dicloropyrimidin 1:(1-1,4).