



УКРАЇНА

(19) UA (11) 90898 (13) C2  
(51) МПК  
C07D 239/52 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ ПІРИМІДИНУ

1

2

(21) a200712943

(22) 13.04.2006

(24) 10.06.2010

(86) PCT/GB2006/001361, 13.04.2006

(31) 0508422.3

(32) 26.04.2005

(33) GB

(46) 10.06.2010, Бюл.№ 11, 2010 р.

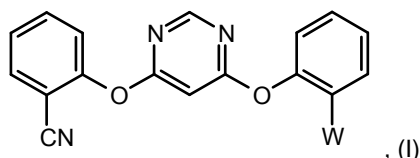
(72) УІТТОН АЛАН ДЖОН, GB, БОЙД ЕВАН КЕМ-ПБЕЛЛ, GB, ВАСС ДЖЕК, GB

(73) СІНДЖЕНТА ЛІМІТЕД, GB

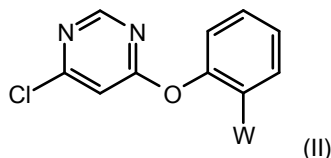
(56) WO 0172719 A1, 04.10.2001

WO 9208703 A1, 29.05.1992

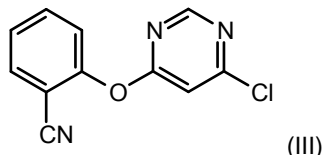
(57) 1. Спосіб одержання сполуки формули (I):



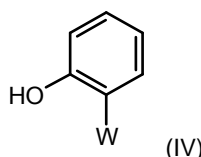
який включає за вибором (а) взаємодію сполуки формули (II):



з 2-ціанофенолом або його сіллю в присутності від 0,1 до менше 2 % мол. 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану, або (b) взаємодію сполуки формули (III):



із сполукою формули (IV):



(IV)  
в присутності від 0,1 до менше 2 % мол. 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану;  
де W являє собою метил-(Е)-2-(3-метоксі)акрилатну групу  $C(CO_2CH_3) = CHOCH_3$  або метил-2-(3,3-диметокси)пропаноатну групу  $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$ , або суміш двох груп.  
2. Спосіб за п. 1, який проводять в присутності від 0,2 до 1,4 % мол. 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану.  
3. Спосіб за п. 1 або 2, який проводять в інертному розчиннику або розріджувачі.  
4. Спосіб за п. 3, в якому інертний розріджувач або розчинник являє собою метилізобутилкетон, циклогексанон, N,N-діізопропілетиламін, ізопропілацетат або N,N-диметилформамід.  
5. Спосіб за п. 4, в якому інертний розчинник або розріджувач являє собою N,N-диметилформамід.  
6. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який проводять в присутності 1,0 % мол. 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану.  
7. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який проводять у водній системі.  
8. Спосіб за п. 7, де як сіль 2-ціанофенолу використовується 2-ціанофеноксид калію.  
9. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який проводять в присутності акцептора кислоти.  
10. Спосіб за п. 9, в якому акцептор кислоти являє собою карбонат калію або карбонат натрію.  
11. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який проводять при температурі від 0 до 100 °C.  
12. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан є останнім компонентом, що додають.

Даний винахід належить до способу одержання стробілуринового фунгіциду метил-(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофеноксі)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-

метоксіакрилату (азоксистробіну), а також до його нових попередників.

Способи одержання азоксистробіну описані в публікації WO 92/08703. У одному зі способів азок-

(13) C2

(11) 90898

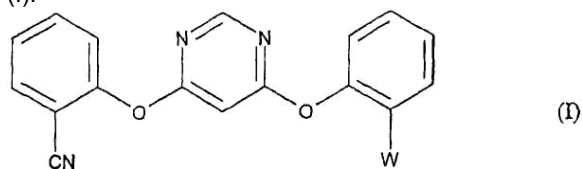
(19) UA

систробін одержують реакцією 2-ціанофенолу з метил-(Е)-2-[2-(6-хлорпіримидин-4-ілокси)феніл]-3-метоксиакрилатом.

У публікації WO 01/72719 розкритий спосіб одержання з високим виходом похідних асиметричного 4,6-біс(арилокси)піримідину, в якому 6-хлор-4-арилоксипіримідин вводять в реакцію з фенолом, необов'язково в присутності розчинника і/або основи з додаванням від 2 до 40% мол. 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану (DABCO).

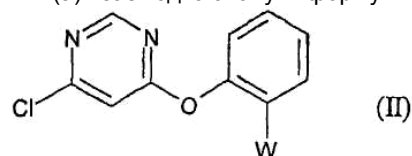
Даний винахід заснований на встановленні факту, що при одержанні азоксистробіну або нового ацетального попередника азоксистробіну з використанням DABCO як каталізатора можуть бути використані значно більш низькі кількості відносно дорогого каталізатора, ніж передбачається в публікації WO 01/72719, без зниження виходу. Крім зниження вартості є додаткова перевага з точки зору забруднення навколишнього середовища, оскільки зменшується кількість каталізатора, що виводиться з водними вихідними потоками процесу.

Таким чином, відповідно до даного винаходу пропонується спосіб одержання сполуки формули (I):



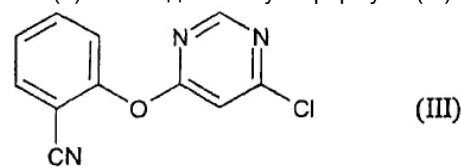
де W являє собою метил-(Е)-2-(3-метоксі)акрилатну групу  $C(CO_2CH_3)=CHONCH_3$  або метил-2-(3,3-диметокси)пропаноатну групу  $C(CO_2CH_3)CH(ONCH_3)_2$ , або суміш двох груп, і спосіб включає або:

(a) взаємодію сполуки формули (II):

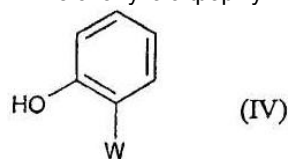


де W має наведені вище значення, з 2-ціанофенолом або його сіллю (переважно з 2-ціанофеноксом калію) в присутності від 0,1 до 2% мол. 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану, або

(b) взаємодію сполуки формули (III):

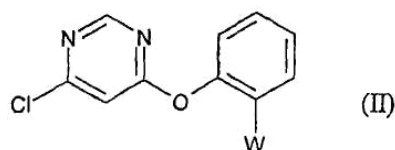


із сполукою формули (IV):



де W має наведені вище значення, в присутності від 0,1 до 2% мол. 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану.

У переважному варіанті здійснення спосіб винаходу включає взаємодію сполуки формули (II):



де W має наведені вище значення, з 2-ціанофенолом або його сіллю (переважно з 2-ціанофеноксом калію) в присутності від 0,1 до 2% мол. 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану.

Сполука формули (I), де W являє собою метил-2-(3,3-диметокси)пропаноатну групу  $C(CO_2CH_3)CH(ONCH_3)_2$  [тобто, сполуку метил-2-[2-[6-(2-ціанофенокси)піримидин-4-ілокси]феніл]-3,3-диметоксипропаноат (звану далі «азоксистробінацеталь»)], являє собою нову сполуку і складає частину даного винаходу. Зокрема, винахід включає виділений азоксистробінацеталь по суті в чистій формі [тобто, в формі продукту, що містить від 85 до 100% мас, переважно від 90 до 100% мас. азоксистробінацеталу].

Коли спосіб даного винаходу проводять з використанням сполуки формули (II), де W являє собою 2-(3,3-диметокси)пропаноатну групу, або з використанням сполуки формули (IV), де W являє собою 2-(3,3-диметокси)пропаноатну групу, одержаний продукт може містити деяку частку сполуки формули (I), де W являє собою метил-(Е)-2-(3-метоксі)акрилатну групу. Це відбувається, оскільки, мабуть, в умовах процесу метанол відщеплюється від метил-2-(3,3-диметокси)пропаноатної групи. По тій же причині, якщо процес проводять з використанням сполуки формули (II) або сполуки формули (IV), де W являє собою суміш метил-2-(3,3-диметокси)пропаноатної групи і метил-(Е)-2-(3-метоксі)акрилатної групи (а винахід включає такий процес), одержуваний продукт буде являти собою сполуку формули (I), де W являє собою суміш метил-2-(3,3-диметокси)пропаноатної групи і метил-(Е)-2-(3-метоксі)акрилатної групи; однак, продукт може містити більш високу частку сполуки формули (I), де W являє собою метил-(Е)-2-(3-метоксі)акрилатну групу, ніж очікується, виходячи з частки метил-(Е)-2-(3-метоксі)акрилатної групи у вихідній суміші внаслідок такого можливого відщеплення метанолу. Це не призводить до значущих наслідків, оскільки звичайно буде необхідно перетворити продукт формули (I), де W являє собою метил-2-(3,3-диметокси)пропаноатну групу, на сполуку формули (I), де W являє собою метил-(Е)-2-(3-метоксі)акрилатну групу, шляхом відщеплення метанолу, як обговорювалося вище.

Звичайно спосіб даного винаходу проводять у придатному інертному розчиннику або розріджувачі. Такі розчинники являють собою, наприклад, аліфатичні, аліциклічні і ароматичні вуглеводні, такі як петролейний ефір, гексан гептан, циклогексан, метилциклогексан, бензол, толуол, ксилол і декалін; галогеновані вуглеводні, такі як хлорбензол, дихлорбензол, дихлорметан, хлороформ, тетраглід вуглецю, дихлоретан і трихлоретан; гетероароматичні розчинники, такі як піридин або заміщений піридин, наприклад, 2,6-диметилпіридин; прості ефіри, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, метил-трет.-бутиловий ефір, метил-трет.-аміловий ефір, діоксан, тетрагі-

дрофуран, 1,2-диметоксіетан, 1,2-діетоксіетан і анізол; кетони, такі як ацетон, бутанон, метилізо-бутилкетон і циклогексанон; нітрили, такі як ацетонітрил, пропіонітрил, *n*- і ізо-бутиронітрил і бензонітрил; аміді, такі як *N,N*-диметилформамід, *N,N*-диметилацетамід, *N*-метилформамід, *N*-метилпіролідон і триамід гексаметилфосфорної кислоти; третинні аміни, зокрема аміни формули  $R^1R^2R^3N$ , де  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  кожний незалежно один від одного являє собою  $C_{1-10}$ -алкіл (особливо  $C_{1-8}$ -алкіл),  $C_{3-6}$ -циклоалкіл, арил (особливо феніл) і арил( $C_{1-4}$ )алкіл (особливо бензил); або два або три замісники  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  об'єднані з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням одного, двох або трьох 5-, 6- або 7-членних аліциклічних кілець, які необов'язково конденсовані і необов'язково містять другий атом азоту в кільці, причому прикладами придатних третинних амінів є *N,N*-діізопропілетиламін (основа Ханіга), *N,N*-диметиланілін, триетиламін, трет.-бутилдиметиламін, *N,N*-діізопропілметиламін, *N,N*-діізопропілізобутиламін, *N,N*-діізопропіл-2-етилбутиламін, три-*n*-бутиламін, *N,N*-дициклогексилметиламін, *N,N*-дициклогексилетиламін, *N*-трет.-бутилциклогексиламін, *N,N*-диметилциклогексиламін, 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен або 2-диметиламінопіридин; складні ефіри, такі як метилацетат, етилацетат і ізопропілацетат; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид; сульфони, такі як сульфолан; і суміші таких розчинників і розріджувачів і суміші одного або декількох з них з водою. Особливо придатними розріджувачами є кетони [такі як метилізобутилкетон і циклогексанон], складні ефіри [такі як ізопропілацетат], третинні аміни [такі як *N,N*-діізопропілетиламін (основа Ханіга)] і аміді [такі як *N,N*-диметилформамід]. У конкретному аспекті даного винаходу як розріджувач використовується метилізобутилкетон. У ще одному аспекті даного винаходу як розріджувач використовується циклогексанон. У ще одному аспекті даного винаходу як розріджувач використовується ізопропілацетат. У ще одному аспекті даного винаходу як розріджувач використовується *N,N*-диметилформамід. У ще одному аспекті даного винаходу як розріджувач використовується *N,N*-діізопропілетиламін (основа Ханіга). Найбільш переважно розріджувач, що використовується в даному винаході, являє собою *N,N*-диметилформамід.

У ще одному варіанті здійснення даного винаходу спосіб проводять у водній двофазній системі розчинника. Переважно в цьому варіанті, коли сполуку формули (II) вводять в реакцію з 2-ціанофенолом, 2-ціанофенол присутній у вигляді солі. Найбільш переважно сіль являє собою 2-ціанофеноксид калію. Переважно воду видаляють протягом всієї реакції. Придатними співрозчинниками для використання в такому водному процесі є розчинники, які являють собою щонайменше частково незмішувані з водою розчинники, такі як циклогексанон, метилізобутилкетон і ізопропілацетат. Найбільш переважно при використанні такої

водної системи сіль 2-ціанофенолу являє собою 2-ціанофеноксид калію і розріджувачем є циклогексанон, метилізобутилкетон або ізопропілацетат. Потрібно зазначити, що, коли 2-ціанофенол додають в процес у вигляді водного розчину 2-ціанофеноксиду калію, можна зменшити кількість використовуваного акцептора кислоти (див. нижче).

Крім того, спосіб даного винаходу звичайно проводять в присутності акцептора кислоти. Придатними акцепторами кислоти є всі звичайні неорганічні і органічні основи. До них належать, наприклад, гідроксиди лужноземельних і лужних металів, ацетати, карбонати, бікарбонати і гідриди [такі як гідроксид натрію, гідроксид калію, ацетат натрію, ацетат калію, карбонат натрію, карбонат калію, бікарбонат натрію, бікарбонат калію, гідрид кальцію, гідрид натрію і гідрид калію], гуанідини, фосфазини (див., наприклад, Liebigs Ann., 1996, 1055-1081), фосфосфатрани (див., наприклад, JACS, 1990, 9421-9422) і третинні аміни [такі як аміни, які описані вище як можливі розчинники або розріджувачі]. Особливо переважними акцепторами кислоти є карбонати лужноземельних металів і лужних металів, особливо карбонат калію і карбонат натрію, і третинні аміни 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен. Більш переважно акцептор кислоти являє собою карбонат калію. Більш переважно даний винахід проводять в присутності метилізобутилкетону, циклогексанону, ізопропілацетату, *N,N*-діізопропілетиламіну (основа Ханіга) або *N,N*-диметилетилформаміду з карбонатом калію як акцептором кислоти.

Спосіб даного винаходу проводять в присутності від 0,1 до 2% мол. 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану (DABCO), тобто в присутності більше ніж 0,1, але менше ніж 2% мол. DABCO. Переважно спосіб проводять в присутності від 0,2 до 2% мол. DABCO. Будь-яка кількість DABCO від 0,1 або 0,2 до 2, від 0,1 або 0,2 до 1,9, від 0,1 або 0,2 до 1,8, від 0,1 або 0,2 до 1,7, від 0,1 або 0,2 до 1,6 і від 0,1 або 0,2 до 1,5% мол. прийнятна, але винахід має особливу перевагу в тому, що кількість використовуваного DABCO може складати від 0,2 до 1,4% мол. Звичайно ця кількість буде складати від 0,5 до 1,4% мол., звичайно від 0,8 до 1,2% мол., наприклад, приблизно 1% мол.

У конкретному варіанті винаходу спосіб проводять в присутності приблизно 1% мол. DABCO з метилізобутилкетонем, циклогексаном, ізопропілацетатом, *N,N*-діізопропілетиламіном (основа Ханіга) або *N,N*-диметилформамідом як розріджувачем. Найбільш переважно розріджувач являє собою *N,N*-диметилформамід. Переважно акцептором кислоти буде карбонат калію.

При проведенні способу даного винаходу температура реакції може мінятися в межах відносно широкого інтервалу. Вибрана температура буде залежати від природи розчинника або розріджувача, наприклад, від його температури кипіння і/або його ефективності промотування цільової реакції і від швидкості, при якій реакція повинна бути проведена. У будь-якому конкретному розчиннику або

розріджувачі реакція буде мати тенденцію протікати більш повільно при більш низьких температурах. У загальному випадку реакція може бути проведена при температурі від 0 до 120°C, переважно при температурі від 40 до 100°C, і звичайно при температурі від 45 до 95°C, наприклад, від 60 до 85°C.

При проведенні способу даного винаходу звичайно на моль сполуки формули (II) використовуються від 0,8 до 4 моль, звичайно від 0,95 до 1,2 моль 2-ціанофенолу; і аналогічні кількості (від 0,8 до 4 моль, звичайно від 0,95 до 1,2 моль) сполуки формули (IV) використовуються на моль сполуки формули (III).

Звичайно спосіб даного винаходу проводять шляхом змішування одного з компонентів реакції, переважно в присутності розчинника або розріджувача, з основою. Потім додають інший компонент, якщо необхідно в присутності розчинника або розріджувача, і суміш перемішують, звичайно при підвищеній температурі. Каталізатор DABCO може бути доданий на будь-якій стадії, але переважно його додають як останній компонент, оскільки це сприяє більш високому виходу продукту. Після підтвердження закінчення реакції реакційну суміш обробляють, і продукт виділяють з використанням звичайних методик, добре відомих кваліфікованому хіміку.

2-Ціанофенол являє собою комерційно доступний матеріал.

Сполука формули (II), де W являє собою метил-(E)-2-(3-метокси)акрилатну групу  $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$ , і сполука формули (II), де W являє собою метил-2-(3,3-диметокси)пропаноатну групу  $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$ , можуть бути одержані, як описано в публікації WO 92/08703, за реакцією 3-( $\alpha$ -метокси)метилбензофуран-2-(3H)-ону (одержаного з бензофуран-2(3H)-ону) з 4,6-дихлорпіримідином. Сполука формули (II), де W являє собою метил-(E)-2-(3-метокси)акрилатну групу, також може бути одержана шляхом відщеплювання метанолу (тобто, шляхом деметанолізу) від сполуки формули (II), де W являє собою метил-2-(3,3-диметокси)пропаноатну групу, як описано в публікації WO 92/08703 або WO 98/07707. Сполука формули (II), де W являє собою метил-2-(3,3-диметокси)пропаноатну групу, може бути одержана, як описано в публікації GB-A-2291874, шляхом введення в реакцію сполуки формули (IV), де W являє собою метил-2-(3,3-диметокси)пропаноатну групу, з 4,6-дихлорпіримідином. Сполука може бути очищена перед використанням за допомогою відомих методик або може бути використана в неочищеному стані з попередньої реакції, наприклад, в реакції «одного горщика».

Сполука формули (IV), де W являє собою метил-2-(3,3-диметокси)пропаноатну групу, може бути одержана, як описано в публікації GB-A-2291874, з 3-( $\alpha$ -метокси)метилбензофуран-2(3H)-ону. Сполука формули (IV), де W являє собою метил-(E)-2-(3-метокси)акрилатну групу, може бути одержана деметанолізом сполуки формули (IV), де W являє собою метил-2-(3,3-диметокси)пропаноатну групу. У цьому випадку фенольну групу перед деметанолізом необхідно

захищати, наприклад, бензилуванням, а потім знімати захист.

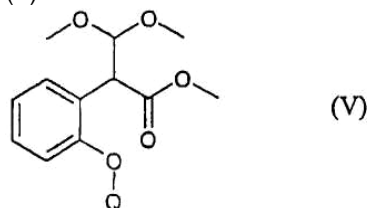
У ще одному аспекті даний винахід включає спосіб одержання сполуки формули (IV), де W являє собою метил-(E)-2-(3-метокси)акрилатну групу, який включає стадії:

(i) взаємодії сполуки формули (IV), де W являє собою метил-2-(3,3-диметокси)пропаноатну групу, з реагентом, який буде захищати гідроксильну групу цієї сполуки від вступання в реакцію під час подальшого деметанолізу;

(ii) відщеплювання метанолу від гідроксилізационної сполуки, утвореної на стадії (i); і

(iii) зняття групи, що захищає гідроксильну групу, утвореної на стадії (i), з утворенням сполуки формули (IV), де W являє собою метил-(E)-2-(3-метокси)акрилатну групу.

На стадії (i) способу сполуку формули (IV), де W являє собою метил-2-(3,3-диметокси)пропаноатну групу, вводять в реакцію зі стандартним захисним реагентом, таким як бензилгалогенід або заміщений бензилгалогенід [таким як 2-нітробензилгалогенід], наприклад, з бензилбромідом або 2-нітробензилбромідом, звичайно у придатному розчиннику, такому як N,N-диметилформамід, і з придатною основою, такою як карбонат калію, з утворенням сполуки формули (V):



де Q являє собою захисну групу, таку як бензил або 2-нітробензил.

На стадії (ii) способу метанол відщеплюють за допомогою будь-якого придатного фізичного або хімічного засобу, наприклад, як описано в публікаціях WO 92/08703 або WO 98/07707. Звичайно метанол відщеплюють шляхом обробки сполуки формули (V) метансульфоновою кислотою в присутності оцтового ангідриду при температурі в інтервалі, наприклад, від 20 до 110°C, звичайно від 20 до 80°C, переважно від 30 до 60°C, наприклад, приблизно при 40°C.

На стадії (iii) способу даного винаходу захисна група може бути видалена будь-якою стандартною методикою, наприклад, шляхом відновлення з використанням водню з каталізатором 10% паладію/вугілля в етилацетаті при кімнатній температурі.

Винахід також включає нові проміжні сполуки формули (V), де Q являє собою захисну групу, і переважна проміжна сполука формули (V), де Q являє собою бензил [тобто, сполука метил-2-(2-бензилокси)феніл-3,3-диметоксипропаноат]. Більш переважно, винахід включає виділений метил-2-(2-бензилокси)феніл-3,3-диметоксипропаноат по суті в чистій формі [тобто, в ізольованій формі, яка містить від 85 до 100% мас, переважно від 90 до 100% мас. метил-2-(2-бензилокси)феніл-3,3-диметоксипропаноату].

Подальші приклади ілюструють винахід. У всіх прикладах використовуються наступні скорочення:

ДМФА = диметилформамід;

МІБК (MIBK) = метилізобутилкетон;

МГц = Мегагерц;

Ar = арил;

DABCO = 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан;

ЯМР = ядерний магнітний резонанс;

Ru = піримідин.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1

Наведені приклади описують послідовність дослідів, спланованих так, щоб показати вплив зниження концентрації DABCO.

а) Сполучання метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилату з 2-ціанофенолом в ДМФА з 2% мол. DABCO

Суспензію, що містить метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (80,9г при 99%, 0,25моль), карбонат калію (52,8г при 98%, 0,375моль) і 2-ціанофенол (33,6г при 97,5%, 0,275моль) в ДМФА (130мл) нагрівають приблизно до 60°C. Додають розчин DABCO (0,56г, 0,005моль) в ДМФА (10мл). Суміш нагрівають до 80°C і витримують при цій температурі протягом 60 хвилин. Видаляють ДМФА шляхом вакуумної відгонки. До залишку після відгонки додають толуол (160мл) і воду (265мл) і двофазну суміш нагрівають до 70-80°C. Суміш перемішують протягом 40 хвилин, потім відстоюють і нижню водну фазу відділяють. Толуольний розчин (237,8г) містить метил-(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (41,3% мас/мас), 97,5% від теорії.

б) Сполучання метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси] феніл}-3-метоксіакрилату з 2-ціанофенолом в ДМФА з 1% мол. DABCO

Суспензію, що містить метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (80,9г при 99%, 0,25 моль), карбонат калію (52,8г при 98%, 0,375моль) і 2-ціанофенол (33,6г при 97,5%, 0,275моль) в ДМФА (130мл) нагрівають приблизно до 60°C. Додають розчин DABCO (0,28г, 0,0025моль) в ДМФА (10мл). Суміш нагрівають до 80°C і витримують при цій температурі протягом 60 хвилин.

Видаляють ДМФА шляхом вакуумної відгонки. До залишку після відгонки додають толуол (160мл) і воду (265мл) і двофазну суміш нагрівають до 70-80°C. Суміш перемішують протягом 40 хвилин, потім відстоюють і нижню водну фазу відділяють. Толуольний розчин (227,9г) містить метил-(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (43,6% мас/мас), 98,7% від теорії.

в) Сполучання метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилату з 2-ціанофенолом в ДМФА з 0,2% мол. DABCO

Суспензію, що містить метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (80,9г при 99%, 0,25 моль), карбонат калію (52,8г при 98%, 0,375 моль) і 2-ціанофенол (33,6г при 97,5%, 0,275 моль) в ДМФА (130мл) нагрівають приблизно до 60°C. Додають розчин DABCO (0,056г, 0,0005 моль) в ДМФА (10мл). Суміш нагрівають до 80°C і витримують при цій температурі

протягом 300 хвилин. Видаляють ДМФА шляхом вакуумної відгонки. До залишку після відгонки додають толуол (160мл) і воду (265мл) і двофазну суміш нагрівають до 70-80°C. Суміш перемішують протягом 40 хвилин, потім відстоюють і нижню водну фазу відділяють. Толуольний розчин (243,1г) містить метил-(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (38,6% мас/мас), 93,1% від теорії.

д) Сполучання метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси] феніл}-3-метоксіакрилату з 2-ціанофенолом в ДМФА з 0,1% мол. DABCO

Суспензію, що містить метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (80,9г при 99%, 0,25 моль), карбонат калію (52,8г при 98%, 0,375 моль) і 2-ціанофенол (33,6г при 97,5%, 0,275 моль) в ДМФА (130мл) нагрівають приблизно до 60°C. Додають розчин DABCO (0,028г, 0,00025 моль) в ДМФА (10мл). Суміш нагрівають до 80°C і витримують при цій температурі протягом 300 хвилин. Видаляють ДМФА шляхом вакуумної відгонки. До залишку після відгонки додають толуол (160мл), підтримуючи температуру 70-80°C, потім додають воду (265мл), яка нагріта до 60°C. Суміш перемішують протягом 40 хвилин, потім відстоюють і нижню водну фазу відділяють. Толуольний розчин (226,7г) містить метил-(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (41,5% мас/мас), 93,4% від теорії.

е) Сполучання метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилату з 2-ціанофенолом в ДМФА за відсутності DABCO

Суспензію, що містить метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (80,9г при 99%, 0,25 моль), карбонат калію (52,8г при 98%, 0,375 моль) і 2-ціанофенол (33,6г при 97,5%, 0,275 моль) в ДМФА (130мл) нагрівають приблизно до 80°C і витримують при цій температурі протягом 8 годин. Видаляють ДМФА шляхом вакуумної відгонки до максимальної температури 100°C. До залишку після відгонки додають толуол (160мл), підтримуючи температуру 60-70°C, потім додають воду (265мл), яка нагріта до 60°C, знов підтримуючи температуру 60-70°C. Суміш перемішують протягом 40 хвилин при 80°C, потім відстоюють і нижню водну фазу відділяють. Толуольний розчин (223,3г) містить метил-(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (38,8% мас/мас), 86,6% від теорії.

Одержані результати даних дослідів наведені в наступній таблиці.

Таблиця 1

Концентрація DABCO	Виділений азоксистробін (% від теорії)
2,0% мол.	97,5
1,0% мол.	98,7
0,2% мол.	93,1
0,1% мол.	93,4
Нуль	86,6

Як можна побачити, несподівано вихід азоксистробіну, що утворюється в способі, не знижується значною мірою, коли концентрація DABCO знижу-

ється нижче 2% мол.; навіть концентрації DABCO до 0,1% мол. досить, щоб одержати вихід 93,4% від теоретичного виходу. Крім того, видно, що дослід за відсутності DABCO не тільки дає набагато більш низький вихід, але також вимагає 8 годин для досягнення вказаної точки в порівнянні з 5 годинами у випадку концентрації 0,1% мол. і 0,2% мол. DABCO і 60 хвилин у випадку концентрації 1,0% мол. і 2,0% мол. DABCO (в зв'язку з цим також можна зазначити, що дослід із вмістом 1,0% DABCO несподівано дає аналогічний вихід при тому ж часі, що і дослід із вмістом 2,0% мол. DABCO).

#### Приклад 2

Додаткові окремі досліді проведені для вивчення виходу, одержуваного при низьких рівнях DABCO, коли використовуються різні розчинники. Крім того, в прикладі 2с) наведені характерні дані для метил-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3,3-диметоксипропаноату.

а) Одержання азоксистробіну шляхом сполучання 2-ціанофенолу і метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилату в ДМФА з 1% мол. DABCO

До розчину метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилату (96,2г, одержаний, як описано в публікації WO 92/08703) в ДМФА (приблизно 100г) додають розчин 2-ціанофенолу в ДМФА (78,5г при 50% мас/мас. 2-ціанофенолу), після чого додають карбонат калію (63,5г) і DABCO (0,34г). Суміш нагрівають до 80°C і витримують протягом 75 хвилин. ДМФА видаляють вакуумною відгонкою до кінцевої температури 100°C. Толуол (165,8г) додають до залишку після відгонки і температуру підіймають до 75°C, потім додають гарячу воду (318,6г) і перемішують 30 хвилин при 80°C. Водну фазу видаляють і потім відбирають зразок толуольного шару і аналізують. Вихід розчину метил-(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилату (азоксистробіну) становить 90,0%. Толуол відганяють у вакуумі. До залишку після відгонки додають метанол (88г) і суміш охолоджують до <5°C, фільтрують і залишок на фільтрі промивають метанолом (2(30мл), одержують після сушіння метил-(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (вихід 83,2%).

б) Одержання азоксистробіну шляхом сполучання 2-ціанофенолу і метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилату в циклогексаноні з 0,9% мол. DABCO

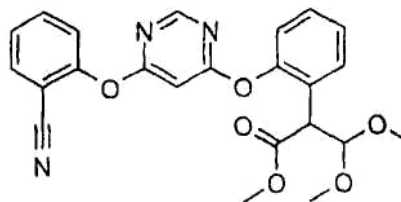
До розчину метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилату (64,4г, одержаний, як описано в публікації WO 92/08703) в цикло-

гексаноні (приблизно 80г) додають 2-ціанофенол (26,6г) і циклогексанон (26,6г). Суміш нагрівають до 50°C і додають DABCO (0,2г) в циклогексаноні (2г) і карбонат калію (42,4г). Реакційну суміш нагрівають до 90°C і витримують протягом трьох годин. Температуру доводять до 50-60°C і додають гарячу воду (88г), перемішують 15 хвилин і відділяють водну фазу. Аналіз шару циклогексанону показує вихід метил-(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилату (азоксистробіну) 91,3%. Циклогексанон відганяють у вакуумі і до залишку після відгонки при 80°C додають метанол (59г). Метанольний розчин охолоджують до 0-5°C, фільтрують і залишок на фільтрі промивають метанолом (2(15,8г), після сушіння одержують метил-(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (вихід 87,0%).)

с) Одержання азоксистробіну і азоксистробінацеталю шляхом сполучання 2-ціанофенолу і метил-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3,3-диметоксипропаноату в циклогексаноні з 1,0% мол. DABCO

Сиру суміш (53г), яка містить метил-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3,3-диметоксипропаноат (43г) і метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (6,1г) (одержана, як описано в публікації WO 92/08703) розчиняють в циклогексаноні (156г). Додають карбонат калію (21,9г), 2-ціанофенол (15,6г) і DABCO (0,14г), суміш нагрівають до 90°C і витримують при цій температурі протягом 4 годин. Додають воду (100мл) при 90°C і суміш перемішують 10 хвилин, відстоюють і водну фазу відділяють. Додають водну соляну кислоту (1%) і хлорид натрію (10г) і суміш перемішують, відстоюють і водний шар видаляють. Аналіз розчину в циклогексаноні показує присутність метил-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3,3-диметоксипропаноату (73%) і метил-(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилату (27%).

Характерні дані для метил-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3,3-диметоксипропаноату (сполука (I), де W являє собою метил-2-(3,3-диметокси)пропаноатну групу), який має формулу:



Таблиця 2

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР, 200МГц в  $\text{CDCl}_3$ 

Хімічний зсув (м.ч.)	Мультиплетність	Інтеграл	Константа взаємодії (Гц)	Віднесення
8,32	с	1H	-	$\text{PyH}_2$
7,66-7,55	м	3H	-	ArH
7,31-7,09	м	5H	-	ArH
6,44	с	1H	-	$\text{PyH}_5$
4,95	д	1H	9	$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCH}$
4,18	д	1H	9	$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCH}$
3,50	с	3H	-	$\text{OCH}_3$
3,35	с	3H	-	$\text{OCH}_3$
3,11	с	3H	-	$\text{OCH}_3$

У наведеній вище таблиці:

ArH являє собою атоми водню в фенільних кільцях;

Атоми водню, представлені жирним шрифтом в колонці віднесення, являють собою атоми водню, які належать до конкретного сигналу;

«м» означає мультиплет; окремі сигнали водню без повного розрізнення;

«д» означає дублети;

«с» означає синглети;

Інтеграли вказують на число атомів водню, що належать до цього сигналу;

Піримідинові атоми водню позначені як  $\text{PyH}_x$ , де x означає положення приєднання атома водню до піримідинового кільця.

Диференціальна сканувальна калориметрія деяких зразків метил-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3,3-диметоксипропаноату показує ендотерму плавлення приблизно при 129°C, після якої поряд іде ендотермічний перехід і інша ендотерма плавлення приблизно при 139°C. Така поведінка суворо вказує на існування однієї (або декількох) поліморфних форм цього матеріалу і визначений поліморфізм залежить від розчинника і умов кристалізації. Порошкова рентгенографія до і після переходу 129°C показує, що присутні різні кристалічні форми.

д) Одержання азоксистробіну шляхом сполучання 2-ціанофенолу і метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилату в суміші МІБК/вода з 1% мол. DABCO

Метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (20г при концентрації 97,1%; одержаний, як описано в публікації WO 92/08703) додають до МІБК (77мл) і води (11мл), потім додають 2-ціанофенол (8,0г), DABCO (0,07г) і карбонат калію (14,1г). Реакційну суміш нагрівають до 80°C і спостерігають за закінченням реакції (закінчується через 8 годин). Реакційну суміш промивають водою при 80°C. Аналіз шару МІБК виявляє вихід метил-(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилату (азоксистробіну) 95,7%.

е) Одержання азоксистробіну шляхом сполучання 2-ціанофенолу і метил-(Е)-2-{2-[6-

хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилату в МІБК з 1,5% мол. DABCO

Метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (98,4г при концентрації 97,7%; одержаний, як описано в публікації WO 92/08703) додають до МІБК (214мл) і нагрівають до 45-50°C. Додають 2-ціанофенол (40,1г), карбонат калію (63,4г) і DABCO (0,51г), температуру підвищують до 80°C і підтримують цю температуру протягом 4,5 години. Додають воду (316г) і перемішують 30 хвилин, потім відстоюють і відділяють водний шар. Аналіз розчину в МІБК виявляє вихід метил-(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилату (азоксистробіну) 97,2%.

ф) Одержання азоксистробіну шляхом сполучання 2-ціанофенолу і метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилату в суміші МІБК/вода з 1,5% мол. DABCO

Метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (98,4г при концентрації 97,7%; одержаний, як описано в публікації WO 92/08703) додають до МІБК (210мл) і води (38,3г) і нагрівають до 45-50°C. Додають 2-ціанофенол (40,1г), карбонат калію (63,4г) і DABCO (0,51г), температуру підвищують до 80°C і підтримують цю температуру протягом 5,5 години. Додають воду (316г) і перемішують 30 хвилин, відстоюють і відділяють водний шар. Аналіз розчину в МІБК виявляє вихід метил-(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилату (азоксистробіну) 91,8%.

г) Сполучання метил-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3,3-диметоксипропаноату з 2-ціанофенолом в ізопропілацетаті з 1,3% мол. DABCO

У ізопропілацетат (80г) додають послідовно 2-ціанофенол (15,02г при 99%, 0,125% моль), карбонат калію (23,39г, 0,169 моль), метил-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3,3-диметоксипропаноат (40,61г при 98,3%, 0,113 моль), який містить метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (0,69г, 0,0022 моль) і, нарешті, DABCO (0,172г, 0,0015 моль). Додають додаткову порцію ізопропілацетату (80,3г) і суміш кип'ятять із зворотним холодильником 6,5 години. Реакційну суміш охо-

поджукують до кімнатної температури, і після витримання протягом ночі знов охолоджують до 5°C, витримують 1 годину і потім фільтрують. Осад на фільтрі промивають водою (2x100г) і потім сушать у вакуумі (45°C, 400 мбар). Висушена тверда речовина містить метил-2-[2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл]-3,3-диметоксипропаноат (90,8% мас/мас), 74,1% від теорії, і метил-(Е)-2-[2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл]-3-метоксіакрилат (2,41% мас/мас), 2,1% від теорії. Ізопропілацетатні фільтрати містять метил-2-[2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл]-3,3-диметоксипропаноат (3,44% мас/мас), 8,75% від теорії, і метил-(Е)-2-[2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл]-3-метоксіакрилат (1,8% мас/мас), 4,95% від теорії. Об'єднаний вихід сполуки (I), де W являє собою метил-(Е)-2-(3-метоксі)акрилатну групу  $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$  або метил-2-(3,3-диметокси)пропаноатну групу  $C(CO_2CH_3)CH(ONCH_3)_2$  становить 89,8% від теорії.

h) Сполучання метил-2-[2-(6-хлорпіримідин-4-ілокси)феніл]-3,3-диметоксипропаноату з 2-ціанофенолом в циклогексаноні з 1,3% мол. DABCO

У циклогексанон (75,6г) додають послідовно 2-ціанофенол (15,02г при 99%, 0,125% мол.), карбонат калію (23,39г, 0,169 моль), метил-2-[2-(6-хлорпіримідин-4-ілокси)феніл]-3,3-диметоксипропаноат (40,61г при 98,3%, 0,113 моль), який містить метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл]-3-метоксіакрилат (0,69г, 0,0022 моль) і, нарешті, DABCO (0,172г, 0,0015 моль). Додають додаткову порцію циклогексанону (76,3г) і суміш витримують при 90°C протягом 140 хвилин. Циклогексанон видаляють вакуумною відгонкою. До залишку після відгонки додають воду (100г) і дихлорметан (200г), одержану суміш нагрівають до 60°C і витримують 30 хвилин. Суміш фільтрують і фази розділяють. Дихлорметан відганяють з органічної фази, одержують коричневу маслянисту тверду речовину, яку розтирають з метанолом (20мл), одержують ясно-бежеву тверду речовину. Деяку кількість метанолу видаляють у вакуумі і додають воду (125г). Одержану суспензію фільтрують, сушать шляхом просмоктування на фільтрі і потім сушать у вакуумі (45°C, 400 мбар). Висушена тверда речовина містить метил-2-[2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл]-3,3-диметоксипропаноат (81,19% мас/мас), 74,0% від теорії, і метил-(Е)-2-[2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл]-3-метоксіакрилат (18,55% мас./мас), 18,3% від теорії. Об'єднаний вихід сполуки (I), де W являє собою метил-(Е)-2-(3-метоксі)акрилатну групу  $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$  або метил-2-(3,3-диметокси)пропаноатну групу  $C(CO_2CH_3)CH(ONCH_3)_2$  становить 92,3% від теорії.

i) Сполучання метил-(Е)-2-[2-(6-хлорпіримідин-4-ілокси)феніл]-3-метоксіакрилату з 2-ціанофенолом в N,N-діізопропілетиламіні (основа Ханіга) з 1,0% мол. DABCO і з використанням 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (DBU) як основи

Суспензію, що містить метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл]-3-метоксіакрилат (65,4г при 98%, 0,2 моль), 2-ціанофенол (26,8г при 97,5%, 0,22 моль) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) (36,9г при 99%, 0,24 моль) в N,N-діізопропілетиламіні (105 моль) нагрівають до 50-60°C. Додають розчин DABCO (0,224г, 0,002 моль) в N,N-діізопропілетиламіні (10мл). Суміш перемішують при цій температурі до закінчення реакції (3 години). Розчинник видаляють вакуумною відгонкою до 90°C. До залишку після відгонки додають толуол (130мл), підтримують температуру 70-80°C, потім додають воду (210мл), підтримуючи таку ж температуру. Суміш перемішують 10хв. при 80°C, потім відстоюють і нижній водний шар відділяють. Толуольний розчин (180,2г) містить метил-(Е)-2-[2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл]-3-метоксіакрилат (39,1% мас/мас), 87,4% від теорії.

j) Сполучання метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл]-3-метоксіакрилату з 2-ціанофенолом в ізопропілацетаті з 1,0% мол. DABCO

Суспензію, що містить метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл]-3-метоксіакрилат (80,9г при 99%, 0,25 моль), карбонат калію (52,8г при 98%, 0,375% моль) і 2-ціанофенол (33,6г при 97,5%, 0,275 моль) в ізопропілацетаті (130 моль) нагрівають приблизно до 60°C. Додають розчин DABCO (0,28г, 0,0025 моль) в ізопропілацетаті (10мл). Суміш нагрівають до 80°C і витримують при цій температурі 360 хвилин. Ізопропілацетат видаляють вакуумною відгонкою до максимальної температури 80°C. До залишку після відгонки додають толуол (160мл), підтримують температуру 60-70°C, потім додають воду (265мл), яка нагріта до 60°C, знов підтримують температуру 60-70°C. Суміш перемішують 40хв. при 80°C, потім відстоюють і нижній водний шар відділяють. Толуольний розчин (229,8г) містить метил-(Е)-2-[2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл]-3-метоксіакрилат (41,2% мас/мас), 94,2% від теорії.

k) Сполучання метил-2-[2-(6-хлорпіримідин-4-ілокси)феніл]-3,3-диметоксипропаноату з 2-ціанофенолом в ізопропілацетаті з 1,3% мол. DABCO

У ізопропілацетат (160,3г) при кімнатній температурі додають послідовно 2-ціанофенол (15,02г при 99%, 0,125% мол.), карбонат калію (18,3г при 98%, 0,13 моль) і метил-2-[2-(6-хлорпіримідин-4-ілокси)феніл]-3,3-диметоксипропаноат (40,39г при 98,84%, 0,113 моль), який містить метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл]-3-метоксіакрилат (0,29г,  $9,1 \times 10^{-4}$  моль). Суміш нагрівають до 60°C і витримують протягом 10 хвилин. Додають DABCO (0,172г, 0,0015 моль) і суміш кип'ятять із зворотним холодильником (~90°C). Реакція закінчується через 6 годин. Суміш охолоджують до 85°C і повільно додають воду (100г) так, щоб температура не опускалася нижче 75°C. Після перемішування протягом 15 хвилин реакційну суміш відстоюють і водну фазу відділяють. Проводять друге промивання водою (100г) таким же чином. Промита органічна фаза (201,6г) містить метил-2-[2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл]-3,3-



диметоксипропаноат (22,5% мас/мас), 91,45% від теорії, і метил-(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (1,00% мас/мас), 4,4% від теорії. Об'єднаний вихід сполуки (I), де W являє собою метил-(Е)-2-(3-метоксі)акрилатну групу  $\text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_3)=\text{CHOCH}_3$  або метил-2-(3,3-диметокси)пропаноатну групу  $\text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$  становить 95,85% від теорії.

Як можна побачити, умови, що використовуються в способах, описаних в прикладах 2а)-к), забезпечують хороший вихід азоксистеробіну.

#### Приклад 3

Цей приклад належить до дослідів, проведених для вивчення, чи впливає порядок додавання компонентів на вихід одержуваного азоксистеробіну. Зокрема, в даному прикладі вивчено, чи буде вихід більше, якщо DABCO додається як останній компонент.

а) Сполучання метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилату з 2-ціанофенолом в МІБК з 1,0% мол. DABCO, доданим після 2-ціанофенолу, тобто останнім

Суспензію, що містить метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (80,9г при 99%, 0,25 моль), карбонат калію (52,8г при 98%, 0,375% моль) і 2-ціанофенол (33,6г при 97,5%, 0,275 моль) в МІБК (160мл) нагрівають приблизно до 60°C. Додають розчин DABCO (0,28г, 0,0025 моль) в МІБК (10мл). Суміш нагрівають до 80°C і витримують при цій температурі 360 хвилин. До реакційної суміші додають воду (300мл), підтримуючи температуру в інтервалі 70-80°C. Суміш перемішують 70хв., потім відстоюють і нижній водний шар відділяють. МІБК розчин (235,3г) містить метил-(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (41,0% мас/мас), 95,8% від теорії.

б) Сполучання метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилату з 2-ціанофенолом в МІБК з 1% мол. DABCO, доданим до 2-ціанофенолу

До суспензії, що містить метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (80,9г при 99%, 0,25 моль) і карбонат калію (52,8г при 98%, 0,375% моль) в МІБК (160мл), додають розчин DABCO (0,28г, 0,0025 моль) в МІБК (10мл). Суміш нагрівають приблизно до 60°C і потім завантажують 2-ціанофенол (33,6г при 97,5%, 0,275 моль). Суміш нагрівають до 80°C і витримують при цій температурі 350 хвилин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури протягом ночі і потім знов нагрівають до 80°C. До реакційної суміші додають воду (300мл), підтримуючи температуру в інтервалі 70-80°C. Суміш перемішують 40хв., потім відстоюють і нижній водний шар відділяють. МІБК розчин (237,5г) містить метил-(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (39,0% мас/мас), 91,9% від теорії.

с) Сполучання метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилату з 2-ціанофенолом в МІБК з 1,0% мол. DABCO, доданим після 2-ціанофенолу, тобто останнім

Суспензію, що містить метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (80,9г при 99%, 0,25 моль), карбонат калію (52,8г при 98%, 0,375% моль) і 2-ціанофенол (33,6г при 97,5%, 0,275 моль) в МІБК (160мл) нагрівають приблизно до 60°C. Додають розчин DABCO (0,28г, 0,0025 моль) в МІБК (10мл). Суміш нагрівають до 80°C і витримують при цій температурі 240 хвилин (залишковий (Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат в кінці реакції становить 4,4%, виходячи з площі при ГХ). До реакційної суміші при 60°C додають воду (300мл), підтримуючи температуру в інтервалі 70-80°C. Суміш перемішують 40хв., потім відстоюють і нижній водний шар відділяють. МІБК розчин (237,1г) містить метил-(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (38,7% мас/мас), 89,1% від теорії.

д) Сполучання метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилату з 2-ціанофенолом в МІБК з 1% мол. DABCO, доданим до 2-ціанофенолу

До суспензії, що містить метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (80,9г при 99%, 0,25 моль) і карбонат калію (52,8г при 98%, 0,375% моль) в МІБК (160мл) додають розчин DABCO (0,28г, 0,0025 моль) в МІБК (10мл). Суміш нагрівають приблизно до 60°C і потім завантажують 2-ціанофенол (33,6г при 97,5%, 0,275 моль). Суміш нагрівають до 80°C і витримують при цій температурі 360 хвилин (залишковий (Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат в кінці реакції становить 5,8%, виходячи з площі при ГХ). До реакційної суміші при 60°C додають воду (300мл), підтримуючи температуру в інтервалі 70-80°C. Суміш перемішують 40хв., потім відстоюють і нижній водний шар відділяють. МІБК розчин (232,6г) містить метил-(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (35,3% мас/мас), 81,6% від теорії.

Крім того, для порівняння, наведений нижче приклад 3е) показує вихід, очікуваний при використанні більш високих концентрацій DABCO (2% мол.).

е) Сполучання метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилату з 2-ціанофенолом в МІБК з 2% мол. DABCO

До суспензії, що містить метил-(Е)-2-{2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (80,9г при 99%, 0,25 моль) і карбонат калію (52,8г при 98%, 0,375% моль) в МІБК (160мл) додають розчин DABCO (0,56г, 0,005 моль) в МІБК (10мл). Суміш нагрівають приблизно до 60°C і потім додають 2-ціанофенол (33,6г при 97,5%, 0,275 моль). Суміш нагрівають до 80°C і витримують при цій температурі 280 хвилин. До реакційної суміші додають воду (300мл), підтримуючи температуру в інтервалі 70-80°C. Суміш перемішують 40хв., потім відстоюють і нижній водний шар відділяють. МІБК розчин (237,0г) містить метил-(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксіакрилат (40,2% мас/мас), 94,5% від теорії.

Результати, одержані в наведених вище дослідах, представлені в наступній таблиці

Таблиця 3

Приклад	Концентрація DABCO	Розчинник	Додавання DABCO	Виділений азоксистробін (% від теорії)
3a	1,0% мол.	МІБК	Останнім	95,8
3b	1,0% мол.	МІБК	До 2-ціанофенолу	91,9
3c	1,0% мол.	МІБК	Останнім	89,1 <sup>1</sup>
3d	1,0% мол.	МІБК	До 2-ціанофенолу	81,6 <sup>1</sup>
3e	2,0% мол.	МІБК	До 2-ціанофенолу	94,5

<sup>1</sup> Загальний вихід в цих дослідах не є показником виходу, що одержується з 1,0% мол. DABCO в МІБК, оскільки реакція не закінчена повністю.

Як можна побачити, вихід азоксистробіну, виділеного в способі, несподівано підвищується, коли DABCO додають після 2-ціанофенолу.

Потрібно зазначити, що порівняння прикладу 3e) (2,0% мол. DABCO) з прикладами 3a) і 3b) (1,0% мол. DABCO) підтверджує результати, вже одержані в прикладі 1 в іншому розчиннику (ДМФА): виходи у випадку дослідів, які доведені до завершення, з 1,0% мол. DABCO, несподівано порівнянні з виходами, одержаними при використанні 2,0% мол. DABCO.

#### Приклад 4

Даний досвід належить до дослідів, проведених у водній системі.

а) Сполучання метил-2-[2-(6-хлорпіримідин-4-ілокси)феніл]-3,3-диметоксипропаноату з 2-ціанофенолом в ізопропілацетаті з 1,0% мол. DABCO, доданим після розчину 2-ціанофеноксида калію, тобто останнім

Розчин метил-2-[2-(6-хлорпіримідин-4-ілокси)феніл]-3,3-диметоксипропаноату (40,6г при 99%, 0,113 моль) в ізопропілацетаті (161,3г) при перемішуванні нагрівають до 50°C і потім додають водний розчин 2-ціанофеноксида калію (32,44г при 46,0%, 0,126 моль), потім додають водний розчин карбонату калію (5,95г при 40%, 0,017 моль) і водний розчин DABCO (0,644г при 20%, 0,00115 моль). Суміш перемішують при кипінні із зворотним холодильником 5,5 години, причому під час кипіння із зворотним холодильником температура підвищується від 82 до 88°C. Воду видаляють за допомогою насадки Старка. Реакційну суміш промивають водою (100мл) при 70°C, потім 1%-ним водним розчином HCl (100мл) при 70°C. Розчин в ізопропілацетаті (164,3г) містить метил-2-[2-(6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси)феніл]-3,3-диметоксипропаноат (22,05% мас./мас), 75,4% від теорії, і метил-(Е)-2-[2-(6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси)феніл]-3-метоксіакрилат (3,04% мас./мас), 11% від теорії. Об'єднаний вихід сполуки (I), де W являє собою метил-(Е)-2-(3-метоксі)акрилатну групу  $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$  або метил-2-(3,3-диметокси)пропаноатну групу  $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$  становить 86,4% від теорії.

б) Сполучання метил-2-[2-(6-хлорпіримідин-4-ілокси)феніл]-3,3-диметоксипропаноату з 2-ціанофенолом в ізопропілацетаті з 1,4% мол. DABCO, доданим після розчину 2-ціанофеноксида калію, тобто останнім

Суміш метил-2-[2-(6-хлорпіримідин-4-ілокси)феніл]-3,3-диметоксипропаноату (96,0г при 83,72%, 0,228 моль), який містить метил-(Е)-2-[2-(6-хлорпіримідин-4-ілокси)феніл]-3-метоксіакрилат (8,52г, 0,0266 моль), і ізопропілацетату (305,4г) нагрівають до 50°C. Додають карбонат калію (27г при 98%, 0,19 моль) і водний розчин 2-ціанофеноксида калію (90,0г при 50%, 0,286 моль), потім додають водний розчин DABCO (8,17г при 5%, 0,0036 моль). Реакційну суміш перемішують при кипінні із зворотним холодильником 225 хвилин. У ході реакції воду видаляють за допомогою насадки Старка. Суміш охолоджують до 75°C і повільно додають воду (241,4г). Суміш перемішують при 75°C протягом 20 хвилин, відстоюють і водну фазу видаляють. Додають другу порцію води (99,2г) в розчин в ізопропілацетаті. Суміш перемішують при 75°C протягом 30 хвилин, відстоюють і водну фазу видаляють. Органічна фаза (353,1г) містить метил-2-[2-(6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси)феніл]-3,3-диметоксипропаноат (22,8% мас./мас), 72,6% від теорії, і метил-(Е)-2-[2-(6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси)феніл]-3-метоксіакрилат (4,47% мас./мас), 15,4% від теорії. Об'єднаний вихід сполуки (I), де W являє собою метил-(Е)-2-(3-метоксі)акрилатну групу  $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$  або метил-2-(3,3-диметокси)пропаноатну групу  $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$  становить 88% від теорії.

с) Сполучання метил-2-[2-(6-хлорпіримідин-4-ілокси)феніл]-3,3-диметоксипропаноату з 2-ціанофенолом в ізопропілацетаті з 1,4% мол. DABCO, доданим після розчину 2-ціанофеноксида калію, тобто останнім

Суміш метил-2-[2-(6-хлорпіримідин-4-ілокси)феніл]-3,3-диметоксипропаноату (69,4г при 83,72%, 0,165 моль), який містить метил-(Е)-2-[2-(6-хлорпіримідин-4-ілокси)феніл]-3-метоксіакрилат (6,16г, 0,019 моль), і ізопропілацетату (220,8г) нагрівають до 50°C і перемішують при цій температурі 10 хвилин. Додають карбонат калію (19,5г при 40%, 0,0565 моль), а потім водний розчин 2-ціанофеноксида калію (65,0г при 50%, 0,207 моль). І, нарешті, додають водний розчин DABCO (5,91г при 5,0%, 0,0026 моль). Реакційну суміш нагрівають при кипінні із зворотним холодильником 300 хвилин. У ході реакції воду видаляють за допомогою насадки Старка. Суміш охолоджують до 70-75°C і повільно додають воду (174,5г), щоб втримати цю температуру. Суміш перемішують при

75°C протягом 20 хвилин, відстоюють і водну фазу видаляють. Додають другу порцію води (71,7г) в розчин ізопропілацетату. Суміш перемішують при 75°C протягом 20 хвилин, відстоюють і водну фазу видаляють. Органічна фаза (233,1г) містить метил-2-[2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл]-3,3-диметоксипропаноат (25,09% мас/мас), 73% від теорії, і метил-(Е)-2-[2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл]-3-метоксіакрилат (4,96% мас/мас), 15,6% від теорії. Об'єднаний вихід сполуки (I), де W являє собою метил-(Е)-2-(3-метоксі)акрилатну групу  $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$  або метил-2-(3,3-диметокси)пропаноатну групу  $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$  становить 88,6% від теорії.

d) Сполучання метил-2-[2-(6-хлорпіримідин-4-ілокси)феніл]-3,3-диметоксипропаноату з 2-ціанофенолом в ізопропілацетаті з 1,4% мол. DABCO, доданим до розчину 2-ціанофенокису калію

Суміш метил-2-[2-(6-хлорпіримідин-4-ілокси)феніл]-3,3-диметоксипропаноату (99,0г при 83,72%, 0,235 моль), який містить метил-(Е)-2-[2-[6-хлорпіримідин-4-ілокси]феніл]-3-метоксіакрилат (8,78г, 0,0274 моль), і ізопропілацетату (314,9г) нагрівають до 50°C і перемішують при цій температурі 10 хвилин. Додають водний карбонат калію

(27,8г при 40%, 0,081 моль), а потім водний розчин DABCO (8,42г при 5%, 0,0038 моль). І, нарешті, додають водний розчин 2-ціанофенокису калію (92,8г при 50%, 0,295 моль). Реакційну суміш нагрівають при кипінні із зворотним холодильником 260 хвилин. У ході реакції воду видаляють за допомогою насадки Старка. Суміш охолоджують до 70°C і повільно додають воду (249г). Суміш перемішують при 75°C протягом 20 хвилин, відстоюють і водну фазу видаляють. Додають другу порцію води (102,3г) в розчин в ізопропілацетаті. Суміш перемішують при 75°C протягом 20 хвилин, відстоюють і водну фазу видаляють. Органічна фаза (373,2г) містить метил-2-[2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл]-3,3-диметоксипропаноат (20,8% мас/мас), 68% від теорії, і метил-(Е)-2-[2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл]-3-метоксіакрилат (3,52% мас/мас), 12,4% від теорії. Об'єднаний вихід сполуки (I), де W являє собою метил-(Е)-2-(3-метоксі)акрилатну групу  $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$  або метил-2-(3,3-диметокси)пропаноатну групу  $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$  становить 80,4% від теорії.

Результати, одержані в наведених вище дослідах, представлені в наступній таблиці:

Таблиця 4

Приклад	Концентрація DABCO	Розчинник	Додавання DABCO	Виділений азоксистробін (% від теорії)
4a	1,0% мол.	Ізопропілацетат	Останнім	86,4
4b	1,4% мол.	Ізопропілацетат	Останнім	88,0
4c	1,4% мол.	Ізопропілацетат	Останнім	88,6
4d	1,4% мол.	Ізопропілацетат	До солі 2-ціанофенолу	80,4

З наведених результатів видно, що спосіб даного винаходу також може бути проведений у водній системі. Крім того, несподіваний результат, показаний в прикладі 3, відносно порядку додавання DABCO, також спостерігається у водній системі додавання DABCO після 2-ціанофенолу (в формі 2-ціанофенокису калію), тобто останнім, дає більш високий вихід, ніж при додаванні перед ним.

#### Приклад 5

Одержання метил-(Е)-2-(2-гідроксифеніл)-3-(метоксі)акрилату

Стадія 1: Одержання метил-2-[(2-бензилокси)феніл]-(3,3-диметокси)пропаноату  
Сирий метил-2-(2-гідроксифеніл)-3,3-(диметокси)пропаноат (15г), ДМФА (82г) і карбонат калію (8,7г) перемішують при кімнатній температурі і додають протягом 15 хвилин бензилбромід (9,8г). Через 6 годин додають додаткову порцію бензилброміду (1,0г). Після перемішування протягом ночі додають воду (200мл). Тверду речовину, що утворилася, виділяють шляхом фільтрування з відсмоктуванням, промивають водою і сушать досуха на фільтрі з відсмоктуванням, одержують метил-2-[(2-бензилокси)феніл]-(3,3-диметокси)пропаноат (57%).

Стадія 2: Одержання метил-(Е)-2-(2-бензилокси)феніл-3-метоксіакрилату

Розчин метил-2-[(2-бензилокси)феніл]-(3,3-диметокси)пропаноату (5г, зі стадії 1) в оцтовому ангідриді (7,0г) нагрівають до 40°C і додають метансульфонову кислоту (0,33г). Через 90 хвилин суміші дають охолотитися до кімнатної температури і додають толуол (25мл). Одержаний розчин промивають водою (3x75мл) і потім толуол упарюють у вакуумі, одержують рідину. Після витримання протягом ночі утворюються кристали. Кристали відфільтровують. Другу порцію виділяють з фільтратів після додаткової концентрації і розтирання з етанолом.

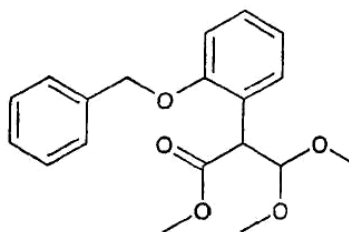
Сумарний вихід метил-(Е)-2-(2-бензилокси)феніл-3-метоксіакрилату становить 44%.

Стадія 3: Одержання метил-(Е)-2-(2-гідроксифеніл)-3-метоксіакрилату

Етилацетат (25мл) знегажують із застосуванням вакууму і продувають азотом. Додають метил-(Е)-2-(2-бензилокси)феніл-3-метоксіакрилат (0,8г) і паладій на вугіллі (0,02г) в етилацетаті (10мл). Атмосферу азоту замінюють воднем і реакційну суміш перемішують при звичайній температурі. Приблизно через 40 годин каталізатор відфільтровують і реакцію знов починають за допомогою свіжого каталізатора (0,02г). Через 2 години реакція закінчується. Реакційну колбу продувають азотом. Каталізатор відфільтровують, промивають етила-

цетатом, і об'єднані фільтрати упарюють у вакуумі, одержують метил-(Е)-2-(2-гідроксифеніл)-3-метоксіакрилат у вигляді масла, яке кристалізується при стоянні.

Характерні дані (див, таблиця 5) для метил-2-(2-бензилокси)феніл-3,3-диметоксипропаноату (сполука (V), де Q являє собою бензил), який має формулу:

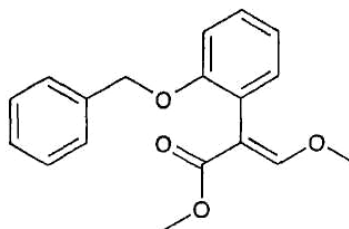


Таблиця 5

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР, 200МГц в  $\text{CDCl}_3$

Хімічний зсув (м.ч.)	Мультиплетність	Інтеграл	Константа взаємодії (Гц)	Віднесення
7,44-7,13	м	7H	-	ArH
6,93-6,85	м	2H	-	ArH
5,04	с	2H	-	ArCH <sub>2</sub> O
5,0	д	1H	9	(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> CHCH
4,56	д	1H	9	(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> CHCH
3,58	с	3H	-	OCH <sub>3</sub>
3,38	с	3H	-	OCH <sub>3</sub>
3,10	с	3H	-	OCH <sub>3</sub>

Характерні дані (див, таблиця 6) для метил-(Е)-2-(2-бензилокси)феніл-3-метоксіакрилату, який має формулу:

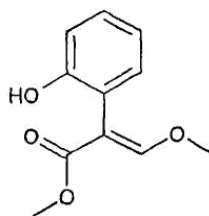


Таблиця 6

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР, 200МГц в  $\text{CPCl}_3$

Хімічний зсув (м.ч.)	Мультиплетність	Інтеграл	Константа взаємодії (Гц)	Віднесення
7,43	с	1H	-	CH <sub>3</sub> OCH=
7,3-6,85	м	~9H	-	ArH
4,99	с	2H	-	ArCH <sub>2</sub> O
3,71	с	3H	-	OCH <sub>3</sub>
3,57	с	3H	-	OCH <sub>3</sub>

Характерні дані (див, таблиця 7) для метил-(Е)-2-(2-гідроксифеніл)-3-метоксіакрилату (сполука (IV), де W являє собою метил-(Е)-2-(3-метоксі)акрилатну групу), який має формулу:



Таблиця 7

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР, 200МГц в  $\text{CPCl}_3$ 

Хімічний зсув (м.ч.)	Мультиплетність	Інтеграл	Константа взаємодії (Гц)	Віднесення
7,56	с	1H	-	$\text{CH}_3\text{OCH=}$
7,2-7,06	м	~2H	-	ArH
6,9-6,8	м	2H	-	ArH
3,80	с	3H	-	$\text{OCH}_3$
3,69	с	3H	-	$\text{OCH}_3$

У наведених вище таблицях:  
 ArH являє собою атоми водню в фенільних кільцях;  
 Атоми водню, показані жирним шрифтом в колонці віднесення, являють собою атоми водню, які належать до конкретного сигналу:

«м» означає мультиплет; окремі сигнали водню без повного розрізнення;  
 «д» означає дублети;  
 «с» означає синглети;  
 Інтеграли вказують на число атомів водню, що належать до цього сигналу.