



(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)



1-0032362

(51)⁸ C07D 239/52

(13) B

(21) 1-2018-04753

(22) 25/10/2018

(30) 201711049391.6 31/10/2017 CN

(45) 25/06/2022 411

(43) 27/05/2019 374A

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

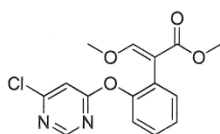
Fourth Huanghai Road, Yangkou Chemical Industrial Park, Rudong County, Nantong City, Jiangsu Province 226407, P.R. China

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

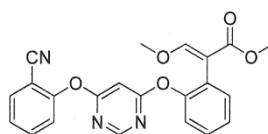
(74) Công ty TNHH Trường Xuân (AGELESS CO.,LTD.)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ AZOXYSTROBIN

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế azoxystrobin, mà được thực hiện bằng cách cho 2-xyanophenol hoặc muối của nó phản ứng với hợp chất có công thức I dưới sự xúc tác của chất xúc tác trimetylamin để thu được azoxystrobin có công thức II, mà hiệu suất sản phẩm azoxystrobin đạt tới 98% hoặc hơn, hiệu suất sản phẩm phân tách được đạt tới 95% hoặc hơn và quy trình hậu xử lý đơn giản. Chất xúc tác trimetylamin có thể được tái chế và tái sử dụng trong tổng hợp sản phẩm azoxystrobin đích, mà không chỉ giảm chi phí mà còn giảm nitơ và COD tổng số trong nước thải. Ưu điểm liên quan đến chi phí và bảo vệ môi trường của phương pháp theo sáng chế đáng kể và do đó phương pháp này thích hợp để sản xuất công nghiệp.



công thức I



công thức II

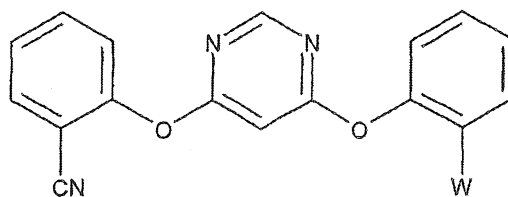
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

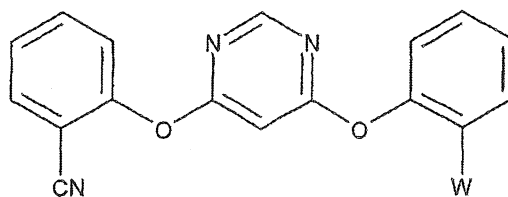
Sáng chế đề cập đến lĩnh vực tổng hợp hữu cơ và phương pháp điều chế azoxystrobin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Azoxystrobin là thuốc diệt nấm ngấm vào cây, mới, có hiệu quả cao, phổ rộng, mà có thể sử dụng được để phun lên thân cây và lá, và xử lý hạt cũng như xử lý đất. Tuy nhiên, tồn tại vấn đề trong việc tổng hợp azoxystrobin bao gồm, ví dụ, không thể tái chế chất xúc tác, chi phí cao, khó khăn trong quy trình hậu xử lý và hiệu suất thấp, mà ảnh hưởng đến việc ứng dụng azoxystrobin.

Tài liệu CN101163682 đã bộc lộ phương pháp điều chế azoxystrobin bằng cách cho 2-xyanophenol phản ứng với hợp chất có công thức (I) dưới sự xúc tác DABCO. Lượng DABCO được sử dụng trong phương pháp này là 0,1-2% mol so với hợp chất có công thức



(I) và hợp chất có công thức (I) có cấu trúc , trong đó w là nhóm methyl (E)-2-(3-metoxi) acrylat, tức là $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$, hoặc nhóm methyl 2-(3,3-dimetoxi) propionat, tức là $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$, hoặc hỗn hợp của hai nhóm này. Trong phương pháp này, hiệu suất phản ứng có thể đạt 98,7% với chất xúc tác DABCO trong dung môi aprotic phân cực DMF có điểm sôi cao (150 °C). Trong quy trình hậu xử lý, DMF được loại bỏ trước tiên bằng cách chưng cất chân không và sau đó bổ sung toluen và nước và khuấy đến khi phân tầng, để tạo ra dung dịch toluen chứa azoxystrobin. Hầu hết chất xúc tác thành nước thải do độ hòa tan của DABCO trong nước tốt và chất xúc tác DABCO không thể tái chế do điểm sôi cao (174 °C), dẫn đến tăng chi phí và nitơ tổng và COD trong nước thải cao, điều này gây khó khăn cho quy trình. Trong quy trình hậu xử lý của phương pháp này, cần phải thực hiện chưng cất chân không ở nhiệt độ cao (để loại bỏ DMF ở 100 °C), điều này làm tăng độ khó khăn trong vận hành nhà xưởng, cũng như cần sự bổ sung toluene và nước sau đó, điều này làm cho việc vận hành trở lên cồng kềnh.

Ngoài ra, EP0794177 bộc lộ phương pháp tổng hợp pyrimidin được thế ở vị trí 4, 6 bất

đối xứng bằng cách cho hợp chất cloropyrimidin được thể phản ứng với trimetylamin để tạo ra muối amoniac bậc bốn được halogen hóa bằng pyrimidin được thể, trong đó lượng trimetylamin gấp 3 lần lượng cloropyrimidin được thể. Muối amoniac bậc bốn được halogen hóa bằng pyrimidin được thể được phân tách và xử lý cho phản ứng với hợp chất phenol trong dung môi hữu cơ để điều chế hợp chất pyrimidin được thể ở vị trí 4, 6 bất đối xứng. Lượng trimetylamin được sử dụng trong phương pháp này lớn; và muối amoniac bậc bốn cần được phân tách, và hiệu suất phân tách thấp, chỉ khoảng 80%; ngoài ra, cần hai bước để thu được hợp chất pyrimidin được thể ở vị trí 4, 6, điều này làm cho việc vận hành trong công nghiệp trở lên công kênh.

Các công nghệ liên quan được biết đến từ tài liệu WO 2008/043977A1.

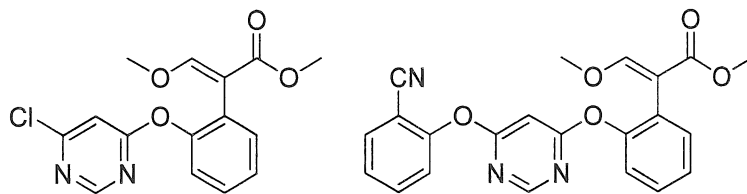
Do đó, phương pháp của sáng chế để điều chế azoxystrobin được mong đợi trong lĩnh vực này là trong phương pháp này chất xúc tác có thể được tái chế, nitơ và COD tổng số trong nước thải giảm, và đạt được “quy trình tổng hợp một bình phản ứng”, và phương pháp thuận tiện để vận hành công nghiệp, có ưu điểm bảo vệ môi trường và hiệu suất cao.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Về khía cạnh nhược điểm của các giải pháp kỹ thuật đã có, mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế azoxystrobin, mà khắc phục các vấn đề trong giải pháp kỹ thuật đã có bao gồm không có khả năng tái chế chất xúc tác, chi phí cao, khó khăn trong tái chế, và quy trình công kênh. Việc chất xúc tác được tái chế dễ dàng, hiệu suất sản phẩm cao, và “quy trình tổng hợp một bình” đạt được trong sơ đồ kỹ thuật của sáng chế, và thuận tiện trong việc ứng dụng công nghiệp.

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

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế azoxystrobin, bao gồm bước: cho 2-xyanophenol hoặc muối của nó phản ứng với hợp chất có công thức I dưới sự xúc tác của chất xúc tác trimetylamin để thu được azoxystrobin có công thức II:



công thức I

công thức II

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Theo sáng chế, chất xúc tác trimetylamin có thể được tái chế. Ngạc nhiên nhất là, chất xúc tác trimetylamin (điểm sôi là 2,9 °C) có thể được tái chế bằng kỹ thuật tái chế hấp thụ nhiều giai đoạn bằng amoniac hoặc khí amin mà đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Nước thải được phân tách trong tổng hợp azoxystrobin được thu và xử lý để hút chất không, chưng cất đồng sôi hoặc lọc sạch bằng khí trơ như nitơ để tạo ra hỗn hợp khí. Hỗn hợp khí là đối tượng của hấp thụ nhiều giai đoạn bằng nước, dung dịch axit clohydric trong nước, metanol hoặc etanol để thu được dung dịch trimetylamin trong nước, metanol hoặc etanol với nồng độ lên tới 10-30%. Do đó, trimetylamin có thể được tái chế với tỷ lệ tái chế 90% hoặc hơn, mà đáp ứng sự tổng hợp sản phẩm azoxystrobin, giảm nhiều nitơ và COD tổng số trong nước, và giảm áp lực bảo vệ môi trường.

Chi phí được giảm trong sáng chế bằng cách xúc tác phản ứng bằng chất xúc tác trimetylamin. Ví dụ, lượng chất xúc tác DABCO, mà được sử dụng trong tổng hợp azoxystrobin trong lĩnh vực này, là 0,1-2%. Tuy nhiên, giá DABCO cao, và giá của sản phẩm công nghiệp có nồng độ 100% lên tới 60.000-70.000 nhân dân tệ/tấn (giá trên thị trường vào tháng 10/2017), trong khi đó giá của trimetylamin có nồng độ 100%, là chất hóa học được sử dụng chung là 8.000 đến 9.000 nhân dân tệ/tấn (giá trên thị trường vào tháng 10/2017). Lượng trimetylamin được sử dụng trong sáng chế trong phạm vi của chất xúc tác (đó là, 0,5-15%mol của vật liệu thô). Mặc dù lượng trimetylamin được sử dụng cao hơn so với DABCO, trọng lượng phân tử của trimetylamin (trọng lượng phân tử là 59,11) nhỏ hơn so với trọng lượng phân tử của DABCO (trọng lượng phân tử là 112,17), kết quả là lượng thực tế trimetylamin được sử dụng chỉ gấp 3-4 lần DABCO. Do đó, chi phí chất xúc tác trimetylamin ít hơn 50% chất xúc tác DABCO cần trong tổng hợp một tấn sản phẩm azoxystrobin. Ngoài ra, trong sáng chế tỷ lệ tái chế trimetylamin có thể đạt 90% hoặc hơn. Chi phí chất xúc tác của sáng chế giảm đáng kể so với các giải pháp hiện có.

Theo sáng chế, chất xúc tác trimetylamin được tái chế có thể tái sử dụng được trong tổng hợp sản phẩm azoxystrobin đích, mà không chỉ giảm chi phí mà còn giảm cả lượng nitơ amoniac và hàm lượng COD trong nước thải, và duy trì hiệu quả xúc tác tốt, tạo ra sản phẩm azoxystrobin có hiệu suất cao.

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

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế azoxystrobin, mà được thực hiện bằng cách sử dụng chất xúc tác trimetylamin để xúc tác, làm cho 2-xyanophenol hoặc muối của nó phản ứng được với hợp chất có công thức I để thu được azoxystrobin và cho phép đạt được hiệu suất phản ứng của sản phẩm azoxystrobin tới 98% hoặc hơn và quy trình hậu xử lý đơn giản. Chất xúc tác trimetylamin có thể được tái chế để tái sử dụng trong tổng hợp sản phẩm azoxystrobin đích, mà không chỉ giảm chi phí mà còn giảm nitơ amoniac và hàm lượng COD trong nước thải. Ưu điểm về chi phí và bảo vệ môi trường trong phương pháp theo sáng chế là đáng kể và do đó phương pháp thích hợp để 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.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế azoxystrobin, mà được tiến hành bằng cách sử dụng chất xúc tác trimetylamin để xúc tác, cho phép 2-xyanophenol hoặc muối của nó phản ứng được với hợp chất có công thức I để thu được azoxystrobin và cho phép hiệu suất sản phẩm azoxystrobin đạt tới 98% hoặc hơn và quy trình hậu xử lý trở nên đơn giản. Chất xúc tác trimetylamin có thể được tái chế và tái sử dụng trong tổng hợp sản phẩm đích azoxystrobin, mà không chỉ làm giảm chi phí mà còn làm giảm nitơ và COD tổng số trong nước thải. Ưu điểm về chi phí và bảo vệ môi trường trong phương pháp theo sáng chế là đáng kể và do đó phương pháp này thích hợp trong sản xuất công nghiệp.

Tốt hơn là, chất xúc tác trimetylamin là trimetylamin, dung dịch trimetylamin, hoặc muối của trimetylamin. Điều này là, trong sáng chế, trimetylamin có thể là trimetylamin tinh khiết (tức là, trimetylamin ở dạng khí khi ở nhiệt độ và áp suất thường), và cũng có thể là dung dịch trimetylamin hoặc muối tạo ra từ trimetylamin.

Tốt hơn là, dung dịch trimetylamin là một dung dịch bất kỳ 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 toluen và dung dịch trimetylamin trong xylen, hoặc kết hợp ít nhất hai dung dịch được chọn từ đó.

Theo sáng chế, nồng độ của dung dịch trimetylamin được sử dụng là 10-60%, ví dụ, 10%, 12%, 15%, 18%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% hoặc 60%, tốt hơn là 20-33%. Dung dịch trimetylamin là sản phẩm có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp bằng xử lý khí trimetylamin.

Tốt hơn là, muối của trimetylamin là một muối bất kỳ trong số các muối được chọn từ nhóm bao gồm trimetylamin hydroclorua, trimetylamin sulfat và trimetylamin metansulfonat, hoặc kết hợp ít nhất hai muối được chọn từ đó, và có thể cũng là dung dịch trimetylamin hydroclorua trong nước. Trong đó, hàm lượng trimetylamin hydroclorua là 98%, mà là sản phẩm công nghiệp có sẵn trên thị trường hoặc được đặt hàng, nồng độ của dung dịch trimetylamin hydroclorua trong nước là 15% hoặc hơn.

Phản ứng được tiến hành trong dung môi trơ không phân cực; tốt hơn là, dung môi trơ không phân cực là toluen, xylen hoặc butyl axetat, tốt hơn là toluen.

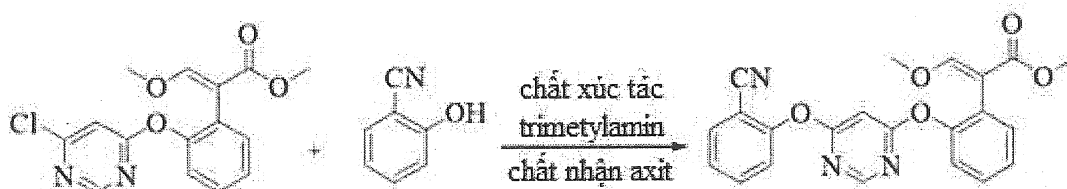
Phản ứng của sáng chế được thực hiện dưới sự xúc tác trimetylamin và trong dung môi trơ không phân cực. Khi hoàn thành phản ứng, bổ sung nước trực tiếp. Phân tách các lớp để thu được pha hữu cơ chứa azoxystrobin, và hiệu suất phản ứng được đo có thể đạt 98% hoặc hơn. Sản phẩm azoxystrobin thô thu được bằng khử solvat hóa, sau đó bổ sung metanol và nước vào để kết tinh tạo ra sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 95% hoặc hơn và hàm lượng sản phẩm 98% hoặc hơn.

Ngạc nhiên là, dung môi được sử dụng trong phản ứng và dung môi được sử dụng trong quy trình hậu xử lý của sáng chế có thể được chọn là dung môi giống nhau mà bỏ qua quy trình khử solvat hóa trong điều kiện chân không cao, tiết kiệm thiết bị và thời gian vận hành, thuận tiện cho ứng dụng sản xuất và cải thiện hiệu quả sản xuất mà không ảnh hưởng đến hiệu suất.

Theo sáng chế, muối của 2-xyanophenol là kali 2-xyanophenoxit, và cả 2-xyanophenol và kali 2-xyanophenoxit có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường.

Theo sáng chế, phản ứng nên được thực hiện khi có mặt chất nhận axit, và chất nhận axit thích hợp là kali cacbonat và/hoặc natri carbonat. Chất nhận axit có mặt sao cho chất xúc tác trimetylamin không phản ứng với axit clohydric và duy trì trạng thái tự do, duy trì hoạt tính xúc tác đến khi hoàn thành phản ứng.

Theo sáng chế, phản ứng có phương trình sau:



Theo sáng chế, tên hóa học của hợp chất có công thức I có thể là methyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat.

Theo sáng chế, lượng chất xúc tác trimetylamin là 0,5-15 %mol của, ví dụ, 0,5 %mol của, 0,6 %mol của, 0,8 %mol của, 1 %mol của, 3 %mol của, 5 %mol của, 7 mol %, 9 %mol của, 10 %mol của, 12 %mol của hoặc 15 %mol của của hợp chất có công thức I.

Tốt hơn là, tỷ lệ mol của 2-xyanophenol hoặc muối của nó với hợp chất có công thức I là (1-1,5):1, ví dụ, 1:1, 1,1:1, 1,2:1, 1,3:1, 1,4:1 hoặc 1,5:1, v.v., tốt hơn là (1-1,2):1.

Tốt hơn là, tỷ lệ mol của chất nhận axit với hợp chất có công thức I là (0,6-2):1, ví dụ, 0,6:1, 0,7:1, 0,8:1, 0,9:1, 1:1, 1,2:1, 1,4:1, 1,6:1, 1,8:1 hoặc 2:1, v.v., tốt hơn là (0,7-1):1.

Tốt hơn là, phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ 50-120 °C, ví dụ, 50 °C, 60 °C, 70 °C, 80 °C, 90 °C, 100 °C, 110 °C hoặc 120 °C, v.v.

Tốt hơn là, phản ứng được tiến hành trong 5-20 h, ví dụ, 5 h, 8 h, 10 h, 12 h, 14 h, 16 h, 18 h hoặc 20 h.

Là giải pháp kỹ thuật được ưu tiên của sáng chế, phương pháp điều chế azoxystrobin đặc biệt bao gồm các bước:

cho 2-xyanophenol hoặc muối của nó phản ứng với hợp chất có công thức I trong dung môi trơ không phân cực ở 50-120 °C dưới sự xúc tác của chất xúc tác trimetylamin để thu được azoxystrobin có công thức II, trong đó tỷ lệ mol của 2-xyanophenol hoặc muối của nó với hợp chất có công thức I là (1-1,5):1, tỷ lệ mol của chất nhận axit với hợp chất có công

thức I là (0,6-2):1, và lượng chất xúc tác trimetylamin là 0,5-15 %mol của của hợp chất có công thức I;

bổ sung trực tiếp nước để rửa, khử dung môi hóa để thu được sản phẩm thô và sau đó kết tinh hóa dung môi để tạo ra sản phẩm azoxystrobin trong suốt quy trình hậu xử lý.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Hàm lượng của vật liệu thô và sản phẩm được thể hiện bằng tỷ lệ phần trăm khối lượng trong các ví dụ sau và các từ viết tắt của vật liệu thô trong đó để chỉ các tên hóa học sau:

DBU: 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en

DMAP: 4-dimetylaminopyridin.

Ví dụ 1

Trong ví dụ này, dung dịch trimetylamin trong nước với lượng methyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat 8 %mol được sử dụng làm chất xúc tác để tổng hợp azoxystrobin. Phương pháp điều chế cụ thể là:

150 g toluen, 80,99 g (0,25 mol, 99%) methyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat, 33,09 g (0,275 mol, 99%) 2-xyanophenol, 27,88 g (0,2 mol, 99%) kali cacbonat và 3,58 g (0,02 mol, có nồng độ 33%) dung dịch trimetylamin trong nước được bổ sung lần lượt vào bình phản ứng 500 mL, được khuấy, gia nhiệt lên tới 80 °C và được ủ trong 8 h. Khi hoàn thành phản ứng, bổ sung 100g nước. Phân tách các lớp để thu được 253,59 g dung dịch toluen của azoxystrobin, với hàm lượng 40,21% (w/w), là 98,9% giá trị theo lý thuyết.

Dung dịch toluen của azoxystrobin được mô tả ở trên được chưng cất dưới áp suất giảm. Dừng chưng cất khi nhiệt độ trong bình phản ứng là 110 °C, và sau đó giảm nhiệt độ tới 70 °C. Bổ sung 70g metanol và 5 g nước và khuấy. Giữ nhiệt độ ở 70-80 °C trong 1 h, và sau đó giảm từ từ tới 0-5 °C, giữ trong 2 h. Lọc hỗn hợp, rửa hai lần bằng metanol lạnh (10 g × 2) và làm khô để thu được 98,72 g azoxystrobin là chất rắn màu trắng với hàm lượng 98,21% và hiệu suất 96,14%.

Sản phẩm thu được được mô tả đặc điểm bằng NMR, cấu trúc được mô tả đặc điểm

như sau: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3,61 (s, 3H, OCH_3), δ 3,77 (s, 3H, OCH_3), δ 6,44 (s, 1H, Py-H), δ 7,24-7,45 (m, 6H, Ar-H), δ 7,51 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), δ 7,67-7,74 (m, 2H, Ar-H), 8,42 (s, 1H, Py-H).

Ví dụ 2

Trong ví dụ này, dung dịch trimetylamin trong nước với lượng 15 %mol của methyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat được sử dụng làm chất xúc tác để tổng hợp azoxystrobin. Phương pháp điều chế cụ thể là:

150 g toluen, 80,99 g (0,25 mol, 99%) methyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat, 33,09 g (0,275 mol, 99%) 2-xyanophenol, 27,88 g (0,2 mol, 99%) kali cacbonat và 8,96 g (0,0375 mol, có nồng độ 33%) dung dịch trimetylamin trong nước được lần lượt bổ sung vào bình phản ứng 500 mL, được khuấy, gia nhiệt lên tới $80\text{ }^\circ\text{C}$ và được ủ trong 4 h. Khi hoàn thành phản ứng, bổ sung 100g nước. Phân tách các lớp để thu được 247,34 g dung dịch toluen của azoxystrobin, với hàm lượng 41,21% (w/w), là 98,94% giá trị theo lý thuyết.

Quy trình hậu xử lý được thực hiện như ví dụ 1 để tạo ra 98,92g azoxystrobin với hàm lượng 98,43% và hiệu suất 96,55%.

Ví dụ 3

Trong ví dụ này, dung dịch trimetylamin trong nước với lượng methyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat 8 %mol được sử dụng làm chất xúc tác và kali 2-xyanophenoxit được sử dụng làm nguyên liệu thô để tổng hợp azoxystrobin. Phương pháp điều chế cụ thể là:

150 g toluen, 80,99 g (0,25 mol, 99%) methyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat, 43,67 g (0,275 mol, 99%) kali 2-xyanophenoxit, 8,63 g (0,025 mol, có nồng độ 40%) kali cacbonat solution trong nước và 3,58 g (0,02 mol, có nồng độ 33%) dung dịch trimetylamin trong nước được lần lượt bổ sung vào bình phản ứng 500 mL, được khuấy, gia nhiệt lên tới $80\text{ }^\circ\text{C}$ và được ủ trong 10 h. Khi hoàn thành phản ứng, bổ sung 100g nước. Phân tách các lớp để thu được 247,16 g dung dịch toluen của azoxystrobin, với hàm lượng 41,24% (w/w), mà là 98,94% giá trị theo lý thuyết.

Quy trình hậu xử lý được thực hiện như ví dụ 1 để tạo ra 98,68g azoxystrobin với hàm lượng 98,23% và hiệu suất 96,12%.

Ví dụ 4

Trong ví dụ này, dung dịch trimetylamin trong metanol với lượng methyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat 8 %mol được sử dụng làm chất xúc tác để tổng hợp azoxystrobin. Phương pháp điều chế cụ thể là:

150 g toluen, 80,99 g (0,25 mol, 99%) methyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat, 33,09 g (0,275 mol, 99%) 2-xyanophenol, 27,88 g (0,2 mol, 99%) kali cacbonat và 3,58 g (0,02 mol, có nồng độ 33%) dung dịch trimetylamin trong metanol được lần lượt bổ sung vào bình phản ứng 500 mL, được khuấy, gia nhiệt lên tới 80 °C và được ủ trong 8 h. Khi hoàn thành phản ứng, bổ sung 100g nước. Phân tách các lớp để thu được 249,90 g dung dịch toluen của azoxystrobin, với hàm lượng 40,97% (w/w), mà là 98,5% giá trị theo lý thuyết.

Quy trình hậu xử lý được thực hiện như ví dụ 1 để tạo ra 98,49g azoxystrobin với hàm lượng 98,16% và hiệu suất 95,87%.

Ví dụ 5

Trong ví dụ này, trimetylamin hydroclorua với lượng methyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat 8 %mol được sử dụng làm chất xúc tác để tổng hợp azoxystrobin. Phương pháp điều chế cụ thể là:

150 g toluen, 80,99 g (0,25 mol, 99%) methyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat, 33,09 g (0,275 mol, 99%) 2-xyanophenol, 27,88 g (0,2 mol, 99%) kali cacbonat và 1,95 g (0,02 mol, có hàm lượng 98%) trimetylamin hydroclorua được lần lượt bổ sung vào bình phản ứng 500 mL, được khuấy, gia nhiệt lên tới 80 °C và được ủ trong 8 h. Khi hoàn thành phản ứng, bổ sung 100g nước. Phân tách các lớp để thu được 250,61 g dung dịch toluen của azoxystrobin, với hàm lượng 41,02% (w/w), mà là 98,10% giá trị theo lý thuyết.

Quy trình hậu xử lý được thực hiện như ví dụ 1 để tạo ra 97,90g azoxystrobin với hàm lượng 98,25% và hiệu suất 95,38%.

Ví dụ 6

Trong ví dụ này, dung dịch trimetylamin trong nước với lượng 0,5 %mol của methyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat được sử dụng làm chất xúc tác để tổng hợp azoxystrobin. Phương pháp điều chế cụ thể là:

150 g toluen, 80,99 g (0,25 mol, 99%) methyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat, 33,09 g (0,275 mol, 99%) 2-xyanophenol, 27,88 g (0,2 mol, 99%) kali cacbonat và 0,22 g (0,00125 mol, có nồng độ 33%) dung dịch trimetylamin trong nước được lần lượt bổ sung vào bình phản ứng 500 mL, được khuấy, gia nhiệt lên tới 80 °C và được ủ trong 18 h. Khi hoàn thành phản ứng, bổ sung 100g nước. Phân tách các lớp để thu được 252,74 g dung dịch toluen của azoxystrobin, với hàm lượng 41,87% (w/w), mà là 95,30% của giá trị theo lý thuyết.

Quy trình hậu xử lý được thực hiện như ví dụ 1 để tạo ra 95,13g azoxystrobin với hàm lượng 98,11% và hiệu suất 92,55%.

Ví dụ 7

Trong ví dụ này, dung dịch trimetylamin trong nước với lượng 0,5 %mol của methyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy] phenyl]-3-metoxycacrylat được sử dụng làm chất xúc tác để tổng hợp azoxystrobin. Phương pháp điều chế cụ thể là:

150 g toluen, 80,99 g (0,25 mol, 99%) methyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat, 45,12g (0,375 mol, 99%) 2-xyanophenol, 20,91 g (0,15 mol, 99%) kali cacbonat và 0,22 g (0,00125 mol, có nồng độ 33%) dung dịch trimetylamin trong nước được lần lượt bổ sung vào bình phản ứng 500 mL, được khuấy, gia nhiệt lên tới 50 °C và được ủ trong 20 h. Khi hoàn thành phản ứng, bổ sung 100g nước. Phân tách các lớp để thu được 261,07 g dung dịch toluen của azoxystrobin, với hàm lượng 40,1% (w/w), 96,33% giá trị theo lý thuyết.

Quy trình hậu xử lý được thực hiện như ví dụ 1 để tạo ra 97,2g azoxystrobin với hàm lượng 98,1% và hiệu suất 94,55%.

Ví dụ 8

Trong ví dụ này, dung dịch trimetylamin trong metanol với lượng 8 %mol của methyl

(E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy] phenyl]-3-metoxycacrylat được sử dụng làm chất xúc tác để tổng hợp azoxystrobin. Phương pháp điều chế cụ thể là:

150 g toluen, 80,99 g (0,25 mol, 99%) methyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat, 30,08 g (0,25 mol, 99%) 2-xyanophenol, 34,85 g (0,25 mol, 99%) kali cacbonat và 3,58 g (0,02 mol, có nồng độ 33%) dung dịch trimetylamin trong metanol được lần lượt bổ sung vào bình phản ứng 500 mL, được khuấy, gia nhiệt lên tới 120 °C và được ủ trong 5 h. Khi hoàn thành phản ứng, bổ sung 100g nước. Phân tách các lớp để thu được 252,29 g dung dịch toluen của azoxystrobin, với hàm lượng 40,83% (w/w), mà là 97,9% giá trị theo lý thuyết.

Quy trình hậu xử lý được thực hiện như ví dụ 1 để tạo ra 97,45g azoxystrobin với hàm lượng 98,2% và hiệu suất 94,89%.

Ví dụ 9

Trong ví dụ này, dung dịch trimetylamin trong metanol với lượng methyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat 8 %mol được sử dụng làm chất xúc tác để tổng hợp azoxystrobin. Phương pháp điều chế cụ thể là:

150 g toluen, 80,99 g (0,25 mol, 99%) methyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat, 39,11 g (0,325 mol, 99%) 2-xyanophenol, 69,7 g (0,5 mol, 99%) kali cacbonat và 3,58 g (0,02 mol, có nồng độ 33%) dung dịch trimetylamin trong metanol được lần lượt bổ sung vào bình phản ứng 500 mL, được khuấy, gia nhiệt lên tới 100 °C và được ủ trong 12 h. Khi hoàn thành phản ứng, bổ sung 100g nước. Phân tách các lớp để thu được 244,19 g dung dịch toluen của azoxystrobin, với hàm lượng 41,8% (w/w), mà là 98,8% giá trị theo lý thuyết.

Quy trình hậu xử lý được thực hiện như ví dụ 1 để tạo ra 98,31g azoxystrobin với hàm lượng 98,23% và hiệu suất 95,76%.

Ví dụ so sánh 1

Azoxystrobin được tổng hợp khi không có mặt chất xúc tác bất kỳ trong ví dụ này. Phương pháp điều chế cụ thể như sau:

150 g toluen, 80,99 g (0,25 mol, 99%) methyl

(E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat, 33,09 g (0,275 mol, 99%) 2-xyanophenol và 27,88 g (0,2 mol, 99%) kali cacbonat được lần lượt bổ sung vào bình phản ứng 500 mL, được khuấy, gia nhiệt lên tới 80 °C và được ủ trong 8 h. Phản ứng được theo dõi và phát hiện, thể hiện rằng tỷ lệ chuyển hóa của vật liệu thô (metyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat) đã chỉ khoảng 10%. Bổ sung 100g nước. Phân tách các lớp để thu được 245,38 g dung dịch toluen của azoxystrobin. Hàm lượng được đo là 3,32% (w/w), mà là 8,08% giá trị theo lý thuyết. Không có quy trình kết tinh được thực hiện do hàm lượng thấp.

Có thể thấy từ ví dụ 1 đến 9 là có thể đạt được hiệu suất tốt bằng cách sử dụng dung dịch trimetylamin trong nước và trong metanol và trimetylamin hydroclorua. Hiệu suất của dung dịch toluen thu được bằng phản ứng có thể đạt khoảng 95%, thậm chí nếu lượng chất xúc tác đã giảm đến 0,5 %mol. Hiệu quả xúc tác của trimetylamin là đáng kể. Một ít sản phẩm được tạo ra với hiệu suất thấp hơn 10% giá trị theo lý thuyết trong ví dụ so sánh 1, có điều kiện phản ứng như ví dụ 5 ngoại trừ là ví dụ so sánh 1 được thực hiện không có mặt chất xúc tác trimetylamin.

Các ví dụ 1, 4 và 5 và ví dụ so sánh 2 đến 7

Chất xúc tác được sử dụng, tỷ lệ mol của chất xúc tác cho chất phản ứng (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxyprenoat và nhiệt độ của phản ứng trong các ví dụ 1, 4 và 5 và ví dụ so sánh 2 đến 7 đã được thể hiện trong bảng 1 sau. Các điều kiện khác trong suốt quy trình điều chế giống với ví dụ 1. Hiệu suất của dung dịch toluen của azoxystrobin thu được được thể hiện trong bảng 1 sau.

Bảng 1

	Tên chất xúc tác	Lượng chất xúc tác (mol %)	Nhiệt độ của phản ứng (°C)	Hiệu suất dung dịch toluen của azoxystrobin (%)
Ví dụ so sánh 2	N,N,N,N-tetrametyletylendiamin	8	80	7,5
Ví dụ so sánh 3	N,N-dimetylpiperazin	8	80	18,6
Ví dụ so sánh 4	DMAP	8	80	2,0
Ví dụ so sánh 5	N,N-dimetylisopropylamin	8	80	8,8
Ví dụ so sánh 6	DBU	8	80	8,2
Ví dụ so sánh 7	trietylamin	8	80	5,3
Ví dụ 1	dung dịch trimetylamin trong nước	8	80	98,9
Ví dụ 4	dung dịch trimetylamin trong metanol	8	80	98,5
Ví dụ 5	trimetylamin hydroclorua	8	80	98,1

Có thể thấy từ bảng 1 là hiệu suất của sản phẩm azoxystrobin đã giảm rất nhiều khi

thay thế chất xúc tác trimetylamin bằng chất cơ bản tương tự như trietylamin, DBU, N,N-dimethylisopropylamin, DMAP, N,N-dimethylpiperazin và N,N,N,N-tetrametyletylenđiamin dưới điều kiện phản ứng giống nhau. Do đó, chất xúc tác trimetylamin là đặc hiệu cho phản ứng của sáng chế và không thể thay thế bằng chất cơ bản tương tự khác.

Ví dụ 10

Chất xúc tác trimetylamin được tái chế trong ví dụ này bằng phương pháp sau:

(A) Thử nghiệm hấp thụ trimetylamin với nước

Thu thập xấp xỉ 5 kg pha nước, mà đã thu được theo ví dụ 1. Kết hợp pha nước và gia nhiệt tới 50 °C kết hợp khuấy, và sau đó làm sạch bằng nitơ để thu được hỗn hợp khí. Hỗn hợp khí là đối tượng cho quy trình hấp thụ ba giai đoạn với 200 g nước để thu được 239,55 g của dung dịch trimetylamin trong nước với hàm lượng 16,13% và tỷ lệ tái chế là 95,22%.

(B) Thử nghiệm hấp thụ trimetylamin với metanol

Thu thập xấp xỉ 5 kg pha nước, mà đã thu được theo ví dụ 1. Kết hợp pha nước và gia nhiệt tới 50 °C kết hợp khuấy, và sau đó làm sạch bằng nitơ để thu được hỗn hợp khí. Hỗn hợp khí là đối tượng cho quy trình hấp thụ ba giai đoạn với 200 g metanol để thu được 238,54 g dung dịch trimetylamin trong nước với hàm lượng 15,84% và tỷ lệ tái chế là 93,11%.

(C) Thử nghiệm hấp thụ trimetylamin với axit clohydric loãng 15%

Trimetylamin được hấp thụ bằng cách sử dụng 200 g dung dịch axit clohydric có nồng độ 15% thông qua thiết bị hấp thụ ba giai đoạn theo quy trình của ví dụ 8 để thu được 238,87 g dung dịch trimetylamin trong axit clohydric loãng, với hàm lượng 26,51% và tỷ lệ tái chế là 96,53%.

Ví dụ 11

Trong ví dụ này, dung dịch trimetylamin trong nước đã tái chế (có hàm lượng 16,13%) được sử dụng làm chất xúc tác để tổng hợp azoxystrobin, lượng của nó là methyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat 8 %mol. Phương pháp cụ thể là:

150 g toluen, 80,99 g (0,25 mol, 99%) methyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat, 33,09 g (0,275 mol, 99%) của 2-xyanophenol, 27,88 g (0,2 mol, 99%) kali cacbonat và 7,33 g (0,02 mol, có nồng độ 16,13%) dung dịch trimetylamin được tái chế trong nước được lần lượt bổ sung vào bình phản ứng 500 mL, được khuấy, gia nhiệt lên tới 80 °C và được ủ trong 8 h. Khi hoàn thành phản ứng, bổ sung 100g nước. Phân tách các lớp để thu được 253,02g, dung dịch toluen của azoxystrobin, với hàm lượng 40,58% (w/w), mà là 98,22% giá trị theo lý thuyết.

Quy trình hậu xử lý được thực hiện như ví dụ 1 để tạo ra 97,94 g azoxystrobin với hàm lượng 98,18% và hiệu suất 95,35%.

Ví dụ 12

Trong ví dụ này, dung dịch trimetylamin được tái chế trong metanol (có hàm lượng 15,84%) được sử dụng làm chất xúc tác để tổng hợp azoxystrobin, lượng của nó là methyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat 8 %mol. Phương pháp cụ thể là:

150 g toluen, 80,99 g (0,25 mol, 99%) methyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat, 33,09 g (0,275 mol, 99%) 2-xyanophenol, 27,88 g (0,2 mol, 99%) kali cacbonat và 7,46 g (0,02 mol, có nồng độ 15,84%) dung dịch trimetylamin được tái chế trong metanol được lần lượt bổ sung vào bình phản ứng 500 mL, được khuấy, gia nhiệt lên tới 80 °C và được ủ trong 8 h. Khi hoàn thành phản ứng, bổ sung 100g nước. Phân tách các lớp để thu được 248,38g dung dịch toluen của azoxystrobin, với hàm lượng 41,34% (w/w), là 98,15% giá trị theo lý thuyết.

Quy trình hậu xử lý được thực hiện như ví dụ 1 để tạo ra 98,34 g azoxystrobin với hàm lượng 98,31% và hiệu suất 95,87%.

Ví dụ 13

Trong ví dụ này, dung dịch trimetylamin hydroclorua được tái chế trong nước (có hàm lượng 26,51%) được sử dụng làm chất xúc tác để tổng hợp azoxystrobin, lượng của nó là methyl (E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat 8 %mol. Phương pháp cụ thể là:

150 g toluen, 80,99 g (0,02 mol, 99%) methyl

(E)-2-[2-[6-cloropyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-metoxycacrylat, 33,09 g (0,275 mol, 99%) 2-xyanophenol, 27,88 g (0,2 mol, 99%) kali cacbonat và 7,21 g (0,02 mol, có nồng độ 26,51%) dung dịch trimetylamin hydroclorua được tái chế trong nước được lần lượt bổ sung vào bình phản ứng 500 mL, được khuấy, gia nhiệt lên tới 80 °C và được ủ trong 8 h. Khi hoàn thành phản ứng, bổ sung 100g nước. Phân tách các lớp để thu được 246,64 g dung dịch toluen của azoxystrobin, với hàm lượng 41,66% (w/w), là 98,15% giá trị theo lý thuyết.

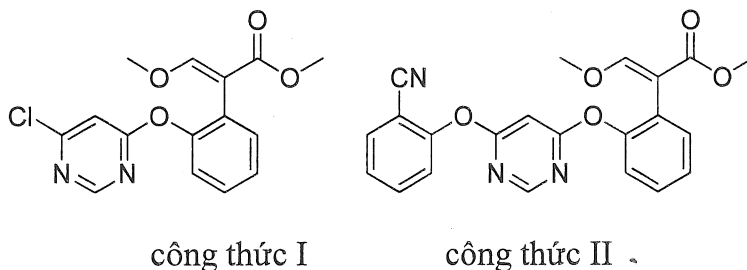
Quy trình hậu xử lý được thực hiện như ví dụ 1 để tạo ra 98,14 g azoxystrobin với hàm lượng 98,28% và hiệu suất 95,64%.

Có thể thấy từ ví dụ 11 đến 13 rằng trimetylamin có thể được tái chế, và trimetylamin tái chế cũng có thể được sử dụng bình thường để tổng hợp azoxystrobin, nó cũng có hiệu quả xúc tác tốt và làm cho hiệu suất sản xuất cao.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế azoxystrobin, mà được thực hiện bằng cách sử dụng 0,5 đến 15 %mol của chất xúc tác trimetylamin để xúc tác, cho 2-xyanophenol hoặc muối của nó được phản ứng với hợp chất có công thức I trong dung môi trơ không phân cực để thu được azoxystrobin và hiệu suất của sản phẩm azoxystrobin đạt tới 98% hoặc hơn, hiệu suất của sản phẩm phân tách đạt tới 95% hoặc hơn và quy trình hậu xử lý đơn giản. Chất xúc tác trimetylamin có thể được tái chế và tái sử dụng trong tổng hợp sản phẩm azoxystrobin đích, mà không chỉ giảm chi phí mà còn giảm nitơ và COD tổng số trong nước thải. Ưu điểm liên quan đến chi phí và bảo vệ môi trường trong phương pháp theo sáng chế là đáng kể và do đó phương pháp thích hợp để sản xuất công nghiệp.

Yêu cầu bảo hộ

1. Phương pháp điều chế azoxystrobin, trong đó phương pháp điều chế bao gồm bước cho 2-xyanophenol hoặc muối của nó phản ứng với hợp chất có công thức I dưới sự xúc tác của chất xúc tác trimetylamin để thu được azoxystrobin có công thức II:



2. Phương pháp điều chế theo điểm 1, trong đó chất xúc tác trimetylamin trimetylamin, dung dịch trimetylamin, hoặc muối của trimetylamin;

tốt hơn là, dung dịch trimetylamin là một 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 toluen và dung dịch trimetylamin hydroclorua, hoặc kết hợp ít nhất hai dung dịch được chọn từ đó;

tốt hơn là, muối của 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.

3. Phương pháp điều chế theo điểm 1 hoặc 2, trong đó phản ứng được tiến hành trong dung môi trơ không phân cực;

tốt hơn là, dung môi trơ không phân cực là toluen, xylen hoặc butyl axetat, tốt hơn là toluen.

4. Phương pháp điều chế theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó muối của 2-xyanophenol là kali 2-xyanophenoxit.

5. Phương pháp điều chế theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó phản ứng được tiến hành khi có mặt chất nhận axit;

tốt hơn là, chất nhận axit là kali cacbonat và/hoặc natri carbonat.

6. Phương pháp điều chế theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó lượng chất

xúc tác trimetylamin là 0,5-15 %mol của hợp chất có công thức I.

7. Phương pháp điều chế theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó tỷ lệ mol 2-xyanophenol hoặc muối của nó với hợp chất có công thức I là (1-1,5):1, tốt hơn là (1-1,2):1;

tốt hơn là, tỷ lệ mol của chất nhận axit với hợp chất có công thức I là (0,6-2):1, tốt hơn là (0,7-1):1.

8. Phương pháp điều chế theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ 50-120 °C;

tốt hơn là, phản ứng được tiến hành trong 5-20 h.

9. Phương pháp điều chế theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó phương pháp điều chế bao gồm: cho 2-xyanophenol hoặc muối của nó phản ứng với hợp chất có công thức I trong dung môi trơ không phân cực ở 50-120 °C dưới sự xúc tác của chất xúc tác trimetylamin để thu được azoxystrobin có công thức II, trong đó lượng chất xúc tác trimetylamin là 0,5-15 %mol của hợp chất có công thức I và tỷ lệ mol của 2-xyanophenol hoặc muối của nó với hợp chất có công thức I là (1-1,5):1.

10. Phương pháp điều chế theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó chất xúc tác trimetylamin được tái chế.