

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 800 576**

51 Int. Cl.:

C07D 239/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2018** **E 18155198 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020** **EP 3476837**

54 Título: **Método para preparar compuestos intermedios de azoxistrobina**

30 Prioridad:

31.10.2017 CN 201711049390

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

30.12.2020

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:

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

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 800 576 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 compuestos intermedios de azoxistrobina

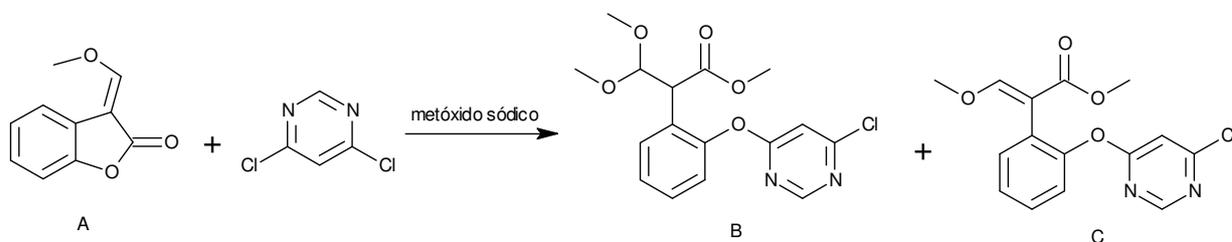
Campo técnico

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

Antecedentes

10 La azoxistrobina es un producto fungicida de amplio espectro y alta eficacia utilizado en la agricultura, que tiene las ventas más grandes del mundo en la actualidad y es ampliamente producido y utilizado. Las síntesis del compuesto B y el compuesto C, que son compuestos intermedios clave de azoxistrobina, generalmente se realizan mediante una reacción de apertura del anillo y eterificación de benzofuranona (compuesto A) con disolución de 4,6-dicloropirimidina en metóxido sódico/metanol.

15 En la actualidad, la mayoría de las empresas nacionales adoptan el método descrito en el documento CN1062139A, es decir, añadiendo metóxido sódico directamente para iniciar una reacción de apertura de anillo y eterificación y sintetizando así una mezcla de compuestos B y C a partir del compuesto A sin añadir ningún catalizador, que tiene la ruta de la siguiente manera:



Sin embargo, el rendimiento del método descrito en el documento CN1062139A solo se puede mantener en aproximadamente 60-70% y se produce un gran número de subproductos en esta reacción, lo que afecta directamente a la purificación del producto en las etapas posteriores.

20 Otro método de preparación es sintetizar una mezcla de compuesto B y compuesto C a partir del compuesto A usando el catalizador DABCO como se describe en el documento CN102311392A. Sin embargo, dicho catalizador es costoso, y tiene un alto punto de ebullición y, por lo tanto, es difícil de reciclar, lo que da como resultado un alto contenido de nitrógeno amoniacal en las aguas residuales, dificultades y altos costos de procesamiento de aguas residuales e inconvenientes para la protección del medio ambiente y el ahorro de energía, aunque el DABCO puede mejorar la velocidad de reacción como catalizador.

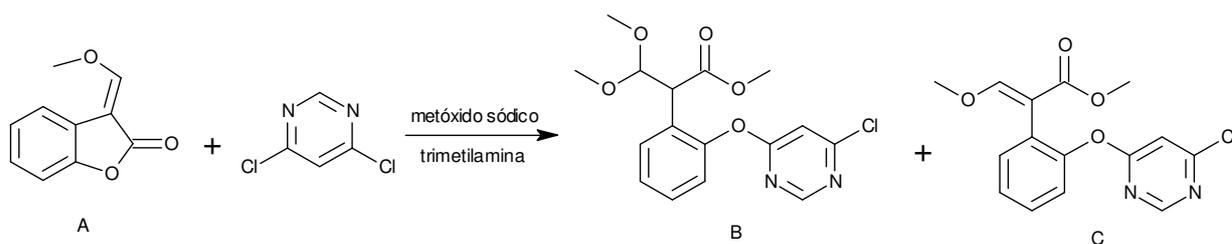
25 Por lo tanto, en la técnica se desea un método de bajo costo y de alta eficacia para preparar el compuesto B y compuesto C, intermedios clave de azoxistrobina, método en el que el catalizador se pueda reciclar fácilmente y se pueda reducir el contenido de nitrógeno amoniacal en las aguas residuales.

Compendio de la invención

30 A la vista de las deficiencias de la técnica anterior, el objetivo de la presente invención es proporcionar un método para preparar compuestos intermedios clave de azoxistrobina. La trimetilamina se usa en el método como catalizador, lo que aumenta en gran medida la velocidad de reacción y el rendimiento del producto. Además, el catalizador tiene un bajo punto de ebullición y, por lo tanto, puede reciclarse fácilmente, lo que reduce el contenido de nitrógeno amoniacal en las aguas residuales sintéticas, es respetuoso con el medio ambiente y de alta eficacia y reduce significativamente el costo de producción.

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

40 La presente invención proporciona un método para preparar compuestos intermedios de azoxistrobina, que comprende: hacer reaccionar el compuesto A y dicloropirimidina en presencia de un catalizador de trimetilamina con la adición de una disolución de metóxido sódico en metanol o la adición de metóxido sódico y metanol por separado para producir una mezcla de compuesto B y compuesto C, intermedios de azoxistrobina, con una ecuación de reacción como la siguiente:



En la presente invención, el catalizador de trimetilamina se usa para catalizar la síntesis de una mezcla de compuesto B y compuesto C, intermedios clave de azoxistrobina, a partir del compuesto A y dicloropirimidina, lo que en gran medida acelera la reacción y aumenta el rendimiento del producto. Además, el catalizador de trimetilamina tiene un bajo punto de ebullición y, por lo tanto, puede reciclarse fácilmente, reduciendo el contenido de nitrógeno amoniacal en las aguas residuales sintéticas y las dificultades en el procesamiento de las aguas residuales, lo que es beneficioso para la protección del medio ambiente y reduce significativamente los costos de producción y posterior procesamiento. Además, el catalizador de trimetilamina reciclado puede reutilizarse, que también tiene un alto efecto catalítico y también logra un alto rendimiento de producto.

Preferiblemente, el catalizador de trimetilamina es trimetilamina, una disolución de trimetilamina o una sal de trimetilamina. Es decir, en la presente invención, la trimetilamina puede ser trimetilamina pura (es decir, trimetilamina que está en forma de gas a temperatura y presión normales), y también puede ser una disolución de trimetilamina o una sal que se forma a partir de trimetilamina, en la que la trimetilamina funciona como un catalizador. Se puede usar trimetilamina en diversas formas, como en forma de gas, disolución y sal, que tiene un buen efecto catalítico.

Preferiblemente, la disolución de trimetilamina es 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 isopropanol, una disolución de trimetilamina en tolueno y una disolución de trimetilamina en xileno, o una combinación de al menos dos seleccionadas de las mismas.

Preferiblemente, la sal de trimetilamina es cualquiera seleccionada del grupo que consiste en hidrócloruro de trimetilamina, sulfato de trimetilamina y metanosulfonato de trimetilamina, o una combinación de al menos dos seleccionadas de las mismas.

El presente inventor ha descubierto sorprendentemente que se puede usar trimetilamina como catalizador en la preparación de una mezcla de compuesto B y compuesto C, intermedios de azoxistrobina, que puede no solamente aumentar los rendimientos del compuesto B y compuesto C intermedios sino que también permite que la trimetilamina en el agua residual sea reciclada y reutilizada fácilmente cuando termina la reacción, reduciendo así el contenido de nitrógeno amoniacal en las aguas residuales, lo que tiene importantes ventajas económicas sintéticas.

En la presente invención, el catalizador de trimetilamina se extrae calentando y burbujeando con nitrógeno en las aguas residuales después de la preparación y se absorbe usando metanol para obtener una disolución de trimetilamina en metanol. La disolución de trimetilamina recuperada en metanol puede reutilizarse para catalizar la síntesis de una mezcla de compuesto B y compuesto C, intermedios clave de azoxistrobina, a partir del compuesto A y dicloropirimidina. El contenido de nitrógeno amoniacal en las aguas residuales puede reducirse de 300 ppm a 20 ppm o menos, y la tasa de recuperación de trimetilamina puede alcanzar el 90% o más mediante la adopción del método de reciclaje. La presente invención resuelve los problemas que incluyen la dificultad de reciclaje, el alto contenido de nitrógeno amoniacal en las aguas residuales, las dificultades y los altos costos para el procesamiento de aguas residuales que resultan del alto punto de ebullición de DABCO.

Preferiblemente, la relación molar de compuesto A al catalizador de trimetilamina es 1:0.002-0.05, por ejemplo 1:0.002, 1:0.004, 1:0.006, 1:0.008, 1:0.01, 1:0.03, 1:0.05, etc.

Preferiblemente, la relación molar de compuesto A a dicloropirimidina es 1:(1-1.4), por ejemplo 1:1, 1:1.05, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.25, 1:1.3, 1:1.35 ó 1:1.4.

Preferiblemente, la reacción se realiza a una temperatura de -20°C a 30°C, por ejemplo -20°C, -15°C, -10°C, -5°C, 0°C, 5°C, 10°C, 15°C, 20°C, 25°C ó 30°C, preferiblemente de 0 a 30°C.

Preferiblemente, la reacción se realiza durante 1-10 h, por ejemplo 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h ó 10 h.

Como solución técnica preferida, el método de preparación de la presente invención es: hacer reaccionar el compuesto A y dicloropirimidina en presencia de un catalizador de trimetilamina con la adición de una disolución de metóxido sódico en metanol o la adición de metóxido sódico y metanol por separado a una temperatura de -20°C a 30°C para proporcionar una mezcla de compuesto B y compuesto C, intermedios de azoxistrobina, en la que la relación molar de compuesto A al catalizador de trimetilamina es 1:(0.002-0.05) y la relación molar de compuesto A a la dicloropirimidina es 1:(1-1.4).

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

El compuesto B y compuesto C, intermedios de azoxistrobina, se sintetizan a partir del compuesto A en la presente invención, que se cataliza usando un catalizador de trimetilamina, lo que permite que el rendimiento de la mezcla del compuesto B y el compuesto C sea de hasta el 85% e incluso puede ser del 90% o más y permite que la reacción tenga alta eficacia y alto rendimiento. Además, el catalizador de trimetilamina tiene un punto de ebullición bajo y, por lo tanto, puede reciclarse fácilmente para que el contenido de nitrógeno amoniacal en agua pueda reducirse a 20 ppm o menos, y la tasa de reciclaje de trimetilamina puede ser de hasta 90% o más, resolviendo los problemas que incluyen la dificultad del reciclaje, el alto contenido de nitrógeno amoniacal en las aguas residuales, las dificultades y los altos costos para el procesamiento de las aguas residuales que resultan del alto punto de ebullición del catalizador DABCO. El catalizador de trimetilamina reciclado puede reutilizarse para preparar el compuesto B y compuesto C intermedios, que también tiene un alto efecto catalítico y también puede lograr un alto rendimiento de producto. El uso de un catalizador de trimetilamina para catalizar las síntesis del compuesto B y compuesto C intermedios de azoxistrobina a partir del compuesto A permite que la reacción sea altamente eficaz y reduce el costo de producción. El método de la presente invención tiene importantes ventajas económicas sintéticas y es adecuado para la producción industrial.

Descripción detallada

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

Los contenidos de las materias primas o productos se representan mediante porcentajes en masa en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

49.3 g de compuesto A (98%, 0.274 moles), 44.8 g de dicloropirimidina (98.5%, 0.296 moles) y 203 ml de tolueno se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas, de 500 ml, agitado uniformemente a temperatura ambiente. Se añadieron además 0.42 g de una disolución de trimetilamina en metanol (con un contenido de 30%, 0.00213 moles), se enfrió a 5°C con agitación, momento en el que se añadieron gota a gota 55 g de una disolución de metóxido sódico en metanol (28.87%, 0.294 moles), controlando que el tiempo de adición fuera de 5 h, y se incubó a 5°C durante 1 h después de la adición. Se añadió ácido clorhídrico al 2% para acidificar la mezcla a pH = 1 después de la incubación. La mezcla se lavó después dos veces mediante agitación con agua y se separó el disolvente para obtener 80 g de un producto, sin purificar, del compuesto B y el compuesto C. Determinada por un método de estándar interno con HPLC, la relación del compuesto B al compuesto C en el producto sin purificar fue 70:10 y el rendimiento de la mezcla del compuesto B y el compuesto C fue 90%.

Ejemplo 2

49.3 g de compuesto A (98%, 0.274 moles), 44.8 g de dicloropirimidina (98.5%, 0.296 moles) y 203 ml de tolueno se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas, de 500 ml, agitado uniformemente a temperatura ambiente. Se añadieron además 0.336 g de una disolución de trimetilamina en metanol (con un contenido del 30%, 0.0017 moles), se enfrió a 5°C con agitación, momento en el cual se añadieron gota a gota 55 g de una disolución de metóxido sódico en metanol (28.87%, 0.294 moles), controlando que el tiempo de adición fuera de 5 h, y se incubó a 5°C durante 1 h después de la adición. Se añadió ácido clorhídrico al 2% para acidificar la mezcla a pH = 1 después de la incubación. La mezcla se lavó después dos veces mediante agitación con agua y se separó el disolvente para obtener 76 g de un producto, sin purificar, del compuesto B y el compuesto C. Determinada por un método de estándar interno con HPLC, la relación del compuesto B al compuesto C en el producto sin purificar fue 67:8 y el rendimiento de la mezcla del compuesto B y el compuesto C fue 85%.

Ejemplo 3

49.3 g de compuesto A (98%, 0.274 moles), 44.8 g de dicloropirimidina (98.5%, 0.296 moles) y 203 ml de tolueno se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas, de 500 ml, agitado uniformemente a temperatura ambiente. Se añadieron además 0.207 g de hidrocloreto de trimetilamina (con un contenido de 98%, 0.00213 moles), se enfrió a 5°C con agitación, momento en el que se añadieron gota a gota 55 g de una disolución de metóxido sódico en metanol (28.87%, 0.294 moles), controlando que el tiempo de adición fuera de 5 h, y se incubó a 5°C durante 1 h después de la adición. Se añadió ácido clorhídrico al 2% para acidificar la mezcla a pH = 1 después de la incubación. La mezcla se lavó después dos veces mediante agitación con agua y se separó el disolvente para obtener 78.5 g de un producto, sin purificar, del compuesto B y el compuesto C. Determinada por un método de estándar interno con HPLC, la relación del compuesto B al compuesto C en el producto sin purificar fue 66:13 y el rendimiento de la mezcla del compuesto B y el compuesto C fue 89%.

Ejemplo 4

49.3 g de compuesto A (98%, 0.274 moles), 44.8 g de dicloropirimidina (98.5%, 0.296 moles), y 203 ml de tolueno se

añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas, de 500 ml, agitado uniformemente a temperatura ambiente. Se añadieron además 0.504 g de una disolución de trimetilamina en metanol (que tenía un contenido de 30%, 0.00255 moles), se enfrió a 5°C con agitación, momento en el cual se añadieron gota a gota 55 g de una disolución de metóxido sódico en metanol (28.87%, 0.294 moles), controlando que el tiempo de adición fuera de 5 h, y se incubó a 5°C durante 1 h después de la adición. Se añadió ácido clorhídrico al 2% para acidificar la mezcla a pH = 1 después de la incubación. La mezcla se lavó después dos veces mediante agitación con agua y se separó el disolvente para obtener 79.6 g de un producto, sin purificar, del compuesto B y el compuesto C. Determinada por un método de estándar interno con HPLC, la relación del compuesto B al compuesto C en el producto sin purificar fue 70:10 y el rendimiento de la mezcla del compuesto B y el compuesto C fue 89%.

10 Ejemplo 5

49.3 g de compuesto A (98%, 0.274 moles), 44.8 g de dicloropirimidina (98.5%, 0.296 moles) y 203 ml de tolueno se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas, de 500 ml, agitado uniformemente a temperatura ambiente. Se añadieron además 0.42 g de una disolución de trimetilamina en metanol (con un contenido de 30%, 0.00213 moles), se enfrió a 10°C con agitación, momento en el que se añadieron gota a gota 55 g de una disolución de metóxido sódico en metanol (28.87%, 0.294 moles), controlando que el tiempo de adición fuera de 5 h, y se incubó a 10°C durante 1 h después de la adición. Se añadió ácido clorhídrico al 2% para acidificar la mezcla a pH = 1 después de la incubación. La mezcla se lavó después dos veces mediante agitación con agua y se separó el disolvente para obtener 77.2 g de un producto, sin purificar, del compuesto B y el compuesto C. Determinada por un método de estándar interno con HPLC, la relación del compuesto B al compuesto C en el producto sin purificar fue 66:13 y el rendimiento de la mezcla del compuesto B y el compuesto C fue 86%.

Ejemplo 6

49.3 g de compuesto A (98%, 0.274 moles), 41.47 g de dicloropirimidina (98.5%, 0.274 moles) y 203 ml de tolueno se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas, de 500 ml, agitado uniformemente a temperatura ambiente. Se añadieron 0.11 g de una disolución de trimetilamina en metanol (que tenía un contenido de 30%, 0.000548 moles), se enfrió a 5°C con agitación, momento en el que se añadieron gota a gota 55 g de una disolución de metóxido sódico en metanol (28.87%, 0.294 moles), controlando que el tiempo de adición fuera de 5 h, y se incubó a 10°C durante 10 h después de la adición. Se añadió ácido clorhídrico al 2% para acidificar la mezcla a pH = 1 después de la incubación. La mezcla se lavó después dos veces mediante agitación con agua y se separó el disolvente para obtener 81.2 g de un producto, sin purificar, del compuesto B y el compuesto C. Determinada por un método de estándar interno con HPLC, la relación del compuesto B al compuesto C en el producto sin purificar fue 72:12 y el rendimiento de la mezcla del compuesto B y el compuesto C fue 90%.

Ejemplo 7

49.3 g de compuesto A (98%, 0.274 moles), 58.1 g de dicloropirimidina (98.5%, 0.384 moles) y 203 ml de tolueno se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas, de 500 ml, agitado uniformemente a temperatura ambiente. Se añadieron además 2.7 g de una disolución de trimetilamina en metanol (que tenía un contenido de 30%, 0.0137 moles), se enfrió a 5°C con agitación, momento en el que se añadieron gota a gota 55 g de una disolución de metóxido sódico en metanol (28.87%, 0.294 moles), controlando que el tiempo de adición fuera de 5 h, se incubó a 30°C durante 1 h después de la adición. Se añadió ácido clorhídrico al 2% para acidificar la mezcla a pH = 1 después de la incubación. La mezcla se lavó después dos veces mediante agitación con agua y se separó el disolvente para obtener 82.0 g de un producto, sin purificar, del compuesto B y el compuesto C. Determinada por un método de estándar interno con HPLC, la relación del compuesto B al compuesto C en el producto sin purificar fue 68:13 y el rendimiento de la mezcla del compuesto B y el compuesto C fue 88%.

Ejemplo 8

49.3 g de compuesto A (98%, 0.274 moles), 44.8 g de dicloropirimidina (98.5%, 0.296 moles) y 203 ml de tolueno se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas, de 500 ml, agitado uniformemente a temperatura ambiente. En el sistema de reacción se introdujeron 0.0137 moles de trimetilamina en estado gaseoso, se enfrió a 5°C con agitación, momento en el que se añadieron gota a gota 55 g de una disolución de metóxido sódico en metanol (28.87%, 0.294 moles), controlando que el tiempo de adición fuera de 5 h, y se incubó a 10°C durante 5 h después de la adición. Se añadió ácido clorhídrico al 2% para acidificar la mezcla a pH = 1 después de la incubación. La mezcla se lavó después dos veces mediante agitación con agua y se separó el disolvente para obtener 76 g de un producto, sin purificar, del compuesto B y el compuesto C. Determinada por un método de estándar interno con HPLC, la relación del compuesto B al compuesto C en el producto sin purificar fue 68:14 y el rendimiento de la mezcla del compuesto B y el compuesto C fue 86%.

Ejemplo 9

49.3 g de compuesto A (98%, 0.274 moles), 44.8 g de dicloropirimidina (98.5%, 0.296 moles) y 203 ml de tolueno se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas, de 500 ml, agitado uniformemente a temperatura ambiente. Se añadieron además 0.42 g de una disolución de trimetilamina en metanol (que tenía un contenido de 30%, 0.00213 moles), se enfrió a 5°C con agitación. Se añadieron 39 g de metanol y se añadieron al matraz 16.2 g de

5 metóxido sódico sólido en 10 porciones iguales en 5 h (añadiendo 1 porción igual cada 30 min), y se incubó a 5°C durante 1 h después de la adición. Se añadió ácido clorhídrico al 2% para acidificar la mezcla a pH = 1 después de la incubación. La mezcla se lavó después dos veces mediante agitación con agua y se separó el disolvente para obtener 80 g de un producto, sin purificar, del compuesto B y el compuesto C. Determinada por un método de estándar interno con HPLC, la relación del compuesto B al compuesto C en el producto sin purificar fue 70:10 y el rendimiento de la mezcla del compuesto B y el compuesto C fue 90%.

Ejemplo 10

10 Basándose en 10000 g del agua residual acidificada obtenida en el Ejemplo 1 que contenía 14 g de trimetilamina, se añadieron 450 g de hidróxido sódico (32%) en forma líquida para ajustar el pH a 11. La temperatura del agua residual se elevó a 60°C y el agua residual se burbujeó introduciendo una pequeña cantidad de nitrógeno. El gas final se secó a través de una torre de secado con hidróxido sódico y después se absorbió a través de una torre de absorción de tres etapas con 75 g de metanol para obtener 88.7 g de una disolución de metanol que contenía trimetilamina, en la que el contenido de trimetilamina era del 15% y la tasa de reciclaje de trimetilamina era 95%.

15 49.3 g de compuesto A (98%, 0.274 moles), 44.8 g de dicloropirimidina (98.5%, 0.296 moles) y 203 ml de tolueno se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas, de 500 ml, agitado uniformemente a temperatura ambiente. Se añadieron además 0.84 g de la disolución de trimetilamina reciclada en metanol obtenida anteriormente (que tenía un contenido de 15%, 0.00213 moles), se enfrió a 5°C con agitación, momento en el que se añadieron gota a gota 55 g de una disolución de metóxido sódico en metanol (28.87%, 0.294 moles), controlando que el tiempo de adición fuera de 5 h, y se incubó a 5°C durante 1 h después de la adición. Se añadió ácido clorhídrico al 2% para acidificar la mezcla a pH = 1 después de la incubación. La mezcla se lavó después dos veces mediante agitación con agua y se separó el disolvente para obtener 78.9 g de un producto, sin purificar, del compuesto B y el compuesto C. Determinada por un método de estándar interno con HPLC, la relación del compuesto B al compuesto C en el producto sin purificar fue 70:10 y el rendimiento de la mezcla del compuesto B y el compuesto C fue 89%, lo que demuestra que también se puede lograr una buena eficacia catalítica y rendimiento de producto usando catalizador de trimetilamina reciclado.

Ejemplos comparativos 1 a 6

Los catalizadores utilizados y la relación molar de catalizador a compuesto A se mostraron en la siguiente Tabla 1, otras condiciones durante el procedimiento de preparación fueron las mismas que en el Ejemplo 1. Los rendimientos de los productos obtenidos se mostraron en la siguiente Tabla 1.

30 Tabla 1

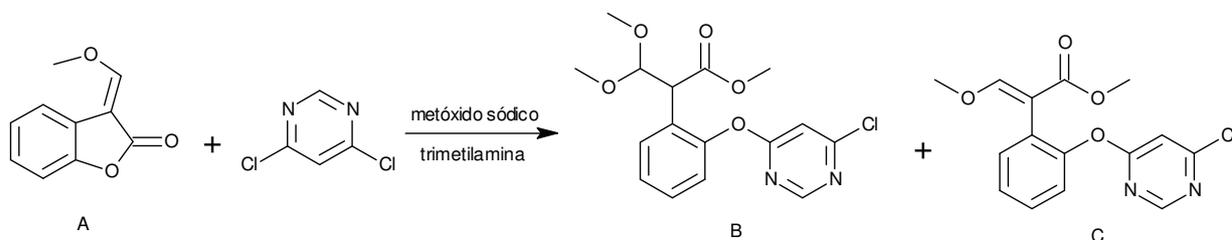
	Los nombres del catalizador.	La relación de catalizador a compuesto A	El rendimiento de la mezcla de compuesto B y compuesto C (%)
Ejemplo comparativo 1	N,N,N,N-tetrametiletilendiamina	0.00777:1	70%
Ejemplo comparativo 2	N,N-dimetilpiperazina	0.00777:1	65%
Ejemplo comparativo 3	N,N-dimetilpiridina	0.00777:1	20%
Ejemplo comparativo 4	N,N-dimetilisopropilamina	0.00777:1	30%
Ejemplo comparativo 5	diazabicyclo	0.00777:1	20%
Ejemplo comparativo 6	trietilamina	0.00777:1	25%

35 Se puede ver en la Tabla 1 que el rendimiento de la mezcla del compuesto B y el compuesto C disminuyó extremadamente cuando se reemplazó el catalizador de trimetilamina con una sustancia básica similar tal como trietilamina, diazabicyclo, N, N-dimetilisopropilamina, N, N-dimetilpiridina, N, N-dimetilpiperazina y N, N, N, N-tetrametiletilendiamina 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.

40 Se ilustran métodos detallados de la presente invención mediante ejemplos descritos anteriormente en la presente invención. Sin embargo, la presente invención no se limita a los métodos detallados descritos anteriormente, es decir, no significa que la presente invención deba basarse en los métodos detallados descritos anteriormente para implementarse. Los expertos en la técnica deben entender que cualquier modificación de la presente invención, sustituciones equivalentes de cada materia prima de la presente invención, adiciones de componentes auxiliares, selecciones de métodos específicos y similares caen dentro del alcance de protección y el alcance de divulgación de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de compuestos intermedios de azoxistrobina, en donde el método de preparación comprende hacer reaccionar el compuesto A y dicloropirimidina en presencia de un catalizador de trimetilamina con la adición de una disolución de metóxido sódico en metanol o la adición de metóxido sódico y metanol por separado para producir una mezcla de compuesto B y compuesto C, intermedios de azoxistrobina, con una ecuación de reacción como la siguiente:



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.
3. El método de preparación según la reivindicación 2, en donde la disolución de trimetilamina es 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 isopropanol, una disolución de trimetilamina en tolueno y una disolución de trimetilamina en xileno, o una combinación de al menos dos seleccionadas de las mismas.
4. El método de preparación según la reivindicación 2, en donde la sal de trimetilamina es cualquiera seleccionada del grupo que consiste en hidrocloreto de trimetilamina, sulfato de trimetilamina y metanosulfonato de trimetilamina, o una combinación de al menos dos seleccionadas de las mismas.
5. El método de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la relación molar del compuesto A al catalizador de trimetilamina es 1:(0.002-0.05).
6. El método de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la relación molar de compuesto A a dicloropirimidina es 1:(1-1.4).
7. El método de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la reacción se realiza a una temperatura de -20°C a 30°C.
8. El método de preparación según la reivindicación 7, en donde la reacción se realiza a una temperatura de 0°C a 30°C.
9. El método de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la reacción se realiza durante 8-10 h.
10. El método de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el método de preparación comprende hacer reaccionar el compuesto A y dicloropirimidina en presencia de un catalizador de trimetilamina con la adición de una disolución de metóxido sódico en metanol o la adición de metóxido sódico y metanol por separado a una temperatura de -20°C a 30°C para producir una mezcla de compuesto B y compuesto C, intermedios de azoxistrobina, en la que la relación molar del compuesto A al catalizador de trimetilamina es 1:(0.002-0.05) y la relación molar del compuesto A a la dicloropirimidina es 1:(1-1.4).