

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036663**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.04

(51) Int. Cl. **C07D 239/52 (2006.01)**

(21) Номер заявки
201892211

(22) Дата подачи заявки
2018.10.30

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АЗОКСИСТРОБИНА**

(31) **201711049391.6**

(56) RU-C2-2456277
US-A-5849910
WO-A1-199402470

(32) **2017.10.31**

(33) **CN**

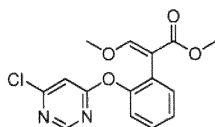
(43) **2019.06.28**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**СиЭйСи НАНЬТУН КЕМИКАЛ КО.,
ЛТД (CN)**

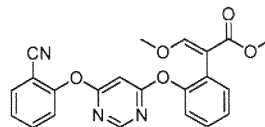
(72) Изобретатель:
**Ян Бинлянь, Ван Хайшуй, Се
Симянь, Тянь Сяохун, Сюй Цзиван
(CN)**

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(57) В изобретении предусмотрен способ получения азоксистробина, который осуществляют путем проведения реакции между 2-цианофенолом или его солью и соединением, представленным формулой I, при катализе с помощью триметиламинового катализатора с получением азоксистробина, представленного формулой II, который обеспечивает выход продукта, представляющего собой азоксистробин, составляющий 98% или больше, выход отделенного продукта, составляющий 95% или больше, и упрощение последующей обработки. Триметиламиновый катализатор можно регенерировать и повторно использовать в осуществлении синтеза целевого продукта, представляющего собой азоксистробин, что не только снижает стоимость, но также снижает содержание общего азота и COD в отработанной воде. Преимущества способа согласно изобретению в отношении стоимости и защиты окружающей среды являются значительными и, таким образом, данный способ является пригодным для промышленного производства.



Формула I



Формула II.

B1**036663****036663****B1**

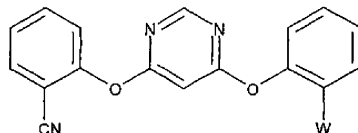
Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области техники органического синтеза и связано со способом получения азоксистробина.

Предпосылки создания изобретения

Азоксистробин представляет собой новый высокоэффективный фунгицид системного действия широкого спектра, который можно применять для распыления на стебли и листья и для обработки семян, а также для обработки почвы. Однако синтез азоксистробина связан с некоторыми проблемами, включающими, например, невозможность регенерации катализатора, высокую стоимость, сложности с последующей обработкой и низкие значения выхода, что влияет на применение азоксистробина.

В CN 101163682 раскрыт способ получения азоксистробина путем осуществления реакции между 2-цианофенолом и соединением, представленным формулой (I), при катализе с помощью DABCO. Количество DABCO, применяемое в данном способе, составляет 0,1-2% в молях относительно соединения, представленного формулой (I), и соединение, представленное формулой (I), имеет структуру



где w представляет собой метил-(Е)-2-(3-метокси)акрилатную группу, т.е. $\text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_3)=\text{CHOCCH}_3$, или метил-2-(3,3-диметокси)пропионатную группу, т.е. $\text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, или смесь двух групп. В данном способе при использовании катализатора DABCO в полярном апротонном растворителе DMF, характеризующемся высокой точкой кипения (150°C), выход реакции может достигать 98,7%. В ходе последующей обработки сначала удаляют DMF путем перегонки под вакуумом, а затем добавляют толуол и воду и перемешивают до образования отдельных слоев с получением толуольного раствора, содержащего азоксистробин. Благодаря хорошей растворимости DABCO в воде большая часть катализатора переходит в отработанную воду, а из-за высокой точки кипения катализатора DABCO (174°C) он не подлежит регенерации, что приводит к повышению стоимости и высокому содержанию общего азота и высокому COD в отработанной воде, которая трудно поддается обработке. В ходе последующей обработки, осуществляемой в соответствии с данным способом, существует необходимость в перегонке под высоким вакуумом (с целью удаления DMF при 100°C), что увеличивает сложности эксплуатации на производственном участке, а также необходимость в последующем добавлении толуола и воды, что делает эксплуатацию трудоемкой.

Кроме того, в EP 0794177 раскрыт способ осуществления синтеза асимметричного 4,6-дизамещенного пиримидина путем осуществления реакции между соединением, представляющим собой замещенный хлорпиримидин, и триметиламином с образованием галогенированной четвертичной аммонийной соли замещенного пиримидина, в которой количество триметиламина в 3 раза превышает такое в замещенном хлорпиримидине. Галогенированную четвертичную аммонийную соль замещенного пиримидина отделяют и подвергают реакции с фенольным соединением в органическом растворителе с получением соединения, представляющего собой асимметричный 4,6-дизамещенный пиримидин. Количество применяемого в данном способе триметиламина является большим; и полученную четвертичную аммонийную соль необходимо отделять, и выход при отделении является низким, лишь приблизительно 80%; кроме того, для получения соединения, представляющего собой 4,6-дизамещенный пиримидин, требуется две стадии, что делает процесс промышленной эксплуатации трудоемким.

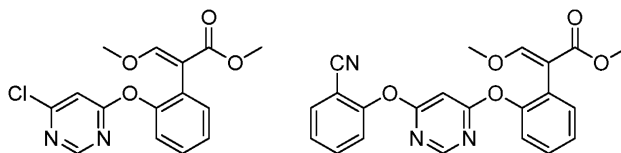
Следовательно, в уровне техники необходим такой способ получения азоксистробина, в котором будет возможной регенерация катализатора, будут снижены содержание общего азота и COD в отработанной воде и будет возможным "однореакторный синтез", и способ будет удобным для промышленной эксплуатации, будет иметь преимущества в отношении защиты окружающей среды и характеризоваться высоким выходом.

Краткое описание изобретения

Принимая во внимание недостатки предшествующего уровня техники, целью изобретения является обеспечение способа получения азоксистробина, который позволит преодолеть проблемы предшествующего уровня техники, в том числе невозможность регенерации катализатора, высокую стоимость, сложности с регенерацией и трудоемкость производственного процесса. Техническая схема по настоящему изобретению обеспечивает простую регенерацию катализатора, высокий выход продукта и "однореакторный синтез", и она является удобной для промышленного применения.

Для достижения цели в настоящем изобретении вводятся следующие технические решения.

В настоящем изобретении предусмотрен способ получения азоксистробина, включающий осуществление реакции между 2-цианофенолом или его солью и соединением, представленным формулой I, при катализе с помощью триметиламинового катализатора с получением азоксистробина, представленного формулой II



Формула I

Формула II.

В настоящем изобретении предусмотрен способ получения азоксистробина, который осуществляют с применением для целей катализа триметиламинового катализатора, который обеспечивает протекание реакции между 2-цианофенолом или его солью и соединением, представленным формулой I, с получением азоксистробина и обеспечивает достижение уровня выхода продукта, представляющего собой азоксистробин, 98% или больше и упрощение последующей обработки. Триметиламиновый катализатор можно регенерировать и повторно использовать в осуществлении синтеза целевого продукта, представляющего собой азоксистробин, что не только снижает стоимость, но также снижает содержание общего азота и COD в отработанной воде. Преимущества способа согласно настоящему изобретению в отношении стоимости и защиты окружающей среды являются значительными и, таким образом, данный способ является пригодным для промышленного производства.

Предпочтительно триметиламиновый катализатор представляет собой триметиламин, раствор триметиламина или соль триметиламина. Имеется в виду, что в настоящем изобретении триметиламин может представлять собой чистый триметиламин (т.е. триметиламин, который при нормальных температуре и давлении находится в форме газа), а также может представлять собой раствор триметиламина или соль, образующуюся из триметиламина.

Предпочтительно раствор триметиламина представляет собой любой раствор, выбранный из группы, состоящей из раствора триметиламина в воде, раствора триметиламина в метаноле, раствора триметиламина в этаноле, раствора триметиламина в толуоле и раствора триметиламина в ксилоле или комбинации по меньшей мере двух растворов, выбранных из них.

В настоящем изобретении концентрация используемого раствора триметиламина составляет 10-60%, например 10, 12, 15, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60%, предпочтительно 20-33%. Растворы триметиламина являются коммерчески доступными продуктами или их можно получить путем обработки газообразного триметиламина.

Предпочтительно соль триметиламина представляет собой любую соль, выбранную из группы, состоящей из гидрохлорида триметиламина, сульфата триметиламина и метансульфоната триметиламина или комбинации по меньшей мере двух солей, выбранных из них, а также может представлять собой раствор гидрохлорида триметиламина в воде. При этом содержание гидрохлорида триметиламина, который представляет собой коммерчески доступный промышленный продукт или продукт, изготовленный в соответствии с техническими требованиями, составляет 98%, концентрация раствора гидрохлорида триметиламина в воде составляет 15% или больше.

Реакцию проводят в неполярном инертном растворителе; предпочтительно неполярный инертный растворитель представляет собой толуол, ксилол или бутилацетат, предпочтительно толуол.

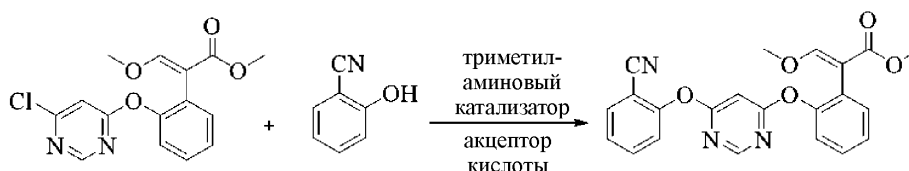
Реакцию по настоящему изобретению проводят при катализе с помощью триметиламина и в неполярном инертном растворителе. Непосредственно после завершения реакции добавляют воду. Слои разделяют с получением органической фазы, содержащей азоксистробин, и измеренный выход реакции может достигать 98% или больше. Путем десольватации получают азоксистробин в виде неочищенного продукта, затем добавляют метанол и воду для кристаллизации с получением готового продукта с выходом 95% или больше и содержанием продукта 98% или больше.

Неожиданно оказалось, что в качестве растворителя, использующегося для проведения реакции, и растворителя, использующегося для последующей обработки по настоящему изобретению, может быть выбран один и тот же растворитель, что позволяет избежать процесса десольватации под высоким вакуумом, сохранить оборудование и сэкономить время работы, а также является удобным с точки зрения производственного применения и повышает экономическую эффективность производства, не влияя на выход.

В настоящем изобретении соль 2-цианофенола представляет собой 2-цианофеноксид калия и как 2-цианофенол, так и 2-цианофеноксид калия могут представлять собой коммерчески доступные продукты.

В настоящем изобретении реакцию необходимо проводить в присутствии акцептора кислоты и подходящий акцептор кислоты представляет собой карбонат калия и/или карбонат натрия. Присутствие акцептора кислоты необходимо для того, чтобы триметиламиновый катализатор не реагировал с хлористоводородной кислотой и оставался в свободном состоянии, сохраняя каталитическую активность до завершения реакции.

В настоящем изобретении реакции соответствует следующее уравнение:



В настоящем изобретении химическое название соединения, представленного формулой I, может представлять собой метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилат.

В настоящем изобретении количество триметиламинового катализатора составляет 0,5-15 мол.%, например 0,5, 0,6, 0,8, 1, 3, 5, 7, 9, 10, 12 или 15 мол.% от количества соединения, представленного формулой I.

Предпочтительно молярное соотношение 2-цианофенола или его соли и соединения, представленного формулой I, составляет (1-1,5):1, например 1:1, 1,1:1, 1,2:1, 1,3:1, 1,4:1 или 1,5:1 и т.д., предпочтительно (1-1,2):1.

Предпочтительно молярное соотношение акцептора кислоты и соединения, представленного формулой I, составляет (0,6-2):1, например 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 или 2:1 и т.д., предпочтительно (0,7-1):1.

Предпочтительно реакцию проводят при температуре 50-120°C, например, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 или 120°C и т.д.

Предпочтительно реакцию проводят в течение 5-20 ч., например 5, 8, 10, 12, 14, 16, 18 или 20 ч.

В качестве предпочтительного технического решения по настоящему изобретению способ получения азоксистробина, в частности, включает следующие стадии:

осуществление реакции 2-цианофенола или его соли с соединением, представленным формулой I, в неполярном инертном растворителе при 50-120°C при катализе с помощью триметиламинового катализатора с получением азоксистробина, представленного формулой II, где молярное соотношение 2-цианофенола или его соли и соединения, представленного формулой I, составляет (1-1,5):1, молярное соотношение акцептора кислоты и соединения, представленного формулой I, составляет (0,6-2):1, и количество триметиламинового катализатора составляет 0,5-15 мол.% от соединения, представленного формулой I;

добавление воды непосредственно для промывки, удаление растворителя с получением неочищенного продукта и затем кристаллизация растворителя с обеспечением в ходе последующей обработки продукта, представляющего собой азоксистробин.

В соответствии с настоящим изобретением триметиламиновый катализатор можно регенерировать. Наиболее неожиданным является то, что триметиламиновый катализатор (точка кипения составляет 2,9°C) можно регенерировать посредством методик регенерации, основанных на многоступенчатой абсорбции с применением аммиака или аминсодержащего газа, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Отработанную воду, которую отделяют при синтезе азоксистробина, собирают и подвергают вакуумной обработке, азеотропной перегонке или продувают инертным газом, таким как азот, с обеспечением смеси газов. Смесь газов подвергают многоступенчатой абсорбции с помощью воды, 15-25% водного раствора хлористоводородной кислоты, метанола или этанола с получением раствора триметиламина в воде, метаноле или этаноле с концентрацией не более 10-30%. Таким образом, триметиламин можно регенерировать с уровнем регенерации 90% или более, что является достаточным для синтеза продукта, представляющего собой азоксистробин, в достаточной мере снижает содержание общего азота и COD в воде и снижает давление в отношении необходимости защиты окружающей среды.

В соответствии с настоящим изобретением стоимость снижают за счет катализа реакции с помощью триметиламинового катализатора. Например, количество катализатора DABCO, которое используется для синтеза азоксистробина в предшествующем уровне техники, составляет 0,1-2%. Однако цена DABCO является высокой, и цена промышленных продуктов с концентрацией 100% составляет до 60000-70000 юаней/т (рыночная цена в октябре 2017 года), в то время как цена триметиламина с концентрацией 100%, который является широко используемым химическим реактивом, составляет от 8000 до 9000 юаней/т (рыночная цена в октябре 2017 года). Количество триметиламина, используемое в настоящем изобретении, находится в диапазоне, свойственном катализатору (то есть 0,5-15 мол.% от исходных материалов). Хотя используемое количество триметиламина является более высоким по сравнению с DABCO, молекулярная масса триметиламина (молекулярная масса составляет 59,11) является меньшей, чем молекулярная масса DABCO (молекулярная масса составляет 112,17), в результате чего фактическое количество используемого триметиламина составляет лишь в 3-4 раза больше, чем таковое DABCO. Вследствие этого стоимость триметиламинового катализатора составляет менее 50% от стоимости катализатора DABCO, необходимого для синтеза одной тонны продукта, представляющего собой азоксистробин. Кроме того, в соответствии с настоящим изобретением уровень регенерации триметиламина может достигать 90% или более. Стоимость катализатора по настоящему изобретению значительно меньше по сравнению с таковой в предшествующем уровне техники.

В настоящем изобретении регенерированный триметиламиновый катализатор можно повторно

применять для синтеза целевого продукта, представляющего собой азоксистробин, что не только снижает стоимость, но и также снижает содержание аммиачного азота и COD в отработанной воде, и он сохраняет хорошее каталитическое действие, обеспечивая высокий выход продукта, представляющего собой азоксистробин.

По сравнению с предшествующим уровнем техники изобретение имеет следующие преимущества.

В настоящем изобретении предусмотрен способ получения азоксистробина, который осуществляют с применением для целей катализа триметиламинового катализатора, который обеспечивает протекание реакции между 2-цианофенолом или его солью и соединением, представленным формулой I, с получением азоксистробина и обеспечивает достижение уровня выхода продукта реакции, представляющего собой азоксистробин, 98% или больше и упрощение последующей обработки. Триметиламиновый катализатор можно регенерировать с целью повторного применения в синтезе целевого продукта, представляющего собой азоксистробин, это не только снижает стоимость, но также снижает содержание аммиачного азота и COD в отработанной воде. Преимущества способа согласно настоящему изобретению в отношении стоимости и защиты окружающей среды являются значительными и, таким образом, данный способ является пригодным для промышленного производства.

Подробное описание

Технические решения настоящего изобретения дополнительно описаны ниже с использованием конкретных вариантов осуществления. Специалистам в данной области техники будет понятно, что примеры предназначены лишь для способствования пониманию настоящего изобретения и не должны рассматриваться как определенные ограничения настоящего изобретения.

В следующих примерах значения содержания исходных материалов или продуктов представлено в виде массовых процентов и применяемые аббревиатуры исходных материалов обозначают следующие химические названия:

DBU: 1,8-диазабикло[5.4.0]ундец-7-ен;

DMAP: 4-диметиламинопиридин.

Пример 1.

В данном примере в качестве катализатора для синтеза азоксистробина использовали раствор триметиламина в воде, при этом количество триметиламина составляло 8 мол.% относительно метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата. Конкретный способ получения представлял собой следующий. 150 г толуола, 80,99 г (0,25 моль, 99%) метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата, 33,09 г (0,275 моль, 99%) 2-цианофенола, 27,88 г (0,2 моль, 99%) карбоната калия и 3,58 г (0,02 моль, с концентрацией 33%) раствора триметиламина в воде последовательно добавляли в реакционную колбу объемом 500 мл, перемешивали, нагревали до 80°C и инкубировали в течение 8 ч. После завершения реакции добавляли 100 г воды. Слои разделяли с получением 253,59 г толуольного раствора азоксистробина с содержанием 40,21% (вес./вес.), что составляет 98,9% от теоретического значения.

Описанный выше толуольный раствор азоксистробина перегоняли при пониженном давлении. Когда температура в реакционной колбе составляла 110°C, перегонку останавливали, а затем понижали температуру до 70°C. Добавляли 70 г метанола и 5 г воды и перемешивали. В течение 1 ч температуру поддерживали на уровне 70-80°C и затем медленно понижали до 0-5°C, выдерживая в течение 2 ч. Смесь фильтровали, дважды промывали холодным метанолом (10 г×2) и высушивали с получением 98,72 г азоксистробина в виде белого твердого вещества с содержанием 98,21% и выходом 96,14%.

Полученный продукт изучали с помощью ЯМР, структура была охарактеризована следующим образом: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,61 (s, 3H, OCH₃), δ 3,77 (s, 3H, OCH₃), δ 6,44 (s, 1H, Py-H), δ 7,24-7,45 (m, 6H, Ar-H), δ 7,51 (s, 1H, C=CH), δ 7,67-7,74 (m, 2H, Ar-H), 8,42 (s, 1H, Py-H).

Пример 2.

В данном примере в качестве катализатора для синтеза азоксистробина использовали раствор триметиламина в воде, при этом количество триметиламина составляло 15 мол.% относительно метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата. Конкретный способ получения представлял собой следующий.

150 г толуола, 80,99 г (0,25 моль, 99%) метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата, 33,09 г (0,275 моль, 99%) 2-цианофенола, 27,88 г (0,2 моль, 99%) карбоната калия и 8,96 г (0,0375 моль, с концентрацией 33%) раствора триметиламина в воде последовательно добавляли в реакционную колбу объемом 500 мл, перемешивали, нагревали до 80°C и инкубировали в течение 4 ч. После завершения реакции добавляли 100 г воды. Слои разделяли с получением 247,34 г толуольного раствора азоксистробина с содержанием 41,21% (вес./вес.), что составляет 98,94% от теоретического значения.

Последующую обработку осуществляли как в примере 1 с получением 98,92 г азоксистробина, при этом содержание составляло 98,43%, и выход составлял 96,55%.

Пример 3.

В данном примере для синтеза азоксистробина в качестве катализатора использовали раствор три-

метиламина в воде, при этом количество триметиламина составляло 8 мол.% относительно метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата, и в качестве исходного материала использовали 2-цианофеноксид калия. Конкретный способ получения представлял собой следующий.

150 г толуола, 80,99 г (0,25 моль, 99%) метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата, 43,67 г (0,275 моль, 99%) 2-цианофеноксида калия, 8,63 г (0,025 моль, с концентрацией 40%) раствора карбоната калия в воде и 3,58 г (0,02 моль, с концентрацией 33%) раствора триметиламина в воде последовательно добавляли в реакционную колбу объемом 500 мл, перемешивали, нагревали до 80°C и инкубировали в течение 10 ч. После завершения реакции добавляли 100 г воды. Слои разделяли с получением 247,16 г толуольного раствора азоксистробина с содержанием 41,24% (вес./вес.), что составляет 98,94% от теоретического значения.

Последующую обработку осуществляли как в примере 1 с получением 98,68 г азоксистробина, при этом содержание составляло 98,23% и выход составлял 96,12%.

Пример 4.

В данном примере в качестве катализатора для синтеза азоксистробина использовали раствор триметиламина в метаноле, при этом количество триметиламина составляло 8 мол.% относительно метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата. Конкретный способ получения представлял собой следующий.

150 г толуола, 80,99 г (0,25 моль, 99%) метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата, 33,09 г (0,275 моль, 99%) 2-цианофенола, 27,88 г (0,2 моль, 99%) карбоната калия и 3,58 г (0,02 моль, с концентрацией 33%) раствора триметиламина в метаноле последовательно добавляли в реакционную колбу объемом 500 мл, перемешивали, нагревали до 80°C и инкубировали в течение 8 ч. После завершения реакции добавляли 100 г воды. Слои разделяли с получением 249,90 г толуольного раствора азоксистробина с содержанием 40,97% (вес./вес.), что составляет 98,5% от теоретического значения.

Последующую обработку осуществляли как в примере 1 с получением 98,49 г азоксистробина, при этом содержание составляло 98,16%, и выход составлял 95,87%.

Пример 5.

В данном примере в качестве катализатора для синтеза азоксистробина использовали гидрохлорид триметиламина, при этом количество гидрохлорида триметиламина составляло 8 мол.% относительно метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата. Конкретный способ получения представлял собой следующий.

150 г толуола, 80,99 г (0,25 моль, 99%) метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата, 33,09 г (0,275 моль, 99%) 2-цианофенола, 27,88 г (0,2 моль, 99%) карбоната калия и 1,95 г (0,02 моль, с содержанием 98%) гидрохлорида триметиламина последовательно добавляли в реакционную колбу объемом 500 мл, перемешивали, нагревали до 80°C и инкубировали в течение 8 ч. После завершения реакции добавляли 100 г воды. Слои разделяли с получением 250,61 г толуольного раствора азоксистробина с содержанием 41,02% (вес./вес.), что составляет 98,10% от теоретического значения.

Последующую обработку осуществляли как в примере 1 с получением 97,90 г азоксистробина, при этом содержание составляло 98,25%, и выход составлял 95,38%.

Пример 6.

В данном примере в качестве катализатора для синтеза азоксистробина использовали раствор триметиламина в воде, при этом количество триметиламина составляло 0,5 мол.% относительно метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата. Конкретный способ получения представлял собой следующий.

150 г толуола, 80,99 г (0,25 моль, 99%) метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата, 33,09 г (0,275 моль, 99%) 2-цианофенола, 27,88 г (0,2 моль, 99%) карбоната калия и 0,22 г (0,00125 моль, с концентрацией 33%) раствора триметиламина в воде последовательно добавляли в реакционную колбу объемом 500 мл, перемешивали, нагревали до 80°C и инкубировали в течение 18 ч. После завершения реакции добавляли 100 г воды. Слои разделяли с получением 252,74 г толуольного раствора азоксистробина с содержанием 41,87% (вес./вес.), что составляет 95,30% от теоретического значения.

Последующую обработку осуществляли как в примере 1 с получением 95,13 г азоксистробина, при этом содержание составляло 98,11%, и выход составлял 92,55%.

Пример 7.

В данном примере в качестве катализатора для синтеза азоксистробина использовали раствор триметиламина в воде, при этом количество триметиламина составляло 0,5 мол.% относительно метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата. Конкретный способ получения представлял собой следующий.

150 г толуола, 80,99 г (0,25 моль, 99%) метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата, 45,12 г (0,375 моль, 99%) 2-цианофенола, 20,91 г (0,15 моль, 99%) карбоната калия и 0,22 г (0,00125 моль, с концентрацией 33%) раствора триметиламина в воде последовательно добавляли в реакционную колбу объемом 500 мл, перемешивали, нагревали до 50°C и инкубировали в течение 20 ч. После завершения реакции добавляли 100 г воды. Слои разделяли с получением 261,07 г толуольного раствора

азоксистробина с содержанием 40,1% (вес./вес.), что составляет 96,33% от теоретического значения.

Последующую обработку осуществляли как в примере 1 с получением 97,2 г азоксистробина, при этом содержание составляло 98,1%, и выход составлял 94,55%.

Пример 8.

В данном примере в качестве катализатора для синтеза азоксистробина использовали раствор триметиламина в метаноле, при этом количество триметиламина составляло 8 мол.% относительно метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата. Конкретный способ получения представлял собой следующий.

150 г толуола, 80,99 г (0,25 моль, 99%) метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата, 30,08 г (0,25 моль, 99%) 2-цианофенола, 34,85 г (0,25 моль, 99%) карбоната калия и 3,58 г (0,02 моль, с концентрацией 33%) раствора триметиламина в метаноле последовательно добавляли в реакционную колбу объемом 500 мл, перемешивали, нагревали до 120°C и инкубировали в течение 5 ч. После завершения реакции добавляли 100 г воды. Слои разделяли с получением 252,29 г толуольного раствора азоксистробина с содержанием 40,83% (вес./вес.), что составляет 97,9% от теоретического значения.

Последующую обработку осуществляли как в примере 1 с получением 97,45 г азоксистробина, при этом содержание составляло 98,2%, и выход составлял 94,89%.

Пример 9.

В данном примере в качестве катализатора для синтеза азоксистробина использовали раствор триметиламина в метаноле, при этом количество триметиламина составляло 8 мол.% относительно метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата. Конкретный способ получения представлял собой следующий.

150 г толуола, 80,99 г (0,25 моль, 99%) метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата, 39,11 г (0,325 моль, 99%) 2-цианофенола, 69,7 г (0,5 моль, 99%) карбоната калия и 3,58 г (0,02 моль, с концентрацией 33%) раствора триметиламина в метаноле последовательно добавляли в реакционную колбу объемом 500 мл, перемешивали, нагревали до 100°C и инкубировали в течение 12 ч. После завершения реакции добавляли 100 г воды. Слои разделяли с получением 244,19 г толуольного раствора азоксистробина с содержанием 41,8% (вес./вес.), что составляет 98,8% от теоретического значения.

Последующую обработку осуществляли как в примере 1 с получением 98,31 г азоксистробина, при этом содержание составляло 98,23%, и выход составлял 95,76%.

Сравнительный пример 1.

В данном примере азоксистробин синтезировали в отсутствие какого-либо катализатора. Конкретный способ получения представлял собой следующий.

150 г толуола, 80,99 г (0,25 моль, 99%) метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата, 33,09 г (0,275 моль, 99%) 2-цианофенола и 27,88 г (0,2 моль, 99%) карбоната калия последовательно добавляли в реакционную колбу объемом 500 мл, перемешивали, нагревали до 80°C и инкубировали в течение 8 ч. Реакцию проводили под контролем и с обнаружением продуктов, в результате чего было показано, что степень превращения исходного материала (метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата) составляла лишь приблизительно 10%. Добавляли 100 г воды. Слои разделяли с получением 245,38 г толуольного раствора азоксистробина. Измеренное содержание составляло 3,32% (вес./вес.), что составляет 8,08% от теоретического значения. Из-за низкого содержания не проводили последующего процесса кристаллизации.

Из примеров 1-9 можно увидеть, что надлежащих значений выхода можно достичь посредством применения раствора триметиламина в воде или в метаноле и гидрохлорида триметиламина. Выход получаемого в результате реакции толуольного раствора может достигать приблизительно 95%, даже если количество катализатора было снижено до 0,5 мол.%. Каталитическое действие триметиламина было значительным. В сравнительном примере 1, в котором применяли те же условия реакции, что и в примере 5, за исключением того, что при осуществлении сравнительного примера 1 не применяли триметиламиновый катализатор, было получено небольшое количество продукта с выходом менее 10% от теоретического значения.

Примеры 1, 4 и 5 и сравнительные примеры 2-7.

Применяемые катализаторы, молярное соотношение катализатора и реагирующего вещества (Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксипропеноата и значения температуры реакций в примерах 1, 4 и 5 и сравнительных примерах 2-7 приведены в следующей таблице. Остальные условия в ходе процесса получения были такими же, как и в примере 1. Значения выхода полученного толуольного раствора азоксистробина приведены в следующей таблице.

	Названия катализаторов	Количество катализатора (мол. %)	Температура реакции (°C)	Значения выхода толуольного раствора азоксистробина (%)
Сравнительный пример 2	N,N,N,N-тетраметилэтилендиамин	8	80	7,5
Сравнительный пример 3	N,N-диметилпиперазин	8	80	18,6
Сравнительный пример 4	DMAP	8	80	2,0
Сравнительный пример 5	N,N-диметилизопропиламин	8	80	8,8
Сравнительный пример 6	DBU	8	80	8,2
Сравнительный пример 7	триэтиламин	8	80	5,3
Пример 1	раствор триметиламина в воде	8	80	98,9
Пример 4	раствор триметиламина в метаноле	8	80	98,5
Пример 5	гидрохлорид триметиламина	8	80	98,1

Из таблицы можно увидеть, что при тех же условиях выход продукта, представляющего собой азоксистробин, был чрезвычайно снижен при замене триметиламиновым катализатором аналогичным основным веществом, таким как триэтиламин, DBU, N,N-диметилизопропиламин, DMAP, N,N-диметилпиперазин и N,N,N,N-тетраметилэтилендиамин. Следовательно, триметиламиновый катализатор являлся подходящим для реакции согласно настоящему изобретению и не может быть заменен другими аналогичными основными веществами.

Пример 10.

В данном примере триметиламиновый катализатор регенерировали с помощью следующего способа.

(А) Тест абсорбции триметиламина с использованием воды.

Собирали примерно 5 кг водной фазы, которую получали в соответствии с примером 1. Водную фазу объединяли и нагревали до 50°C при перемешивании и затем продували азотом с получением смеси газов. Смесь газов подвергали трехстадийной абсорбции с использованием 200 г воды с получением 239,55 г раствора триметиламина в воде при содержании, составляющем 16,13%, и уровне регенерации, составляющем 95,22%.

(В) Тест абсорбции триметиламина с использованием метанола.

Собирали примерно 5 кг водной фазы, которую получали в соответствии с примером 1. Водную фазу объединяли и нагревали до 50°C при перемешивании и затем продували азотом с получением смеси газов. Смесь газов подвергали трехстадийной абсорбции с использованием 200 г метанола с получением 238,54 г раствора триметиламина в воде при содержании, составляющем 15,84%, и уровне регенерации, составляющем 93,11%.

(С) Тест абсорбции триметиламина с использованием 15% разбавленной хлористоводородной кислоты.

Триметиламин абсорбировали в соответствии с процедурой из примера 8 с использованием 200 г раствора хлористоводородной кислоты с концентрацией 15% с помощью устройства для трехстадийной абсорбции с получением 238,87 г раствора триметиламина в разбавленной хлористоводородной кислоте при содержании, составляющем 26,51%, и уровне регенерации, составляющем 96,53%.

Пример 11.

В данном примере в качестве катализатора для синтеза азоксистробина использовали раствор регенерированного триметиламина в воде (с содержанием, составляющим 16,13%), при этом количество триметиламина составляло 8 мол.% относительно метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата. Конкретный способ представлял собой следующий:

150 г толуола, 80,99 г (0,25 моль, 99%) метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата, 33,09 г (0,275 моль, 99%) 2-цианофенола, 27,88 г (0,2 моль, 99%) карбоната калия и 7,33 г (0,02 моль, с концентрацией 16,13%) раствора регенерированного триметиламина в воде последовательно добавляли в реакционную колбу объемом 500 мл, перемешивали, нагревали до 80°C и инкубировали в течение 8 ч. После завершения реакции добавляли 100 г воды. Слои разделяли с получением 253,02 г

толуольного раствора азоксистробина с содержанием 40,58% (вес./вес.), что составляет 98,22% от теоретического значения.

Последующую обработку осуществляли как в примере 1 с получением 97,94 г азоксистробина, при этом содержание составляло 98,18%, и выход составлял 95,35%.

Пример 12.

В данном примере в качестве катализатора для синтеза азоксистробина использовали раствор регенерированного триметиламина в метаноле (с содержанием, составляющим 15,84%), при этом количество триметиламина составляло 8 мол.% относительно метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата. Конкретный способ представлял собой следующий:

150 г толуола, 80,99 г (0,25 моль, 99%) метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата, 33,09 г (0,275 моль, 99%) 2-цианофенола, 27,88 г (0,2 моль, 99%) карбоната калия и 7,46 г (0,02 моль, с концентрацией 15,84%) раствора регенерированного триметиламина в метаноле последовательно добавляли в реакционную колбу объемом 500 мл, перемешивали, нагревали до 80°C и инкубировали в течение 8 ч. После завершения реакции добавляли 100 г воды. Слои разделяли с получением 248,38 г толуольного раствора азоксистробина с содержанием 41,34% (вес./вес.), что составляет 98,15% от теоретического значения.

Последующую обработку осуществляли как в примере 1 с получением 98,34 г азоксистробина, при этом содержание составляло 98,31%, и выход составлял 95,87%.

Пример 13.

В данном примере в качестве катализатора для синтеза азоксистробина использовали раствор регенерированного гидрохлорида триметиламина в воде (с содержанием, составляющим 26,51%), при этом количество гидрохлорида триметиламина составляло 8 мол.% относительно метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата. Конкретный способ представлял собой следующий:

150 г толуола, 80,99 г (0,02 моль, 99%) метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакрилата, 33,09 г (0,275 моль, 99%) 2-цианофенола, 27,88 г (0,2 моль, 99%) карбоната калия и 7,21 г (0,02 моль, с концентрацией 26,51%) раствора регенерированного гидрохлорида триметиламина в воде последовательно добавляли в реакционную колбу объемом 500 мл, перемешивали, нагревали до 80°C и инкубировали в течение 8 ч. После завершения реакции добавляли 100 г воды. Слои разделяли с получением 246,64 г толуольного раствора азоксистробина с содержанием 41,66% (вес./вес.), что составляет 98,15% от теоретического значения.

Последующую обработку осуществляли как в примере 1 с получением 98,14 г азоксистробина, при этом содержание составляло 98,28%, и выход составлял 95,64%.

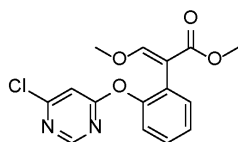
Из примеров 11-13 можно увидеть, что триметиламин являлся пригодным для регенерации и что регенерированный триметиламин можно в условиях обычной эксплуатации применять для синтеза азоксистробина, а также что он характеризуется надлежащей каталитической эффективностью и обеспечивает хороший выход продукта.

В настоящем изобретении предусмотрен способ получения азоксистробина, при осуществлении которого для целей катализа применяют 0,5-15 мол.% триметиламинового катализатора, который обеспечивает протекание реакции между 2-цианофенолом или его солью и соединением, представленным формулой I, в неполярном инертном растворителе с получением азоксистробина и позволяет достичь выхода продукта, представляющего собой азоксистробин, составляющего 98% или больше, и достичь выхода отделенного продукта, составляющего 95% или больше, и упростить последующую обработку. Триметиламинового катализатора можно регенерировать и повторно использовать в осуществлении синтеза целевого продукта, представляющего собой азоксистробин, что не только снижает стоимость, но также снижает содержание общего азота и COD в отработанной воде. Преимущества способа согласно настоящему изобретению в отношении стоимости и защиты окружающей среды являются значительными и, таким образом, данный способ является пригодным для промышленного производства.

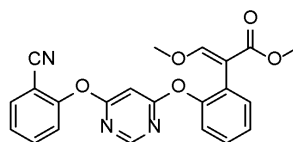
Подробное описание способов по настоящему изобретению проиллюстрировано примерами, представленными выше в настоящем изобретении. Однако настоящее изобретение не ограничено подробно описанными выше способами, т.е. это не означает, что для осуществления настоящего изобретения должно основываться на подробно описанных выше способах. Специалистам в данной области техники будет понятно, что любые модификации настоящего изобретения, равноценные замены каждого исходного материала согласно настоящему изобретению, добавления вспомогательных компонентов, выбор определенных способов и тому подобное находятся в пределах объема правовой охраны и объема раскрытия настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения азоксистробина, где способ получения включает осуществление реакции между 2-цианофенолом или его солью и соединением, представленным формулой I, в присутствии триметиламина в качестве катализатора с получением азоксистробина, представленного формулой II



Формула I



Формула II.

2. Способ получения по п.1, где триметиламин вводят в реакционную среду в виде раствора или соли.
3. Способ получения по п.2, где раствор триметиламина представляет собой любой раствор, выбранный из группы, состоящей из раствора триметиламина в воде, раствора триметиламина в метаноле, раствора триметиламина в этаноле, раствора триметиламина в толуоле и раствора гидрохлорида триметиламина или комбинации по меньшей мере двух растворов, выбранных из них.
4. Способ получения по п.2, где соль триметиламина представляет собой любую соль, выбранную из группы, состоящей из гидрохлорида триметиламина, сульфата триметиламина и метансульфоната триметиламина или комбинации по меньшей мере двух солей, выбранных из них.
5. Способ получения по любому из предыдущих пунктов, где реакцию проводят в неполярном инертном растворителе, при этом неполярный инертный растворитель предпочтительно представляет собой толуол или ксилол, предпочтительно толуол.
6. Способ получения по любому из пп.1-5, где соль 2-цианофенола представляет собой 2-цианофеноксид калия.
7. Способ получения по любому из пп.1-6, где реакцию проводят в присутствии акцептора кислоты, при этом акцептор кислоты предпочтительно представляет собой карбонат калия и/или карбонат натрия.
8. Способ получения по любому из пп.1-7, где количество катализатора составляет 0,5-15 мол.% относительно соединения, представленного формулой I.
9. Способ получения по любому из пп.1-8, где молярное соотношение 2-цианофенола или его соли и соединения, представленного формулой I, составляет (1-1,5):1, предпочтительно (1-1,2):1, при этом предпочтительно молярное соотношение акцептора кислоты и соединения, представленного формулой I, составляет (0,6-2):1, предпочтительно (0,7-1):1.
10. Способ получения по любому из пп.1-9, где реакцию проводят при температуре 50-120°C, при этом предпочтительно реакцию проводят в течение 5-20 ч.

