



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

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

(11)



1-0037995

(51)^{2020.01} C07D 239/52

(13) B

(21) 1-2020-05927

(22) 30/05/2018

(86) PCT/CN2018/089073 30/05/2018

(87) WO2019/178947 26/09/2019

(30) 201810246245.0 23/03/2018 CN

(45) 25/12/2023 429

(43) 25/05/2021 398

(73) PURPANA (BEIJING) TECHNOLOGIES CO., LTD (CN)

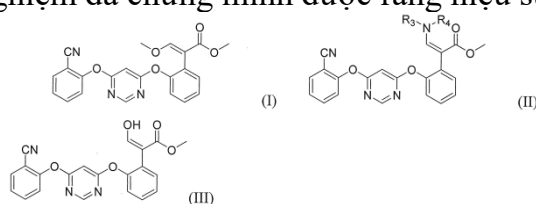
6F, Bldg 4, No. 9, Medisci Rd., Zhongguancun Life Science Park, Changping District, Beijing 102206, China

(72) LIU, Binlong (CN); XU, Ge (CN); WANG, Zhihui (CN).

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyển (INVENCO.,LTD)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ AZOXYSTROBIN

(57) Sáng chế đề cập đến lĩnh vực điều chế azoxystrobin, và mô tả phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I). Phương pháp này bao gồm các bước sau: (1) hợp chất có công thức (II) được thủy phân trong dung môi dưới các điều kiện axit để thu được hợp chất có công thức (III); và (2) hợp chất có công thức (III) được cho phản ứng với bazơ và tác nhân methyl hóa để thu được hợp chất có công thức (I); trong công thức, R₃ là hydro hoặc C₁-C₄ alkyl, và R₄ là C₁-C₄ alkyl. Quy trình điều chế azoxystrobin theo sáng chế không chỉ thay thế thành công trimethyl orthoformat và làm giảm chi phí nguyên liệu thô, mà còn có tổng hiệu suất phản ứng cao, và thích hợp để sản xuất công nghiệp ở quy mô lớn. Các thử nghiệm đã chứng minh được rằng hiệu suất của azoxystrobin điều chế có thể đạt tới 95%.



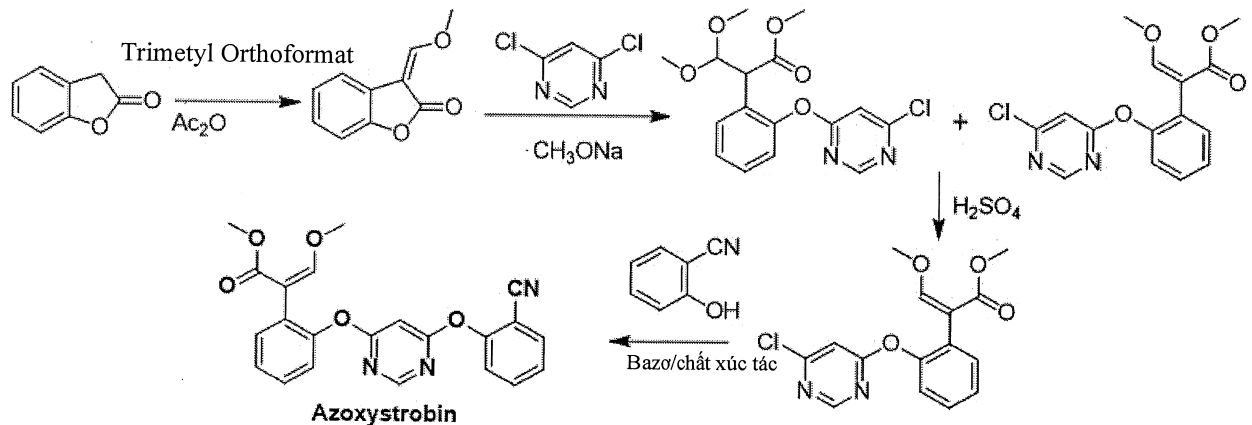
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực điều chế chất diệt nấm dùng trong nông nghiệp azoxystrobin, cụ thể là đề cập đến phương pháp điều chế azoxystrobin và chất trung gian của nó.

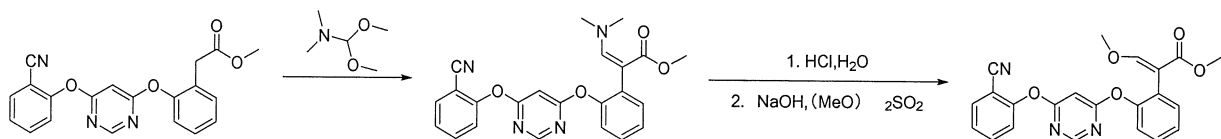
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Azoxystrobin là chất diệt nấm strobilurin được phát triển và được thương mại hóa bởi Zeneca (nay là Syngenta), và hiện là sản phẩm diệt nấm dùng trong nông nghiệp với lượng bán hàng toàn cầu lớn nhất. Azoxystrobin là chất diệt nấm có hiệu quả cao, phổ kháng nấm rộng và mới, mà có thể ngăn ngừa và xử lý hầu hết toàn bộ nấm, mốc nước, nấm táo và các bệnh khác. Hợp chất này được sử dụng rộng rãi cho nhiều cây trồng như các cây cho hạt, lúa, nho, khoai tây, và các cây ăn quả.

Hiện tại, các công nghệ được sử dụng trong quá trình sản xuất công nghiệp azoxystrobin về cơ bản được dùng để chỉ các công nghệ được mô tả trong giải pháp kỹ thuật đã biết EP0592435A1 và US 2008214587 A1. Nói chung, benzofuranon phản ứng với trimetyl orthoformat trong các điều kiện có axetic anhydrit để tạo ra 3-metoxy methyl alkenyl-2-benzofuranon, sau đó 3-metoxy methyl alkenyl-2-benzofuranon và 4,6-diclopyrimidin thực hiện phản ứng ete hóa mở vòng trong các điều kiện có natri metoxit, sau đó phản ứng khử xảy ra trong các điều kiện có axit sulfuric và tương tự để thu được (E)-3-metoxy-2-(2-(4-clo-6-pyrimidin)oxyphenyl)-metyl acrylat, và cuối cùng ete hóa bằng salixylonitril trong các điều kiện có kiềm và chất xúc tác trietylen diamin để thu được azoxystrobin.



Trong quy trình điều chế azoxystrobin, cần sử dụng trimetyl orthoformat có chi phí cao để tổng hợp metoxy methyl alkenyl benzofuranon, và nó phản ứng với axetic anhydrit ở nhiệt độ cao (100-105°C) trong một khoảng thời gian dài, vì thế chi phí rất cao. Ví dụ, công bố đơn yêu cầu cấp patent Trung Quốc số CN1219537A mô tả rằng benzofuranon sử dụng axetic anhydrit làm dung môi, và phản ứng với methyl orthoformat ở nhiệt độ 100-105°C trong 20 giờ để điều chế 3-metoxymethyl alkenyl-2-benzofuranon. Phản ứng này không chỉ đòi hỏi nhiệt độ cao, mà còn chuyển hóa nguyên liệu thô không hoàn toàn sau 20 giờ phản ứng, vì thế sản phẩm cuối có các đặc tính kém, và khó có thể thu được azoxystrobin có chất lượng cao. Đơn yêu cầu cấp patent Trung Quốc số CN101157657A mô tả phương pháp tạo ra nhóm metoxy methyl alkenyl bằng cách sử dụng titan tetrachlorua và trimetyl orthoformat. Mặc dù hiệu suất phản ứng cao, song cần tiêu thụ một lượng titan tetrachlorua tương đương, chi phí cao, và các chất thải nhiều hơn. Theo đơn yêu cầu cấp patent Trung Quốc số CN103030598A, N,N-dimethylformamit dimetyl axetal phản ứng với chất trung gian 2-(2-(6-(2-xyanophenoxy)pyrimidin-4-oxy)phenyl)methyl axetat ở nhiệt độ cao để điều chế chất trung gian este 2-(2-(6-(2-xyanophenoxy)pyrimidin-4-oxy)phenyl)-3-dimethylamino acrylat methyl, mà được thủy phân trực tiếp trong dung dịch nước axit clohydric và sau đó methyl hóa để điều chế azoxystrobin.



Phương pháp này có vấn đề là có nhiều phản ứng phụ xảy ra khi điều chế chất

trung gian 2-(2-(6-(2-xyanophenoxy)pyrimidin-4-oxy)phenyl)metyl axetat, dẫn đến là hiệu suất thu được thấp hơn, ngoài ra, nhiệt độ của phản ứng giữa N,N-dimetylformamit dimetyl axetal và chất trung gian 2-(2-(6-(2-xyanophenoxy)pyrimidin-4-oxy)phenyl)metyl axetat là cao, việc chắc chắn tạo ra một phần nhựa đường có thể khiến cho sản phẩm cuối azoxystrobin bị sẫm màu. Ngoài ra, giá thành N,N-dimetylformamit dimetyl axetal cao, nên việc sản xuất công nghiệp ở quy mô lớn không được tạo điều kiện thuận lợi, và phương pháp thủy phân chất trung gian este 2-(2-(6-(2-xyanophenoxy)pyrimidin-4-oxy)phenyl)-3-dimetylaminoacrylat metyl là thủy phân trực tiếp trong dung dịch nước axit clohydric, có nhược điểm là khó khuấy, phản ứng không hoàn toàn và nhược điểm tương tự, và dẫn đến tổng hiệu suất của azoxystrobin thấp.

Tóm lại, các phương pháp hiện nay có nhược điểm là tổng hiệu suất của phản ứng thấp, chi phí nguyên liệu thô cao và nhược điểm tương tự khi điều chế azoxystrobin.

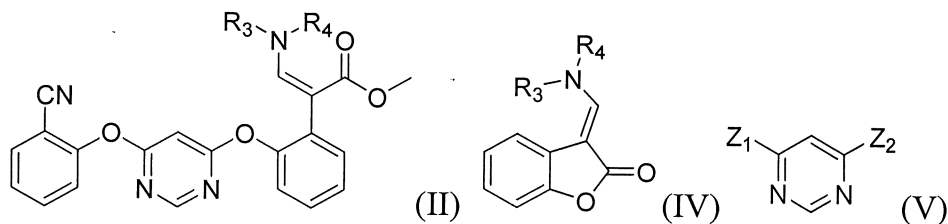
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là khắc phục được các vấn đề về tổng hiệu suất phản ứng thấp, chi phí nguyên liệu thô cao và vấn đề tương tự trong quá trình điều chế azoxystrobin còn tồn tại trong giải pháp kỹ thuật đã biết, và sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế azoxystrobin và chất trung gian của nó.

Để đạt được mục đích trên, một khía cạnh của sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (II), phương pháp này được tiến hành theo một trong hai cách sau:

(1) Cho hợp chất có công thức (IV) phản ứng với hợp chất có công thức (V) trong đó Z_1 là nhóm 2-xyanophenoxy và Z_2 là halogen, trong dung môi hữu cơ khi có mặt natri metoxit hoặc kali metoxit và chất xúc tác;

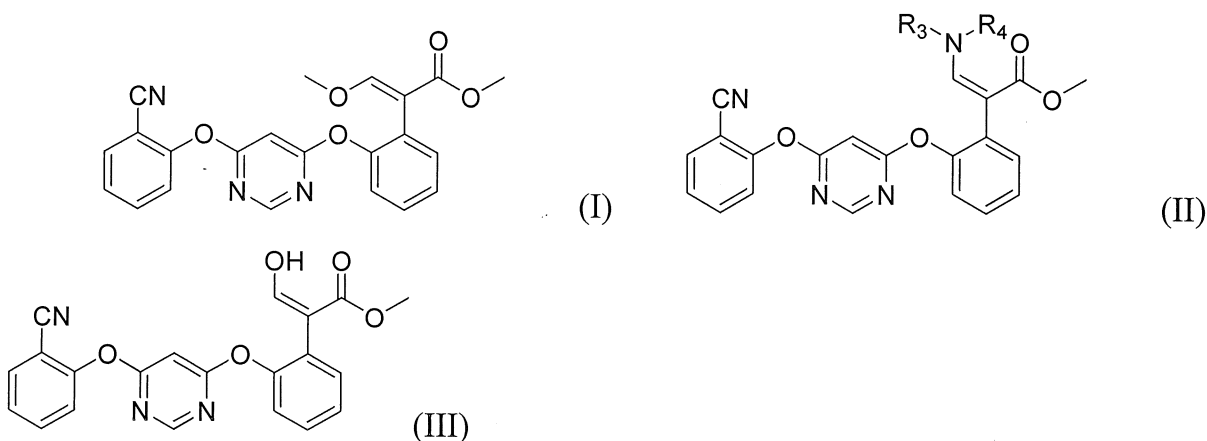
(2) Cho hợp chất có công thức (IV) phản ứng với hợp chất có công thức (V) khi có mặt natri metoxit hoặc kali metoxit và chất xúc tác, và sau đó phản ứng với 2-xyanophenol khi có mặt kiềm và chất xúc tác. Trong công thức (V), cả Z_1 và Z_2 đều là halogen;



Trong công thức này, R₄ là C₁-C₄ alkyl, và R₃ là hydro hoặc C₁-C₄ alkyl.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), trong đó quy trình này bao gồm các bước:

- (1) Điều chế hợp chất có công thức (II) theo phương pháp được mô tả trên đây;
- (2) Dưới các điều kiện axit, tiến hành phản ứng thủy phân hợp chất có công thức (II) trong dung môi hữu cơ để thu được hợp chất có công thức (III);
- (3) Cho hợp chất có công thức (III) phản ứng với kiềm và tác nhân methyl hóa để điều chế hợp chất có công thức (I);



Trong công thức này, R₃ là hydro hoặc C₁-C₄ alkyl, và R₄ là C₁-C₄ alkyl.

Theo sáng chế, azoxystrobin chỉ hợp chất có công thức (I), và chất trung gian của azoxystrobin chỉ hợp chất có công thức (II).

Qua sơ đồ điều chế theo sáng chế, chất trung gian của azoxystrobin được điều chế (hợp chất có công thức (II)) được sử dụng làm nguyên liệu thô ban đầu để điều chế azoxystrobin (hợp chất có công thức (I)), sao cho trimethyl orthoformat được thay thế thành công, chi phí nguyên liệu thô được giảm, và tổng hiệu suất phản ứng của azoxystrobin được cải thiện đáng kể, mà thích hợp để sản xuất ở quy mô lớn trong công nghiệp. Các thử nghiệm đã cho thấy rằng hiệu suất của azoxystrobin có thể đạt tới 95%.

Mô tả chi tiết sáng chế

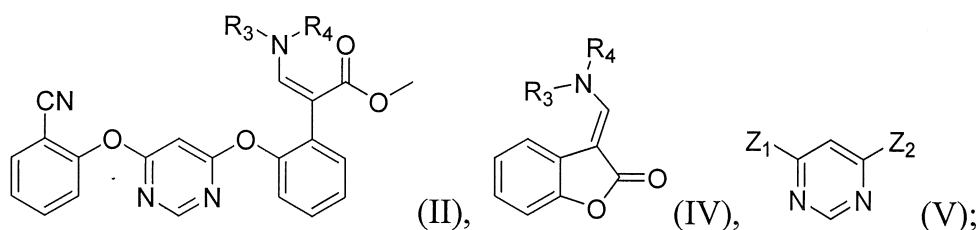
Các điểm đầu mút của khoảng và giá trị bất kỳ được mô tả ở đây không bị giới hạn ở khoảng hoặc giá trị chính xác, và các khoảng hoặc giá trị này nên được hiểu là bao gồm các giá trị gần với các khoảng hoặc giá trị này. Đối với các khoảng số, mỗi khoảng giữa các điểm đầu mút của nó và các giá trị điểm riêng rẽ, và mỗi giá trị điểm riêng rẽ có thể được kết hợp với nhau để tạo ra một hoặc nhiều khoảng số mới, và các khoảng số như vậy nên được coi là được mô tả riêng ở đây.

Sau đây sẽ mô tả chi tiết các phương án theo sáng chế. Cần hiểu rằng các ví dụ cụ thể và mô tả chi tiết, chỉ phương án được ưu tiên của sáng chế, được đưa ra bằng cách ví dụ và chỉ nhằm mục đích minh họa và giải thích, chứ không nhằm mục đích làm giới hạn sáng chế.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (II), mà được tiến hành theo một trong hai cách dưới đây:

(1) Cho hợp chất có công thức (IV) phản ứng với hợp chất có công thức (V) trong đó Z_1 là nhóm 2-xyanophenoxy và Z_2 là halogen, trong dung môi hữu cơ khi có mặt natri metoxit hoặc kali metoxit và chất xúc tác;

(2) Cho hợp chất có công thức (IV) phản ứng với hợp chất có công thức (V) khi có mặt natri metoxit hoặc kali metoxit và chất xúc tác, và sau đó phản ứng với 2-xyanophenol khi có mặt kiềm và chất xúc tác. Trong công thức (V), cả Z_1 và Z_2 đều là halogen;



Trong công thức này, R_4 là C_1 - C_4 alkyl, và R_3 là hydro hoặc C_1 - C_4 alkyl.

Theo sáng chế, hợp chất có công thức (IV) thay thế các bước của quy trình tạo ra 3-methoxy methyl alkenyl-2-benzofuranon bằng cách cho benzofuranon phản ứng với trimethyl orthoformat trong các điều kiện axetic anhydrit trong giải pháp kỹ thuật đã biết, để quy trình sản xuất được đơn giản hóa, hiệu suất phản ứng của chất trung gian của azoxystrobin được cải thiện dưới tác động của chất xúc tác loại trietylen diamin bằng cách sử dụng natri metoxit hoặc kali metoxit, chi phí sản xuất chất trung gian của

azoxystrobin được làm giảm, và chi phí sản xuất của các nguyên liệu thô azoxystrobin được làm giảm.

Theo sáng chế, trên cơ sở 1,00 đương lượng mol của hợp chất có công thức (IV), hợp chất có công thức (V) được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,6 đến 3,0 đương lượng mol, ví dụ, 0,6 đương lượng mol, 0,8 đương lượng mol, 1,0 đương lượng mol, 1,2 đương lượng mol, 1,5 đương lượng mol, 1,8 đương lượng mol, 2 đương lượng mol, 2,2 đương lượng mol, 2,5 đương lượng mol, 2,8 đương lượng mol, 3,0 đương lượng mol và giá trị bất kỳ trong khoảng được tạo thành bởi hai điểm bất kỳ trong số các điểm này, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,8 đương lượng mol; natri metoxit hoặc kali metoxit được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,6 đến 3,0 đương lượng mol, ví dụ, 0,6 đương lượng mol, 0,8 đương lượng mol, 1,0 đương lượng mol, 1,2 đương lượng mol, 1,5 đương lượng mol, 1,8 đương lượng mol, 2 đương lượng mol, 2,2 đương lượng mol, 2,5 đương lượng mol, 2,8 đương lượng mol, 3,0 đương lượng mol và giá trị bất kỳ trong khoảng được tạo thành bởi hai điểm bất kỳ trong số các điểm này, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,8 đương lượng mol; 2-xyanophenol được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,6 đến 3,0 đương lượng mol, ví dụ, 0,6 đương lượng mol, 0,8 đương lượng mol, 1,0 đương lượng mol, 1,2 đương lượng mol, 1,5 đương lượng mol, 1,8 đương lượng mol, 2 đương lượng mol, 2,2 đương lượng mol, 2,5 đương lượng mol, 2,8 đương lượng mol, 3,0 đương lượng mol và giá trị bất kỳ trong khoảng được tạo thành bởi hai điểm bất kỳ trong số các điểm này, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,8 đương lượng mol; kiềm được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,6 đến 3,0 đương lượng mol, ví dụ, 0,6 đương lượng mol, 0,8 đương lượng mol, 1,0 đương lượng mol, 1,2 đương lượng mol, 1,5 đương lượng mol, 1,8 đương lượng mol, 2 đương lượng mol, 2,2 đương lượng mol, 2,5 đương lượng mol, 2,8 đương lượng mol, 3,0 đương lượng mol và giá trị bất kỳ trong khoảng được tạo thành bởi hai điểm bất kỳ trong số các điểm này, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,8 đương lượng mol; chất xúc tác được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,03 đương lượng mol, ví dụ, 0,001 đương lượng mol, 0,002 đương lượng mol, 0,005 đương lượng mol, 0,008 đương lượng mol, 0,01 đương lượng mol, 0,012 đương lượng mol, 0,015 đương lượng mol, 0,018 đương lượng mol, 0,02 đương lượng mol, 0,022 đương lượng mol, 0,025

đương lượng mol, 0,028 đương lượng mol, 0,03 đương lượng mol và giá trị bất kỳ trong khoảng được tạo thành bởi hai điểm bất kỳ trong số các điểm này, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,002 đến 0,02 đương lượng mol.

Theo sáng chế, để tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình sản xuất hợp chất có công thức (II), phản ứng giữa hợp chất có công thức (IV) với hợp chất có công thức (V) được tiến hành trong bước (2) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 30°C .

Tốt hơn là, trong công thức này, R_4 là C_1 - C_4 alkyl mạch thẳng, và R_3 là hydro hoặc C_1 - C_4 alkyl mạch thẳng. Tốt hơn nữa là, trong công thức này, R_4 là methyl hoặc ethyl; R_3 là hydro, methyl hoặc ethyl.

Tốt hơn là, halogen là flo, clo, brom hoặc iot. Tốt hơn nữa là, halogen là clo hoặc brom.

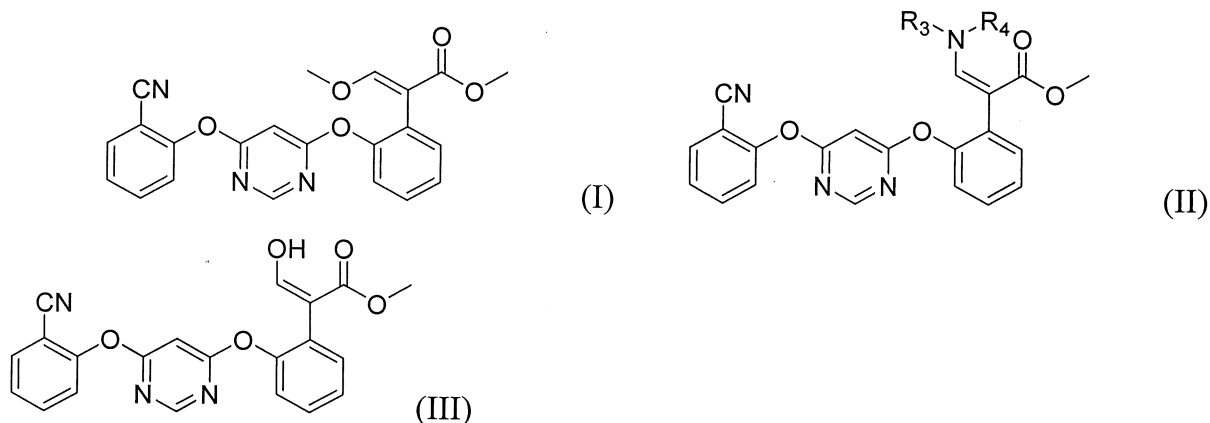
Theo sáng chế, chất xúc tác có thể là chất xúc tác loại trietylen diamin. Tốt hơn là, chất xúc tác là trietylen diamin và/hoặc methyl trietylen diamin, để hiệu suất phản ứng có thể được cải thiện đáng kể.

Theo sáng chế, dung môi hữu cơ là các dung môi hữu cơ khác nhau thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này, và được chọn từ ít nhất một trong số toluen, xylene, metanol, etanol, axetonitril, ethyl axetat, butyl axetat, diclometan, N,N-dimetylformamit, và tetrahydrofuran. Tốt hơn là, dung môi hữu cơ được chọn từ ít nhất một trong số toluen, metanol, etanol, axetonitril, butyl axetat, diclometan, và N,N-dimetylformamit.

Theo sáng chế, kiềm có thể là các kiềm khác nhau thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này, và được chọn từ ít nhất một trong số natri hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat, và kali cacbonat.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I), trong đó phương pháp này bao gồm các bước sau:

- (1) Điều chế hợp chất có công thức (II) theo phương pháp được mô tả trên đây;
- (2) Dưới các điều kiện axit, tiến hành phản ứng thủy phân hợp chất có công thức (II) trong dung môi hữu cơ để thu được hợp chất có công thức (III);
- (3) Cho hợp chất có công thức (III) phản ứng với kiềm và tác nhân methyl hóa để điều chế hợp chất có công thức (I);



Trong công thức này, R₃ là hydro hoặc C₁-C₄ alkyl, và R₄ là C₁-C₄ alkyl.

Theo sáng chế, chất trung gian của azoxystrobin được điều chế (hợp chất có công thức (II)) được sử dụng làm nguyên liệu thô ban đầu để điều chế azoxystrobin (hợp chất có công thức (I)), để làm giảm giá thành, và cải thiện đáng kể tổng hiệu suất phản ứng của azoxystrobin.

Theo sáng chế, trên cơ sở 1,00 đương lượng mol của hợp chất có công thức (II), dung môi hữu cơ được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,6 đến 3,0 đương lượng mol, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,8 đương lượng mol, các điều kiện axit được điều chỉnh bằng axit, axit được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,3 đến 3,0 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,5 đến 1,5 đương lượng mol, kiềm được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,6 đến 3,0 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,8 đến 1,8 đương lượng mol, và tác nhân methyl hóa được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1,0 đến 2,0 đương lượng mol.

Theo sáng chế, để tạo điều kiện thuận lợi cho phản ứng thủy phân chất trung gian của azoxystrobin, nhiệt độ phản ứng thủy phân trong bước (1) là từ (-10°C) đến (100°C).

Tốt hơn là, trong công thức này, R₃ là hydro hoặc C₁-C₄ alkyl mạch thẳng, và R₄ là C₁-C₄ alkyl mạch thẳng. Tốt hơn nữa là, R₃ là hydro, methyl hoặc ethyl và R₄ là methyl hoặc ethyl.

Theo sáng chế, các điều kiện axit được điều chỉnh bằng axit, mà có thể là các axit khác nhau thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, axit có thể được chọn từ ít nhất một trong số axit sulfuric, axit clohydric, axit phosphoric, axit metansulfonic, axit formic, axit axetic, và axit trifloaxetic. Tốt hơn là, axit này ít nhất là một trong số

axit trifloaxetic, axit formic, axit clohydric và axit sulfuric, và tốt hơn nữa là axit formic, axit sulfuric và axit trifloaxetic, sao cho tỷ lệ chuyển hóa của phản ứng trong bước này được cải thiện đáng kể.

Theo sáng chế, dung môi hữu cơ là các dung môi hữu cơ khác nhau thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, dung môi hữu cơ có thể được chọn từ ít nhất một trong số toluen, xylen, metanol, etanol, axetonitril, etyl axetat, butyl axetat, diclometan, N,N-dimetylformamit, và tetrahydrofuran. Tốt hơn là, dung môi hữu cơ được chọn từ ít nhất một trong số toluen, metanol, etanol, axetonitril, butyl axetat, diclometan và N,N-dimetylformamit, và tốt hơn nữa là metanol, dung môi hỗn hợp gồm metanol và toluen, và dung môi hỗn hợp gồm axetonitril và toluen, để tỷ lệ chuyển hóa và hiệu suất của phản ứng được cải thiện đáng kể.

Theo sáng chế, kiềm có thể là các kiềm khác nhau thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này, và được chọn từ ít nhất một trong số natri hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat, và kali cacbonat.

Theo sáng chế, tác nhân metyl hóa có thể là các chất metyl hóa khác nhau thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, tác nhân metyl hóa có thể được chọn từ ít nhất một trong số dimetyl sulfat, dimetyl cacbonat, metyl clorua, metyl bromua và metyl iodua. Tốt hơn là, tác nhân metyl hóa được chọn từ dimetyl sulfat và/hoặc dimetyl cacbonat.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dưới đây thông qua các ví dụ. Trong các phương án dưới đây:

Lượng chất phản ứng và sản phẩm được xác định bằng sắc ký lỏng (Agilent HPLC 1260).

Tỷ lệ chuyển hóa và hiệu suất phản ứng được tính toán bằng công thức sau:

Tỷ lệ chuyển hóa = (lượng mol sử dụng-lượng mol sử dụng dư trong sản phẩm)/lượng mol sử dụng $\times$ 100%.

Hiệu suất = lượng mol thực tế của sản phẩm đích/lượng mol theo lý thuyết của sản phẩm đích $\times$ 100%.

Trong trường hợp mà không có mô tả cụ thể, các sản phẩm sẵn có trên thị trường được sử dụng làm các nguyên liệu ban đầu.

Ví dụ 1

Điều chế este 2-(2-(6-clopyrimidin-4-oxy)phenyl)-3-dimethylamino acrylat methyl (tức là, hợp chất có công thức chung (II) trong đó Z_1 là clo, R_3 và R_4 là methyl)

Bổ sung 19,5g dimethylaminomethylbenzofuranon (đó là, hợp chất với R_3 và R_4 là methyl trong công thức IV) và 150mL toluen vào bình có bốn cổ có thanh khuấy cơ học, nhiệt kế và bình ngưng, bổ sung 5,5g natri metoxit ở dạng rắn, khuấy hỗn hợp và để phản ứng trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, giảm nhiệt độ xuống -15°C , sau đó bổ sung 0,1g trietylen diamin, đồng thời bổ sung 4,6-diclopyrimidin, khuấy hỗn hợp và để phản ứng trong 5 giờ, sau đó gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, rửa bằng nước và tách lớp, chất rắn thu được bằng cách cô pha hữu cơ là este 2-(2-(6-clopyrimidin-4-oxy)phenyl)-3-dimethylamino acrylat methyl, và bước tiếp của phản ứng được tiến hành trực tiếp mà không cần phân tách. Hiệu suất của este 2-(2-(6-clopyrimidin-4-oxy)phenyl)-3-dimethylamino acrylat methyl đo được là 97%.

Ví dụ 2

Điều chế este 2-(2-(6-(2-xyanophenoxy)pyrimidin-4-oxy)phenyl)-3-dimethylamino acrylat methyl (cụ thể là, hợp chất có công thức (II) trong đó Z_1 là 2-xyanophenyl, R_3 và R_4 là methyl)

Bổ sung 34g este 2-(2-(6-clopyrimidin-4-oxy)phenyl)-3-dimethylamino acrylat methyl thu được trong ví dụ 1, 12,0g salixylonitril và 100mL N,N-dimetylformamit vào bình có bốn cổ có thanh khuấy cơ học, nhiệt kế và bình ngưng, bổ sung 15,5g kali cacbonat, bổ sung 0,1g trietylen diamin, tăng nhiệt độ đến 80°C , tiến hành khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ, sau đó làm bay hơi dung môi N,N-dimetylformamit trong điều kiện áp suất giảm, bổ sung toluen để hòa tan, rửa hỗn hợp bằng nước và tách lớp, chất rắn thu được bằng cách cô pha hữu cơ là este 2-(2-(6-(2-xyanophenoxy)pyrimidin-4-oxy)phenyl)-3-dimethylamino acrylat methyl. Hiệu suất của este 2-(2-(6-(2-xyanophenoxy)pyrimidin-4-oxy)phenyl)-3-dimethylamino acrylat methyl đo được là 97%. ^1H NMR DMSO- d_6 (δ , ppm): 3,62 (s, 3H), 4,02 (s, 6H), 6,75 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,26-7,43 (m, 5H), 7,66 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,38 (s, 1H).

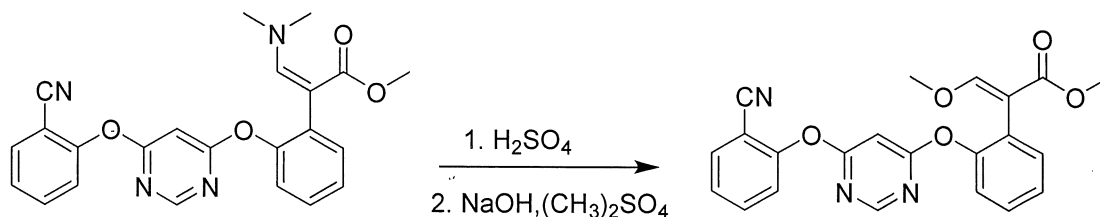
Ví dụ 3

Điều chế este 2-(2-(6-(2-xyanophenoxy)pyrimidin-4-oxy)phenyl)-3-dimethylamino acrylat metyl (tức là, hợp chất có công thức (II) trong đó Z₁ là 2-xyanophenyl, R₃ và R₄ là metyl)

Bổ sung 19,5g dimethylaminometylbenzofuranon (cụ thể là, hợp chất có R₃ và R₄ là metyl trong công thức IV) và 150mL toluen vào bình có bốn cổ có thanh khuấy từ, nhiệt kế và bình ngưng, bổ sung 5,5g chất rắn natri metoxit, khuấy hỗn hợp và để phản ứng trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, giảm nhiệt độ xuống -15°C, sau đó bổ sung 0,1g trietylen diamin, đồng thời bổ sung 4-(2-xyanophenoxy)-6-clopyrimidin, khuấy hỗn hợp và để phản ứng trong 5 giờ, sau đó gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, rửa bằng nước và tách lớp, chất rắn thu được bằng cách cô pha hữu cơ là este 2-(2-(6-(2-xyanophenoxy)pyrimidin-4-oxy)phenyl)-3-dimethylamino acrylat metyl. Hiệu suất của este 2-(2-(6-(2-xyanophenoxy)pyrimidin-4-oxy)phenyl)-3-dimethylamino acrylat metyl đo được là 97%.

Ví dụ 4

Điều chế azoxystrobin



Cho este 2-(2-(6-(2-xyanophenoxy)pyrimidin-4-oxy)phenyl)-3-dimethylamino acrylat metyl thu được ở ví dụ 3 vào metanol, bổ sung nhỏ giọt 109g dung dịch nước axit sulfuric 18% ở 25°C, khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, sau đó làm bay hơi metanol trong điều kiện áp suất giảm, bổ sung butyl axetat để chiết, để yên hỗn hợp để tách lớp, tách lớp nước, rửa hỗn hợp một lần bằng nước, bổ sung 40g dung dịch nước chứa 20% natri hydroxit, bổ sung nhỏ giọt 15,2g dimetyl sulfat, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, phân tách lớp nước bằng cách để yên sau khi phản ứng kết thúc, và cô pha hữu cơ để thu được 38,5g azoxystrobin. Hiệu suất định lượng của azoxystrobin từ phản ứng bốn bước đo được là 95%. ¹H NMR DMSO-d₆ (δ, ppm): 3,62 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 6,42 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,26-7,43 (m, 5H), 7,66 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,4 (s, 1H).

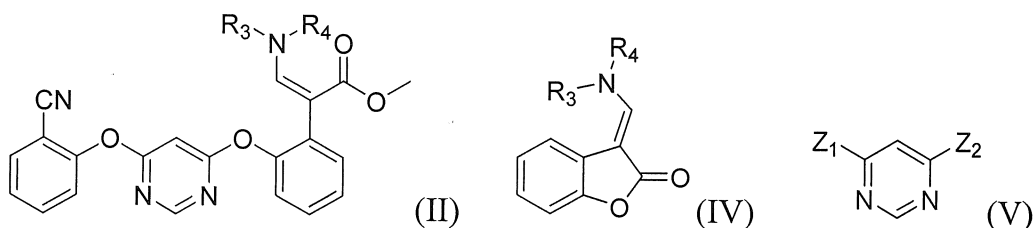
Các phương án được ưu tiên của sáng chế đã được mô tả chi tiết trên đây, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn ở các phương án này. Trong phạm vi của giải pháp kỹ thuật của sáng chế, các cải biến đơn giản khác nhau có thể được tiến hành, kể cả các dấu hiệu kỹ thuật khác nhau được kết hợp theo cách thích hợp khác, và các cải biến đơn giản này và các kết hợp cũng nên được coi là mô tả sáng chế và đều thuộc phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (II), khác biệt ở chỗ, phương pháp này được tiến hành theo một trong hai cách sau:

(1) cho hợp chất có công thức (IV) phản ứng với hợp chất có công thức (V), trong đó Z_1 là nhóm 2-xyanophenoxy và Z_2 là halogen, trong dung môi hữu cơ khi có mặt natri metoxit hoặc kali metoxit và chất xúc tác;

(2) cho hợp chất có công thức (IV) phản ứng với hợp chất có công thức (V) khi có mặt natri metoxit hoặc kali metoxit và chất xúc tác, và sau đó phản ứng với 2-xyanophenol khi có mặt kiềm và chất xúc tác, trong công thức (V), cả Z_1 và Z_2 đều là halogen;



trong công thức, R_4 là C_1 - C_4 alkyl, và R_3 là hydro hoặc C_1 - C_4 alkyl.

2. Phương pháp theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, trên cơ sở 1 đương lượng mol của hợp chất có công thức (IV),

hợp chất có công thức (V) được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,6 đến 3 đương lượng mol, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,8 đương lượng mol;

natri metoxit hoặc kali metoxit được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,6 đến 3 đương lượng mol, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,8 đương lượng mol;

2-xyanophenol được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,6 đến 3 đương lượng mol, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,8 đương lượng mol;

kiềm được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,6 đến 3 đương lượng mol, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,8 đương lượng mol;

chất xúc tác được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,03 đương lượng mol, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 0,002 đến 0,02 đương lượng mol.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phản ứng giữa hợp chất có công thức (IV) với hợp chất có công thức (V) đầu tiên được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ (-20°C) đến (30°C) theo cách thứ hai.

4. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó trong công thức, R_4 là C_1 - C_4 alkyl mạch thẳng, R_3 là hydro hoặc C_1 - C_4 alkyl mạch thẳng, và halogen là flo, clo, brom hoặc iot.

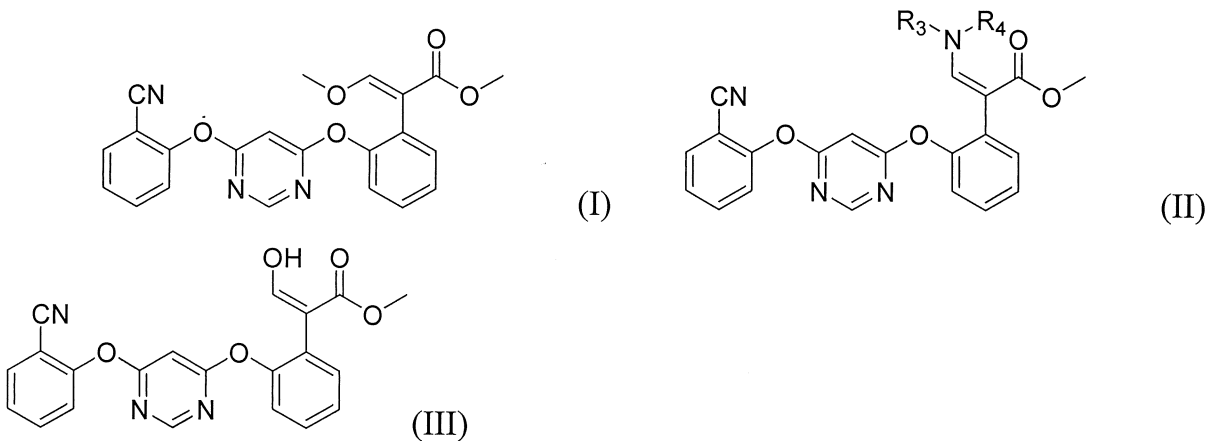
5. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chất xúc tác là triethylendiamin và/hoặc metyltriethylendiamin; dung môi hữu cơ ít nhất là dung môi được chọn từ toluen, xylen, metanol, etanol, axetonitril, etyl axetat, butyl axetat, diclometan, N,N-dimetylformamit và tetrahydrofuran; kiềm ít nhất là kiềm được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat và kali cacbonat.

6. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I), khác biệt ở chỗ, phương pháp này bao gồm các bước sau:

(1) điều chế hợp chất có công thức (II) theo phương pháp nêu trong các điểm từ 1 đến 5;

(2) dưới các điều kiện axit, tiến hành phản ứng thủy phân hợp chất có công thức (II) trong dung môi hữu cơ để thu được hợp chất có công thức (III);

(3) cho hợp chất có công thức (III) phản ứng với kiềm và tác nhân metyl hóa để điều chế hợp chất có công thức (I);



trong công thức, R_3 là hydro hoặc C_1 - C_4 alkyl, và R_4 là C_1 - C_4 alkyl.

7. Phương pháp theo điểm 6, trên cơ sở 1 đương lượng mol của hợp chất có công thức (II),

dung môi hữu cơ được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,6 đến 3 đương lượng mol, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,8 đương lượng mol;

các điều kiện axit được điều chỉnh bằng axit, và axit được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,3 đến 3 đương lượng mol, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ

0,5 đến 1,5 đương lượng mol;

kiềm được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,6 đến 3 đương lượng mol, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,8 đương lượng mol;

tác nhân metyl hóa được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng mol, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 2 đương lượng mol.

8. Phương pháp theo điểm 6, khác biệt ở chỗ, nhiệt độ phản ứng thủy phân trong bước (1) là nằm trong khoảng từ (-10°C) đến (100°C).

9. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 8, trong đó trong công thức, R₃ là hydro hoặc C₁-C₄ alkyl mạch thẳng, và R₄ là C₁-C₄ alkyl mạch thẳng.

10. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 8, trong đó các điều kiện axit được điều chỉnh bằng axit được chọn từ ít nhất một trong số axit sulfuric, axit clohydric, axit phosphoric, axit metansulfonic, axit formic, axit axetic, và axit trifloaxetic; dung môi hữu cơ được chọn từ ít nhất một trong số toluen, xylen, metanol, etanol, axetonitril, etyl axetat, butyl axetat, diclometan, N,N-dimetylformamit và tetrahydrofuran; kiềm được chọn từ ít nhất một trong số natri hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat và kali cacbonat; tác nhân metyl hóa được chọn từ ít nhất một trong số dimetyl sulfat, dimetyl cacbonat, metyl clorua, metyl bromua và metyl iodua.