

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 767 961**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/52** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2018** **E 18155233 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019** **EP 3476838**

54 Título: **Método para preparar azoxistrobina**

30 Prioridad:

**31.10.2017 CN 201711049391**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**19.06.2020**

73 Titular/es:

**CAC NANTONG CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)**  
**Fourth Huanghai Road Yangkou Chemical**  
**Industrial Park Rudong County**  
**226407 Nantong City Jiangsu, CN**

72 Inventor/es:

**YANG, BINGLIAN;**  
**WANG, HAISHUI;**  
**XIE, SIMIAN;**  
**TIAN, XIAOHONG y**  
**XU, JIWANG**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 767 961 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Método para preparar azoxistrobina

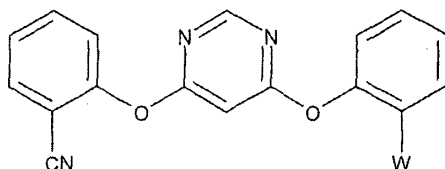
**Campo técnico**

5 La presente invención pertenece al campo técnico de la síntesis orgánica y se refiere a un método para preparar azoxistrobina.

**Antecedentes**

10 La azoxistrobina es un fungicida sistémico novedoso, de alta eficiencia y amplio espectro que se puede usar para rociar tallos y hojas, y para el procesamiento de semillas y el procesamiento del suelo. Sin embargo, existen algunos problemas en la síntesis de azoxistrobina que incluyen, por ejemplo, la imposibilidad de reciclar el catalizador, los altos costes, las dificultades en el procesamiento posterior y los bajos rendimientos, que afectan la aplicación de azoxistrobina.

15 El documento CN101163682 describe un método para preparar azoxistrobina haciendo reaccionar 2-cianofenol con un compuesto representado por la fórmula (I) bajo la catálisis de DABCO. La cantidad de DABCO utilizada en este método es 0,1-2% en moles con respecto al compuesto representado por la fórmula (I) y el compuesto representado por la fórmula (I) tiene una estructura de



20 en donde w es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi) acrilato de metilo, es decir  $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$ , o el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propionato de metilo, es decir  $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$ , o una mezcla de los dos grupos. En este método, el rendimiento de la reacción puede alcanzar el 98,7% con el catalizador DABCO en un disolvente polar aprótico DMF que tiene un alto punto de ebullición (150 °C). Durante el procesamiento posterior, el DMF se elimina primero por  
 25 destilación a vacío y después se añaden tolueno y agua y se agita hasta la estratificación, para proporcionar una disolución de tolueno que contiene azoxistrobina. La mayor parte del catalizador llega a las aguas residuales debido a la buena solubilidad en agua de DABCO y el catalizador DABCO no puede reciclarse debido a su alto punto de ebullición (174 °C), lo que resulta en mayores costes y altos niveles de nitrógeno y COD (por sus siglas en inglés, Chemical oxygen demand) total en las aguas residuales, que son difíciles para procesar. Durante el procesamiento  
 30 posterior de este método, existe la necesidad de una destilación de alto vacío (para eliminar DMF a 100 °C), lo que aumenta las dificultades en la operación del taller, así como la necesidad de la posterior adición de tolueno y agua, lo que causa una operación engorrosa.

35 Adicionalmente, el documento EP0794177 describe un método para sintetizar una pirimidina 4,6-disustituida asimétrica haciendo reaccionar un compuesto de cloropirimidina sustituido con trimetilamina para formar una sal de amonio cuaternario halogenada de pirimidina sustituida, en la que la cantidad de trimetilamina es 3 veces mayor que la de la cloropirimidina sustituida. La sal de amonio cuaternario halogenada de pirimidina sustituida se separa y se somete a una reacción con un compuesto fenólico en un disolvente orgánico para preparar un compuesto de pirimidina 4,6-disustituido asimétrico. La cantidad de trimetilamina utilizada en este método es grande; y la sal de amonio cuaternario obtenida necesita separarse, y el rendimiento de separación es bajo, solo aproximadamente 80%; además,  
 40 se necesitan dos etapas para obtener un compuesto de pirimidina 4,6-disustituido, lo que causa una operación industrial engorrosa.

Las tecnologías relacionadas se conocen a partir del documento WO 2008/043977A1.

45 Por lo tanto, tal método para preparar azoxistrobina es deseable en la técnica que en este método el catalizador puede reciclarse, el nitrógeno total y la COD en las aguas residuales se reducen y se puede lograr una "síntesis en un recipiente", y el método es conveniente para operación industrial, tiene las ventajas de protección ambiental y alto rendimiento.

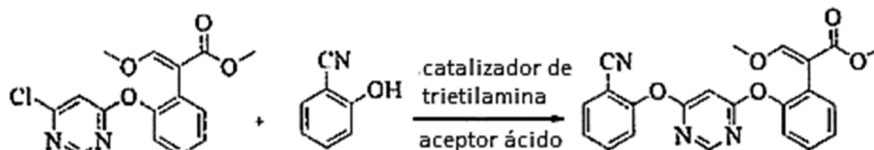
**Sumario de la invención**

45 En vista de las deficiencias de la técnica anterior, el objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar azoxistrobina, que supere los problemas de la técnica anterior que incluyen la imposibilidad de reciclaje del catalizador, el alto coste, las dificultades en el reciclaje y el engorroso proceso industrial. El catalizador se recicla fácilmente, el rendimiento del producto es alto, y se logra una "síntesis en un recipiente" en el esquema técnico de la presente invención, y es conveniente para la aplicación industrial.

La presente invención adopta las siguientes soluciones técnicas para lograr el objeto.



En la presente invención, la reacción tiene la siguiente ecuación:



En la presente invención, el nombre químico del compuesto representado por la fórmula I puede ser (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo.

5 En la presente invención, la cantidad del catalizador de trimetilamina es 0,5-15% en moles, por ejemplo 0,5% en moles, 0,6% en moles, 0,8% en moles, 1% en moles, 3% en moles, 5% en moles, 7% en moles, 9% en moles, 10% en moles, 12% en moles o 15% en moles del compuesto representado por la fórmula I.

Preferiblemente, la relación molar de 2-cianofenol o una sal del mismo al compuesto representado por la fórmula I es (1-1,5):1, por ejemplo 1:1, 1,1:1, 1,2:1, 1,3:1, 1,4:1 o 1,5:1, etc., preferiblemente (1-1,2):1.

10 Preferiblemente, la relación molar del aceptor ácido al compuesto representado por la fórmula I es (0,6-2):1, por ejemplo 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 o 2:1, etc., preferiblemente (0,7-1):1.

Preferiblemente, la reacción se realiza a una temperatura de 50-120 °C, por ejemplo 50 °C, 60 °C, 70 °C, 80 °C, 90 °C, 100 °C, 110 °C o 120 °C, etc.

Preferiblemente, la reacción se realiza durante 5-20 h, por ejemplo 5 h, 8 h, 10 h, 12 h, 14 h, 16 h, 18 h o 20 h.

15 Como una disolución técnica preferida de la presente invención, el método para preparar azoxistrobina comprende específicamente los siguientes etapas de:

hacer reaccionar 2-cianofenol o una sal del mismo con un compuesto representado por la fórmula I en un disolvente inerte no polar a 50-120 °C bajo la catálisis de un catalizador de trimetilamina para obtener la azoxistrobina representada por la fórmula II, en donde la relación molar de 2-cianofenol o una sal del mismo al compuesto representado por la fórmula I es (1-1,5):1, la relación molar del aceptor ácido al compuesto representado por la fórmula I es (0,6-2):1, y la cantidad de el catalizador de trimetilamina es 0,5-15% en moles del compuesto representado por la fórmula I;

20

añadir agua directamente al lavado, desolventizar para obtener un producto bruto y después cristalizar el disolvente para proporcionar un producto de azoxistrobina durante el procesamiento posterior.

25 En la presente invención, el catalizador de trimetilamina puede reciclarse. Lo más sorprendente es que el catalizador de trimetilamina (siendo el punto de ebullición 2,9 °C) puede reciclarse mediante técnicas de reciclaje de absorción en múltiples etapas con amoníaco o gas a base de amina que son bien conocidos por los expertos en la técnica. El agua residual que se separa en la síntesis de azoxistrobina se recoge y se somete a vacío, destilación azeotrópica o se purga con un gas inerte tal como nitrógeno para proporcionar una mezcla de gases. La mezcla de gases se somete a una absorción de múltiples etapas con agua, disolución acuosa de ácido clorhídrico al 15-25%, metanol o etanol para obtener una disolución de trimetilamina en agua, metanol o etanol con una concentración de hasta 10-30%. La trimetilamina, por lo tanto, puede reciclarse con una tasa de reciclaje de 90% o más, que cumple con la síntesis del producto azoxistrobina, reduce considerablemente el nitrógeno total y la COD en agua, y reduce la presión de la protección del medio ambiente.

30

35 El coste se reduce en la presente invención catalizando la reacción con el catalizador de trimetilamina. Por ejemplo, la cantidad de catalizador DABCO, que se usa en la síntesis de azoxistrobina en la técnica anterior, es 0,1-2%. Sin embargo, el precio de DABCO es alto, y el precio de los productos industriales con una concentración de 100% es de hasta 60000-70000 Yuan/ton (precio de mercado en Octubre de 2017), mientras que el precio de la trimetilamina con una concentración de 100%, que es una sustancia química de uso común, es de 8000 a 9000 Yuan/ton (precio de mercado en Octubre de 2017). La cantidad de trimetilamina utilizada en la presente invención está dentro del intervalo de catalizador (es decir, 0,5-15 mol% de las materias primas). Aunque la cantidad de trimetilamina utilizada es mayor que la de DABCO, el peso molecular de la trimetilamina (siendo el peso molecular 59,11) es menor que el de DABCO (siendo el peso molecular 112,17), resultando en que la cantidad real de trimetilamina utilizada es solo 3-4 veces la de DABCO. Por lo tanto, el coste del catalizador de trimetilamina es menor que 50% del catalizador DABCO requerido para sintetizar una tonelada de producto de azoxistrobina. Además, la tasa de reciclaje de trimetilamina puede alcanzar 90% o más en la presente invención. El coste de catalizador de la presente invención se reduce significativamente en comparación con la técnica anterior.

40

45

50 En la presente invención, el catalizador de trimetilamina reciclado puede reutilizarse para sintetizar el producto objetivo azoxistrobina, que no solo reduce el coste sino que también reduce el nitrógeno amoniacal y el contenido de COD en las aguas residuales, y sigue teniendo un buen efecto catalítico, proporcionando un producto azoxistrobina con un alto rendimiento.

En comparación con la técnica anterior, la presente invención tiene los siguientes beneficios:

La presente invención proporciona un método para preparar azoxistrobina, que se realiza usando un catalizador de trimetilamina para catalizar, permitiendo que el 2-cianofenol o una sal del mismo reaccione con un compuesto representado por la fórmula I para obtener azoxistrobina y permitiendo que el rendimiento de la reacción del producto azoxistrobina alcance 98% o más y el procesamiento posterior para ser simple. El catalizador de trimetilamina se puede reciclar para reutilizarlo para la síntesis del producto objetivo azoxistrobina, lo que no solo reduce el coste sino que también reduce el contenido de nitrógeno amoniacal y COD en las aguas residuales. Las ventajas con respecto al coste y la protección del medio ambiente en el método según la presente invención son significativas y, por lo tanto, el método es adecuado para la producción industrial.

## 10 Descripción detallada

Las soluciones técnicas de la presente invención se describen adicionalmente a continuación usando realizaciones específicas. Los expertos en la técnica deben comprender que los ejemplos son meramente para ayudar a comprender la presente invención y no deben interpretarse como limitaciones específicas de la presente invención.

El contenido de las materias primas o productos está representado por porcentajes en masa en los siguientes ejemplos y las abreviaturas de las materias primas involucradas se refieren a los siguientes nombres químicos:

DBU: 1,8-diazabicyclo [5,4,0] undec-7-eno

DMAP: 4-dimetilaminopiridina.

### Ejemplo 1

En este ejemplo, una disolución de trimetilamina en agua con la cantidad de 8% en moles de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo se utilizó como catalizador para sintetizar azoxistrobina. El método de preparación específico fue:

Se añadieron secuencialmente 150 g de tolueno, 80,99 g (0,25 mol, 99%) de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, 33,09 g (0,275 mol, 99%) de 2-cianofenol, 27,88 g (0,2 mol, 99%) de carbonato de potasio y 3,58 g (0,02 mol, con una concentración del 33%) de disolución de trimetilamina en agua en un matraz de reacción de 500 mL, se agitó, se calentó a 80 °C y se incubó durante 8 h. Cuando se completó la reacción, se añadió 100 g de agua. Las capas se separaron para obtener 253,59 g de una disolución de tolueno de azoxistrobina, con un contenido de 40,21% (p/p), que es el 98,9% del valor teórico.

La disolución en tolueno de azoxistrobina descrita anteriormente se destiló a presión reducida. La destilación se detuvo cuando la temperatura en el matraz de reacción fue 110 °C, y después la temperatura se redujo a 70 °C. Se añadieron 70 g de metanol y 5 g de agua y se agitó. La temperatura se mantuvo a 70-80 °C durante 1 h, y después se redujo lentamente a 0-5 °C, manteniéndose durante 2 h. La mezcla se filtró, se lavó dos veces con metanol frío (10 g x 2) y se secó para obtener 98,72 g de azoxistrobina como un sólido blanco con un contenido del 98,21% y un rendimiento de 96,14%.

El producto resultante se caracterizó por RMN, la estructura se caracterizó de la siguiente manera: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,61 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), δ 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 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).

### Ejemplo 2

En este ejemplo, se usó una disolución de trimetilamina en agua con la cantidad de 15% en moles de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo como catalizador para sintetizar azoxistrobina. El método de preparación específico fue:

Se añadieron secuencialmente 150 g de tolueno, 80,99 g (0,25 mol, 99%) de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, 33,09 g (0,275 mol, 99%) de 2-cianofenol, 27,88 g (0,2 mol, 99%) de carbonato de potasio y 8,96 g (0,0375 mol, con una concentración del 33%) de disolución de trimetilamina en agua en un matraz de reacción de 500 mL, se agitó, se calentó a 80 °C y se incubó durante 4 h. Cuando se completó la reacción, se añadió 100 g de agua. Las capas se separaron para obtener 247,34 g de una disolución de tolueno de azoxistrobina, con un contenido del 41,21% (p/p), que es el 98,94% del valor teórico.

El procesamiento posterior se realizó como el Ejemplo 1 para proporcionar 98,92 g de azoxistrobina con un contenido del 98,43% y un rendimiento del 96,55%.

### Ejemplo 3

En este ejemplo, se usó una disolución de trimetilamina en agua con la cantidad de 8% en moles de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo como catalizador y se usó 2-cianofenóxido de potasio como materia prima para sintetizar azoxistrobina. El método de preparación específico fue:

5 Se añadieron secuencialmente 150 g de tolueno, 80,99 g (0,25 mol, 99%) de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, 43,67 g (0,275 mol, 99%) de 2-cianofenóxido de potasio, 8,63 g (0,025 mol, con una concentración del 40% ) de disolución de carbonato de potasio en agua y 3,58 g (0,02 mol, con una concentración de 33%) de disolución de trimetilamina en agua en un matraz de reacción de 500 mL, se agitó, se calentó a 80 °C y se incubó durante 10 h. Cuando se completó la reacción, se añadió 100 g de agua. Las capas se separaron para obtener 247,16 g de una disolución de tolueno de azoxistrobina, con un contenido del 41,24% (p/p), que es el 98,94% del valor teórico.

El procesamiento posterior se realizó como el Ejemplo 1 para proporcionar 98,68 g de azoxistrobina con un contenido del 98,23% y un rendimiento del 96,12%.

#### 10 Ejemplo 4

En este ejemplo, se usó una disolución de trimetilamina en metanol con la cantidad de 8% en moles de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo como catalizador para sintetizar azoxistrobina. El método de preparación específico fue:

15 Se añadieron secuencialmente 150 g de tolueno, 80,99 g (0,25 mol, 99%) de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, 33,09 g (0,275 mol, 99%) de 2-cianofenol, 27,88 g (0,2 mol, 99%) de carbonato de potasio y 3,58 g (0,02 mol, con una concentración del 33%) de disolución de trimetilamina en metanol en un matraz de reacción de 500 mL, se agitó, se calentó a 80 °C y se incubó durante 8 h. Cuando se completó la reacción, se añadió 100 g de agua. Las capas se separaron para obtener 249,90 g de una disolución de tolueno de azoxistrobina, con un contenido del 40,97% (p/p), que es el 98,5% del valor teórico.

20 El procesamiento posterior se realizó como el Ejemplo 1 para proporcionar 98,49 g de azoxistrobina con un contenido del 98,16% y un rendimiento del 95,87%.

#### Ejemplo 5

25 En este ejemplo, se usó un clorhidrato de trimetilamina con la cantidad de 8% en moles de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo como catalizador para sintetizar azoxistrobina. El método de preparación específico fue:

30 Se añadieron secuencialmente 150 g de tolueno, 80,99 g (0,25 mol, 99%) de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, 33,09 g (0,275 mol, 99%) de 2-cianofenol, 27,88 g (0,2 mol, 99%) de carbonato de potasio y 1,95 g (0,02 mol, con un contenido de 98%) de clorhidrato de trimetilamina en un matraz de reacción de 500 mL, se agitó, se calentó a 80 °C y se incubó durante 8 h. Cuando se completó la reacción, se añadió 100 g de agua. Las capas se separaron para obtener 250,61 g de una disolución de tolueno de azoxistrobina, con un contenido del 41,02% (p/p), que es el 98,10% del valor teórico.

El procesamiento posterior se realizó como el Ejemplo 1 para proporcionar 97,90 g de azoxistrobina con un contenido del 98,25% y un rendimiento del 95,38%.

#### Ejemplo 6

35 En este ejemplo, se usó una disolución de trimetilamina en agua con la cantidad de 0,5% en moles de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo como catalizador para sintetizar azoxistrobina. El método de preparación específico fue:

40 Se añadieron secuencialmente 150 g de tolueno, 80,99 g (0,25 mol, 99%) de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, 33,09 g (0,275 mol, 99%) de 2-cianofenol, 27,88 g (0,2 mol, 99%) de carbonato de potasio y 0,22 g (0,00125 mol, con una concentración del 33%) de disolución de trimetilamina en agua en un matraz de reacción de 500 mL, se agitó, se calentó a 80 °C y se incubó durante 18 h. Cuando se completó la reacción, se añadió 100 g de agua. Las capas se separaron para obtener 252,74 g de una disolución de tolueno de azoxistrobina, con un contenido del 41,87% (p/p), que es el 95,30% del valor teórico.

45 El procesamiento posterior se realizó como el Ejemplo 1 para proporcionar 95,13 g de azoxistrobina con un contenido del 98,11% y un rendimiento del 92,55%.

#### Ejemplo 7

En este ejemplo, una disolución de trimetilamina en agua con la cantidad de 0,5% en moles de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo se utilizó como catalizador para sintetizar azoxistrobina. El método de preparación específico fue:

50 Se añadieron secuencialmente 150 g de tolueno, 80,99 g (0,25 mol, 99%) de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, 45,12 g (0,375 mol, 99%) de 2-cianofenol, 20,91 g (0,15 mol, 99%) de carbonato de potasio y 0,22 g (0,00125 mol, con una concentración del 33%) de disolución de trimetilamina en agua en un matraz de reacción de 500 mL, se agitó, se calentó a 50 °C y se incubó durante 20 h. Cuando se completó la reacción, se añadió

100 g de agua. Las capas se separaron para obtener 261,07 g de una disolución de tolueno de azoxistrobina, con un contenido del 40,1% (p/p), el 96,33% del valor teórico.

El procesamiento posterior se realizó como el Ejemplo 1 para proporcionar 97,2 g de azoxistrobina con un contenido del 98,1% y un rendimiento del 94,55%.

#### 5 Ejemplo 8

En este ejemplo, se usó una disolución de trimetilamina en metanol con la cantidad de 8% en moles de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo como catalizador para sintetizar azoxistrobina. El método de preparación específico fue:

10 Se añadieron secuencialmente 150 g de tolueno, 80,99 g (0,25 mol, 99%) de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, 30,08 g (0,25 mol, 99%) de 2-cianofenol, 34,85 g (0,25 mol, 99%) de carbonato de potasio y 3,58 g (0,02 mol, con una concentración del 33%) de disolución de trimetilamina en metanol en un matraz de reacción de 500 mL, se agitó, se calentó a 120 °C y se incubó durante 5 h. Cuando se completó la reacción, se añadió 100 g de agua. Las capas se separaron para obtener 252,29 g de una disolución de tolueno de azoxistrobina, con un contenido del 40,83% (p/p), que es el 97,9% del valor teórico.

15 El procesamiento posterior se realizó como el Ejemplo 1 para proporcionar 97,45 g de azoxistrobina con un contenido del 98,2% y un rendimiento del 94,89%.

#### Ejemplo 9

20 En este ejemplo, se usó una disolución de trimetilamina en metanol con la cantidad de 8% en moles de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo como catalizador para sintetizar azoxistrobina. El método de preparación específico fue:

25 Se añadieron secuencialmente 150 g de tolueno, 80,99 g (0,25 mol, 99%) de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, 39,11 g (0,325 mol, 99%) de 2-cianofenol, 69,7 g (0,5 mol, 99%) de carbonato de potasio y 3,58 g (0,02 mol, con una concentración del 33%) de disolución de trimetilamina en metanol en un matraz de reacción de 500 mL, se agitó, se calentó a 100 °C y se incubó durante 12 h. Cuando se completó la reacción, se añadió 100 g de agua. Las capas se separaron para obtener 244,19 g de una disolución de tolueno de azoxistrobina, con un contenido del 41,8% (p/p), que es el 98,8% del valor teórico.

El procesamiento posterior se realizó como el Ejemplo 1 para proporcionar 98,31 g de azoxistrobina con un contenido del 98,23% y un rendimiento del 95,76%.

#### Ejemplo comparativo 1

30 La azoxistrobina se sintetizó en ausencia de cualquier catalizador en este ejemplo. El método de preparación específico fue el siguiente:

35 Se añadieron secuencialmente 150 g de tolueno, 80,99 g (0,25 mol, 99%) de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, 33,09 g (0,275 mol, 99%) de 2-cianofenol y 27,88 g (0,2 mol, 99%) de carbonato de potasio a un matraz de reacción de 500 mL, se agitó, se calentó a 80 °C y se incubó durante 8 h. La reacción fue monitoreada y detectada, mostrando que la tasa de conversión de la materia prima ((*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo) fue solo aproximadamente el 10%. Se añadió 100 g de agua. Las capas se separaron para obtener 245,38 g de una disolución en tolueno de azoxistrobina. Se midió que el contenido era 3,32% (p/p), que es el 8,08% del valor teórico. No se realizó proceso adicional de cristalización debido al bajo contenido.

40 Puede verse en los ejemplos 1 a 9 que se pueden lograr buenos rendimientos usando una disolución de trimetilamina en agua y en metanol y un clorhidrato de trimetilamina.

45 El rendimiento de la disolución de tolueno obtenida por la reacción puede alcanzar aproximadamente el 95%, incluso si la cantidad de catalizador se redujo a 0,5% en moles. El efecto catalítico de la trimetilamina fue significativo. Se generó una pequeña cantidad de producto con un rendimiento inferior al 10% del valor teórico en el Ejemplo comparativo 1, que tiene las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 5, excepto que el Ejemplo comparativo 1 se realizó en ausencia de catalizador de trimetilamina.

#### Ejemplos 1, 4 y 5 y ejemplos comparativos 2 a 7

50 Los catalizadores utilizados, la relación molar del catalizador al reactivo (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxipropenoato y la temperatura de las reacciones en los Ejemplos 1, 4 y 5 y los Ejemplos comparativos 2 a 7 se muestran en la siguiente Tabla 1. Otras condiciones durante el proceso de preparación fueron las mismas que en el Ejemplo 1. Los rendimientos de la disolución de tolueno de azoxistrobina obtenida se muestran en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

	Los nombres del catalizador.	La cantidad de catalizador (% en moles)	La temperatura de la reacción (°C)	Los rendimientos de la disolución de tolueno de azoxistrobina (%)
Ejemplo comparativo 2	N,N,N,N-tetrametilendiamina	8	80	7,5
Ejemplo comparativo 3	N,N-dimetilpiperazina	8	80	18,6
Ejemplo comparativo 4	DMAP	8	80	2,0
Ejemplo comparativo 5	N,N-dimetilisopropilamina	8	80	8,8
Ejemplo comparativo 6	DBU	8	80	8,2
Ejemplo comparativo 7	triethylamina	8	80	5,3
Ejemplo 1	disolución de trimetilamina en agua	8	80	98,9
Ejemplo 4	disolución de trimetilamina en metanol	8	80	98,5
Ejemplo 5	clorhidrato de trimetilamina	8	80	98,1

5 Puede verse en la Tabla 1 que el rendimiento del producto azoxistrobina disminuyó extremadamente cuando se reemplazó el catalizador de trimetilamina con una sustancia básica similar tal como triethylamina, DBU, N,N-dimetilisopropilamina, DMAP, N,N-dimetilpiperazina y N,N,N,N-tetrametilendiamina en las mismas condiciones. Por lo tanto, el catalizador de trimetilamina fue específico para la reacción de la presente invención y no puede ser reemplazado por otras sustancias básicas similares.

#### Ejemplo 10

El catalizador de trimetilamina se recicló en este ejemplo con el método siguiente:

##### 10 (A) Ensayo de absorción de trimetilamina con agua

Se recogieron aproximadamente 5 kg de fase acuosa, que se obtuvo según el Ejemplo 1. La fase acuosa se combinó y se calentó a 50 °C con agitación, y después se purgó con nitrógeno para obtener una mezcla de gases. La mezcla de gases se sometió a una absorción en tres etapas con 200 g de agua para obtener 239,55 g de una disolución de trimetilamina en agua con un contenido del 16,13% y una tasa de reciclaje del 95,22%.

##### 15 (B) Ensayo de absorción de trimetilamina con metanol

Se recogieron aproximadamente 5 kg de fase acuosa, que se obtuvo según el Ejemplo 1. La fase acuosa se combinó y se calentó a 50 °C con agitación, y después se purgó con nitrógeno para obtener una mezcla de gases. La mezcla de gases se sometió a una absorción en tres etapas con 200 g de metanol para obtener 238,54 g de una disolución de trimetilamina en agua con un contenido del 15,84% y una tasa de reciclaje del 93,11%.

##### 20 (C) Ensayo de absorción de trimetilamina con 15% de ácido clorhídrico diluido

La trimetilamina se absorbió usando 200 g de disolución de ácido clorhídrico que tenía una concentración del 15% a través de un aparato de absorción de tres etapas según el procedimiento del Ejemplo 8 para obtener 238,87 g de una disolución de trimetilamina en ácido clorhídrico diluido, con un contenido del 26,51% y una tasa de reciclaje del 96,53%.



## Ejemplo 11

En este ejemplo, se usó una disolución de trimetilamina reciclada en agua (con un contenido del 16,13%) como catalizador para sintetizar azoxistrobina, cuya cantidad es 8% en moles de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo. El método específico fue:

- 5 Se añadieron secuencialmente 150 g de tolueno, 80,99 g (0,25 mol, 99%) de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, 33,09 g (0,275 mol, 99%) de 2-cianofenol, 27,88 g (0,2 mol, 99%) de carbonato de potasio y 7,33 g (0,02 mol, con una concentración de 16,13%) de la disolución de trimetilamina reciclada en agua en un matraz de reacción de 500 mL, se agitó, se calentó a 80°C y se incubó durante 8 h. Cuando se completó la reacción, se añadió 100 g de agua. Las capas se separaron para obtener 253,02 g de una disolución de tolueno de azoxistrobina, con un contenido del 40,58% (p/p), que es el 98,22% del valor teórico.

El procesamiento posterior se realizó como el Ejemplo 1 para proporcionar 97,94 g de azoxistrobina con un contenido del 98,18% y un rendimiento del 95,35%.

## Ejemplo 12

- 15 En este ejemplo, se usó una disolución de trimetilamina reciclada en metanol (con un contenido del 15,84%) como catalizador para sintetizar azoxistrobina, cuya cantidad es 8% en moles de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo. El método específico fue:

- 20 Se añadieron secuencialmente 150 g de tolueno, 80,99 g (0,25 mol, 99%) de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, 33,09 g (0,275 mol, 99%) de 2-cianofenol, 27,88 g (0,2 mol, 99%) de carbonato de potasio y 7,46 g (0,02 mol, con una concentración de 15,84%) de la disolución de trimetilamina reciclada en metanol en un matraz de reacción de 500 mL, se agitó, se calentó a 80 °C y se incubó durante 8 h. Cuando se completó la reacción, se añadió 100 g de agua. Las capas se separaron para obtener 248,38 g de una disolución de tolueno de azoxistrobina, con un contenido del 41,34% (p/p), que es el 98,15% del valor teórico.

El procesamiento posterior se realizó como el Ejemplo 1 para proporcionar 98,34 g de azoxistrobina con un contenido del 98,31% y un rendimiento del 95,87%.

- 25 Ejemplo 13

En este ejemplo, se usó una disolución de clorhidrato de trimetilamina reciclada en agua (con del 26,51%) como catalizador para sintetizar azoxistrobina, cuya cantidad es 8% en moles de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo. El método específico fue:

- 30 Se añadieron secuencialmente 150 g de tolueno, 80,99 g (0,02 mol, 99%) de (*E*)-2-[2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, 33,09 g (0,275 mol, 99%) de 2-cianofenol, 27,88 g (0,2 mol, 99%) de carbonato de potasio y 7,21 g (0,02 mol, con una concentración de 26,51%) de la disolución de clorhidrato de trimetilamina reciclada en agua en un matraz de reacción de 500 mL, se agitó, se calentó a 80°C y se incubó durante 8 h. Cuando se completó la reacción, se añadió 100 g de agua. Las capas se separaron para obtener 246,64 g de una disolución de tolueno de azoxistrobina, con un contenido del 41,66% (p/p), que es el 98,15% del valor teórico.

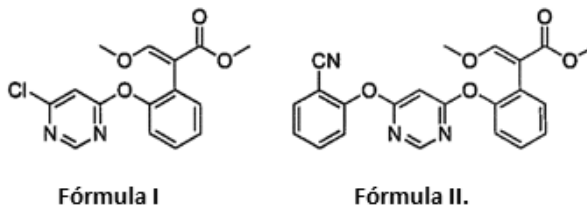
- 35 El procesamiento posterior se realizó como el Ejemplo 1 para proporcionar 98,14 g de azoxistrobina con un contenido del 98,28% y un rendimiento del 95,64%.

Se puede ver en los ejemplos 11 a 13 que la trimetilamina era reciclable, y la trimetilamina reciclada también se puede usar normalmente para la síntesis de azoxistrobina, que también tiene una buena eficacia catalítica y conduce a un buen rendimiento del producto.

- 40 La presente invención proporciona un proceso para preparar azoxistrobina, que se realiza usando 0,5 a 15% en moles de catalizador de trimetilamina para catalizar, permitiendo que el 2-cianofenol o una sal del mismo reaccione con un compuesto representado por la fórmula I en un disolvente inerte no polar para obtener azoxistrobina y permitir que el rendimiento del producto azoxistrobina alcance el 98% o más, el rendimiento del producto separado alcance el 95% o más y el procesamiento posterior sea simple. El catalizador de trimetilamina puede reciclarse y reutilizarse para sintetizar el producto objetivo azoxistrobina, lo que no solo reduce el coste sino que también reduce el nitrógeno total y la COD en las aguas residuales. Las ventajas con respecto al coste y la protección del medio ambiente en el método según la presente invención son significativas y, por lo tanto, el método es adecuado para la producción industrial.

## REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación para azoxistrobina, en donde el método de preparación comprende hacer reaccionar 2-cianofenol o una sal del mismo con un compuesto representado por la fórmula I bajo la catálisis de un catalizador de trimetilamina para obtener azoxistrobina representada por la fórmula II:



- 5    2. El método de preparación según la reivindicación 1, en donde el catalizador de trimetilamina es trimetilamina, una disolución de trimetilamina o una sal de trimetilamina;
- preferiblemente, la disolución de trimetilamina es una cualquiera seleccionada del grupo que consiste en una disolución de trimetilamina en agua, una disolución de trimetilamina en metanol, una disolución de trimetilamina en etanol, una disolución de trimetilamina en tolueno y una disolución de clorhidrato de trimetilamina, o una combinación
- 10 de al menos dos seleccionadas de las mismas
- preferiblemente, la sal de trimetilamina es cualquiera seleccionada del grupo que consiste en clorhidrato de trimetilamina, sulfato de trimetilamina y metanosulfonato de trimetilamina, o una combinación de al menos dos seleccionados de los mismos.
- 15 3. Método de preparación según la reivindicación 1 o 2, en donde la reacción se realiza en un disolvente inerte no polar;
- preferiblemente, el disolvente inerte no polar es tolueno, xileno o acetato de butilo, preferiblemente tolueno.
4. El método de preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la sal de 2-cianofenol es 2-cianofenóxido de potasio.
- 20 5. El método de preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la reacción se realiza en presencia de un aceptor ácido;
- preferiblemente, el aceptor ácido es carbonato de potasio y/o carbonato de sodio.
6. El método de preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la cantidad del catalizador de trimetilamina es 0,5-15% en moles del compuesto representado por la fórmula I.
- 25 7. El método de preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la relación molar de 2-cianofenol o una sal del mismo al compuesto representado por la fórmula I es (1-1,5):1, preferiblemente (1-1,2):1;
- preferiblemente, la relación molar del aceptor ácido al compuesto representado por la fórmula I es (0,6-2):1, preferiblemente (0,7-1):1.
8. El método de preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la reacción se realiza a una temperatura de 50-120 °C;
- 30 preferiblemente, la reacción se realiza durante 5-20 h.
9. El método de preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el método de preparación comprende: hacer reaccionar 2-cianofenol o una sal del mismo con un compuesto representado por la fórmula I en un disolvente inerte no polar a 50-120 °C bajo catálisis de un catalizador de trimetilamina para obtener la azoxistrobina representada por la fórmula II, en la cual la cantidad del catalizador de trimetilamina es 0,5-15% en moles del
- 35 compuesto representado por la fórmula I y la relación molar de 2-cianofenol o una sal del mismo al compuesto representado por la fórmula I es (1-1,5):1.
10. El método de preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el catalizador de trimetilamina se recicla.