



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0610381-2 A2**

(22) Data de Depósito: 13/04/2006
(43) Data da Publicação: 23/10/2012
(RPI 2181)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 239/52
C07C 59/64

(54) **Título:** PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO, COMPOSTO, E, COMPOSIÇÃO

(30) **Prioridade Unionista:** 26/04/2005 GB 0508422.3

(73) **Titular(es):** Syngenta Limited

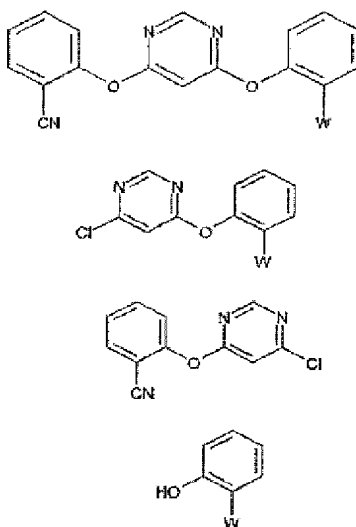
(72) **Inventor(es):** Alan John Whitton, Ewan Campbell Boyd, Jack Vass

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT GB2006001361 de 13/04/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2006/114572de 02/11/2006

(57) **Resumo:** PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO, COMPOSTO, E COMPOSIÇÃO. A presente invenção diz respeito, inter alia, a um processo para preparar um composto de fórmula (I): que compreende tanto (a) reagir um composto de fórmula (II): com 2-cioanofenol, ou um sal deste, na presença de entre 0,1 e 2 mol % de 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano, quanto (b) reagir um composto da fórmula (III): com um composto da fórmula (IV) na presença de entre 0,1 e 2 mol % de 1,4-diazabicyclo[2.2.2] octano; onde W é o grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila C(CO3)=CHOCH3 ou o grupo 2-(3,3-dimetóxi) propanoato de metila C(CO2CH3)CH(OCH3) ou uma mistura dos dois grupos. Além do mais, a presente invenção diz respeito a precursores inéditos do composto de fórmula (I) e métodos para prepará-los.



"PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO, COMPOSTO, E, COMPOSIÇÃO"

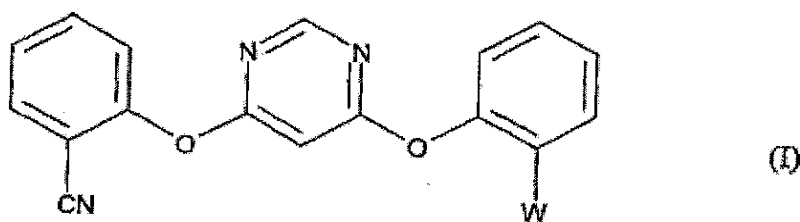
A presente invenção diz respeito a um processo para preparar o fungicida estrobilurina (E)-2-{2 [6 (2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (azoxistrobina) e um precursor inédito deste.

Métodos para preparar azoxistrobina estão descritos em WO 92/08703. Em um método, azoxistrobina é preparada reagindo 2-cianofenol com (E)-2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metila.

Um método de alto rendimento para produção de derivados de 4,6-bis(ariloxi)pirimidina assimétricos são descritos em WO 01/727 em que um 6-cloro-4-ariloxipirimidina reage com um fenol, opcionalmente na presença de um solvente e/ou uma base, com a adição de 2 a 40 mol % de 1,4-diazabicyclo[2.2.2] octano (DABCO).

A presente invenção baseia-se na descoberta de que, durante a preparação de azoxistrobina ou um precursor acetal inédito de azoxistrobina com DABCO como um catalisador, podem ser usadas quantidades significativamente menores deste catalisador relativamente caro que as contempladas em WO 0 1/72719 sem comprometer o rendimento. Além de reduzir o custo da produção, este tem o benefício ambiental adicionado de redução da quantidade de catalisador descartada no efluente do processo aquoso.

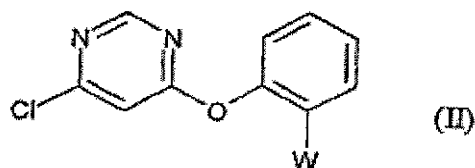
Assim, de acordo com a presente invenção, é fornecido um processo para preparar um composto de fórmula (I):



em que W é o grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$ ou o grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila

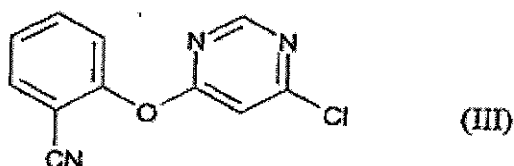
$C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$, ou uma mistura dos dois grupos, que compreende tanto

(a) reagir um composto de fórmula (II):

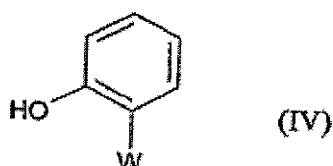


em que W tem o significado dado anteriormente, com 2-cianofenol, ou um sal deste (adequadamente 2-cianofenóxido de potássio) na presença de entre 0,1 e 2 mol % de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, ou

(b) reagir o composto de fórmula (III):

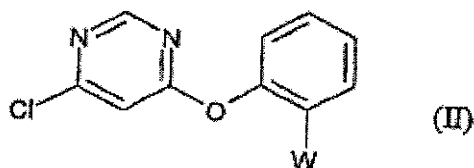


com um composto de fórmula (IV):



onde W tem o significado dado anteriormente, na presença de entre 0,1 e 2 mol % de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano.

Em uma modalidade particular, o processo da invenção compreende reagir um composto de fórmula (II):



em que W tem o significado dado anteriormente, com 2-cianofenol, ou um sal deste (adequadamente 2-cianofenóxido de potássio) na presença de entre 0,1 e 2 mol % de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano.

O composto de fórmula (I) onde W é o grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$ [isto é, o composto 2-

{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3,3-dimetoxipropanoato de metila daqui em diante referido como “azoxistrobina acetal”)], é um composto inédito e forma parte da presente invenção. Em particular, a invenção inclui azoxistrobina acetal isolada na forma substancialmente pura [isto é em uma forma isolada que compreende de 85 a 100 % em peso, preferivelmente de 90 a 100 % em peso, de azoxistrobina acetal].

Quando o processo da invenção é realizado usando um composto de fórmula (II) onde W é o grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila ou usando um composto de fórmula (IV) onde W é o grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila, o produto obtido pode incluir uma proporção do composto de fórmula (I) onde W é o grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila. Isto pode acontecer em virtude de ser possível que o metanol seja eliminado do grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila nas condições do processo. Pelo mesmo motivo, se o processo for realizado usando um composto de fórmula (II) ou um composto de fórmula (IV) onde W é uma mistura do grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila e do grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila (e a invenção inclui um processo como este), o produto obtido será um composto de fórmula (I) onde W é uma mistura do grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila e do grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila; entretanto, o produto pode ter uma maior proporção do composto de fórmula (I) onde W é o grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila que o esperado da proporção do grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato no material de partida misturado devido a sua eliminação potencial de metanol. Isto não tem nenhuma consequência em virtude de ser normalmente necessário converter o produto de fórmula (I) onde W é o grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila no composto de fórmula (I) onde W é o grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila pela eliminação de metanol, discutido posteriormente.

Convenientemente o processo da invenção é realizado em um

solvente ou diluente inerte adequado. Este inclui, por exemplo, hidrocarbonetos alifáticos, alicíclicos e aromáticos, tais como éter de petróleo, hexano, heptano, ciclo-hexano, metilciclo-hexano, benzeno, tolueno, xileno e decalina; hidrocarbonetos halogenados, tais como clorobenzeno, diclorobenzeno, diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, dicloroetano e tricloroetano; solventes heteroaromáticos tais como piridina ou uma piridina substituída, por exemplo, 2,6-dimetilpiridina; éteres, tais como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil-terc-butílico, éter metil-terc-amílico, dioxano, tetraidrofurano, 1,2-dimetóxietano, 1,2-dietoxietano e anisol; cetonas, tais como acetona, butanona, metil isobutil cetona e ciclo-hexanona; nitrilas, tais como acetonitrila, propionitrila, n- e i-butironitrila e benzonitrila; amidas, tais como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformamida, N-metil-pirrolidona e triamida hexametilfosfórica; aminas terciárias, em particular, aminas da fórmula $R^1R^2R^3N$ onde R_1 , R_2 e R_3 são cada um independentemente alquila C_{1-10} (especialmente C_{1-8}), cicloalquila C_{3-6} , arila (especialmente fenila) ou arilalquila (C_{1-4} (especialmente benzila)); ou dois ou três de R_1 , R_2 e R_3 unem-se com o ao átomo de nitrogênio ao qual eles são anexados para formar um, dois ou três anéis alicíclicos de 5-, 6-ou 7-membros opcionalmente fundidos e opcionalmente contendo um Segundo átomo de nitrogênio no anel, exemplos de aminas terciárias adequadas sendo N,N-di-isopropiletilamina (base de Hünig), N,N-dimetilanilina, trietilamina, t-butildimetil-amina, N,N-diisopropilmetilamina, N,N-diisopropilisobutilamina, N,N-diisopropil-2-etilbutilamina, tri-n-butilamina, N,N-diciclo-hexilmetilamina, N,N-diciclo-hexiletilamina, N-terc-butilciclo-hexilamina, N,N-dimetilciclo-hexilamina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno ou 2-dimetilaminopiridina; ésteres, tais como acetato de metila, acetato de etila e acetato de isopropila; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; sulfonas, tal como sulfolana; e misturas de tais solventes e diluentes e misturas de um ou

mais deles com água. Diluentes particularmente adequados são cetonas [tais como metil isobutil cetona e ciclo-hexanona], ésteres [tal como acetato de isopropila], aminas terciárias [tal como [N,N-diisopropiletilamina (base de Hünig)] e amidas [tal como N,N-dimetilformamida]. Em um aspecto particular da presente invenção, metil isobutil cetona é usada como diluente. Em um aspecto adicional da presente invenção, ciclo-hexanona é usada como diluente. Em um aspecto adicional da presente invenção, acetato de isopropila é usado como diluente. Em um aspecto adicional da presente invenção, N,N-dimetilformamida é usada como diluente. Em um aspecto adicional da presente invenção, N,N-diisopropiletilamina (base de Hünig) é usada como diluente. Mais adequadamente, o diluente usado na presente invenção é N,N-dimetilformamida.

Em uma modalidade adicional da presente invenção, o processo é realizado em sistema de solvente de duas fases aquosas. Adequadamente, nesta modalidade, quando o composto de fórmula (II) reage com 2-cianofenol, o 2-cianofenol está presente como um sal. Mais adequadamente, o sal é 2-cianofenóxido de potássio. Vantajosamente, a água é removida completamente da reação. Co-solventes adequados para uso em um processo aquoso como este são solventes que são pelo menos parcialmente imiscíveis em água, tais como ciclo-hexanona, metil isobutil cetona e acetato de isopropila. Mais adequadamente, quando um sistema aquoso como este é usado, o sal de 2-cianofenol é 2-cianofenóxido de potássio e o diluente é ciclo-hexanona, metil isobutil cetona ou acetato de isopropila. Observa-se que quando o 2-cianofenol é adicionado ao processo como uma solução aquosa de 2-cianofenóxido de potássio é possível reduzir a quantidade de acceptor ácido (ver a seguir) usado.

Além do mais, o processo da invenção é convenientemente realizado na presença de um acceptor ácido. Aceptores ácidos adequados são todas as bases inorgânicas e orgânicas costumeiras. Estas incluem, por

exemplo, hidróxidos, acetatos, carbonatos, bicarbonatos e hidretos de metal alcalino terroso e metal alcalino [tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, acetato de sódio, acetato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio, bicarbonato de potássio, hidreto de cálcio, hidreto de sódio e hidreto de potássio], guanidinas, fosfazinas (ver, por exemplo, Liebigs Ann. 1996, 1055-1081), profosfatranas (ver, por exemplo, JACS 1990, 9421-9422) e aminas terciárias [tais como as descritas anteriormente como possíveis solventes ou diluentes]. Aceptores ácidos particularmente adequados são os carbonatos de metal alcalino terroso e metal alcalino, especialmente carbonato de potássio e carbonato de sódio e as aminas terciárias 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Mais adequadamente, o acceptor ácido é carbonato de potássio. Mais adequadamente, a presente invenção é realizada na presença de metil isobutil cetona, ciclo-hexanona, acetato de isopropila, N,N-diisopropiletilamina (base de Hünig) ou N,N-dimetilformamida com carbonato de potássio como o acceptor ácido.

O processo da invenção é realizado na presença de entre 0,1 e 2 mol % de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), isto é mais que 0,1, mas menos que 2 mol % de DABCO. Preferivelmente, ele é realizado na presença de entre 0,2 e 2 mol % de DABCO. Qualquer quantidade de DABCO entre 0,1 ou 0,2 e 2, 0,1 ou 0,2 e 1,9, 0,1 ou 0,2 e 1,8, 0,1 ou 0,2 e 1,7, 0,1 ou 0,2 e 1,6 e 0,1 ou 0,2 e 1,5 mol % é adequada, mas a invenção é de especial benefício em que a quantidade de DABCO usada pode ser entre 0,2 e 1,4 mol %. Normalmente ela será entre 0,5 e 1,4 mol %, tipicamente entre 0,8 e 1,2 mol %, por exemplo, cerca de 1 mol %.

Em uma modalidade particular da invenção o processo é realizado na presença de cerca de 1 mol % de DABCO com metil isobutil cetona, ciclo-hexanona, acetato de isopropila, N,N-diisopropiletilamina (base de Hünig), ou N,N-dimetilformamida como diluente. Mais adequadamente, o

diluyente é N,N-dimetilformamida. Adequadamente, o acceptor ácido será carbonato de potássio.

5 Durante a realização do processo da invenção, a temperatura de reação pode variar em uma faixa relativamente ampla. A temperatura escolhida dependerá da natureza do solvente ou diluyente, por exemplo, no seu ponto de ebulição e/ou sua efetividade de promover a reação desejada, e na velocidade na qual a reação é realizada. Em qualquer solvente ou diluyente dado, a reação tenderá a progredir mais lentamente em temperaturas mais baixas. Em geral, a reação pode ser realizada em uma temperatura de 0 a 10 120°C, adequadamente em uma temperatura de 40 a 100°C, e tipicamente em uma temperatura de 45 a 95°C, por exemplo, de 60 a 85°C.

15 Para realizar o processo da invenção, de 0,8 a 4 mol, normalmente de 0,95 a 1,2 mol, de 2-cianofenol é empregado por mol de um composto de fórmula (II); e são empregadas quantidades similares (0,8 a 4 mol, normalmente de 0,95 a 1,2 mol) de um composto de fórmula (IV) por mol do composto de fórmula (III).

20 Convenientemente o processo da invenção é realizado misturando um dos componentes da reação, preferivelmente na presença de um solvente ou diluyente, com uma base. O outro componente é então adicionado, se apropriado na presença de um solvente ou diluyente, e a mistura é agitada, normalmente em uma temperatura elevada. O catalisador de DABCO pode ser adicionado em qualquer estágio, mas é preferivelmente adicionado como o ultimo componente, uma vez que isto tende a promover maiores rendimentos do produto. Depois que a reação é julgada completa, a 25 mistura de reação é finalizada e o produto é isolado usando técnicas convencionais bem conhecidas por um versado em química.

2-Cianofenol é um material comercialmente disponível.

O composto de fórmula (II), onde W é o grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$, e o composto de fórmula (II)

onde W é o grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$, podem ser preparados da forma descrita em WO 92/08703 a partir da reação de 3-(α -metóxi)metilenobenzofuran-2(3H)-ona (derivado de benzofuran-2(3H)-ona) com 4,6-dicloropirimidina. O composto de fórmula (II), onde W é o grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila, também pode ser preparado eliminando metanol (isto é, pela demetanólise de) o composto de fórmula (II) onde W é o grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila, da forma descrita em WO 92/08703 ou WO 98/07707. O composto de fórmula (II), onde W é o grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila, pode ser preparado da forma descrita em GB-A-229 1874 reagindo um composto de fórmula (N), onde W é o grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila, com 4,6-dicloropirimidina. Ele pode ser purificado antes do uso por técnicas conhecidas ou pode ser usado em um estado não purificado a partir de uma reação prévia, por exemplo, em uma reação “em um único pote”.

O composto de fórmula (N), onde W é o grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila, pode ser preparado da forma descrita em GB-A-2291874 a partir de 3-(α -metóxi)metilenobenzofuran-2(3H)-ona. O composto de fórmula (N) onde W é o grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila, pode ser preparado pela demetanólise do composto de fórmula (IV) onde W é o grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila. Neste caso o grupo fenólico precisa ser protegido, por exemplo, por benzilação antes da demetanólise e então desprotegida subsequente.

Em um aspecto adicional, a presente invenção inclui um processo para preparar um composto de fórmula (IV) onde W é o grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila, que compreende as etapas de:

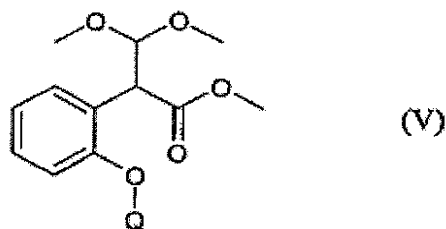
(i) reagir o composto de fórmula (IV) onde W é o grupo 2-(3,3-dimetóxi)-propanoato de metila com um reagente que protegerá o grupo hidroxila do composto da reação durante a subsequente demetanólise;

(iii) eliminar metanol do composto protegido por hidroxila

formado na etapa (i); e

(iii) remover o grupo protegido por hidroxila formado na etapa (i) para formar um composto de fórmula (IV) onde W é o grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila.

5 Na etapa (i) do processo, o composto de fórmula (IV) onde W é o grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila reage com um reagente de proteção padrão, tal como um haleto de benzila ou um haleto de benzila substituído [tal como um haleto de 2-nitrobenzila], por exemplo, brometo de benzila ou brometo de 2-nitrobenzila, convenientemente em um solvente
10 adequado, tal como N,N-dimetilformamida, e uma base adequada, tal como carbonato de potássio, para formar um composto de fórmula (V):



onde Q é um grupo protetor, tal como benzila ou 2-nitrobenzila.

15 Na etapa (ii) do processo, metanol é eliminado por qualquer um dos meios físicos e químicos adequados, por exemplo, da forma descrita em WO 92/08703 ou WO 98/07707. Convenientemente, ele é eliminado tratando um composto de fórmula (V) com ácido metanossulfônico na presença de anidrido acético em uma temperatura na faixa de, por exemplo, 20°C a 110°C, tipicamente de 20°C a 80°C e preferivelmente de 30°C a 60°C,
20 por exemplo, em cerca de 40°C.

Na etapa (iii) do processo, o grupo protetor pode ser removido por qualquer técnica padrão para remoção de grupos protetores, por exemplo, por uma técnica de redução usando hidrogênio com um catalisador 10 % de paládio/carbono em acetato de etila em temperatura ambiente.

25 A invenção também inclui intermediários inéditos de fórmula

(V) onde Q é uma grupo protetor, e particularmente o intermediário de fórmula (V) onde Q é benzila [isto é, o composto 2-(2-benziloxi)fenil-3,3-dimetoxipropanoato de metila]. Mais particularmente, a invenção inclui 2-(2-benziloxi)fenil-3,3-dimetoxipropanoato de metila isolado na forma substancialmente pura [isto é, em uma forma isolada que compreende de 85 a 100 % em peso, preferivelmente de 90 a 100 % em peso, de 2-(2-benziloxi)fenil-3,3-dimetoxipropanoato de metila].

Os seguintes exemplos ilustram a invenção. Durante todos os exemplos as seguintes abreviações são usadas:

- DMF = dimetilformamida DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2] octano
 MIRK = metil isobutil cetona NMR = ressonância magnética nuclear
 MHz = megahertz Ar = arila Py = pirimidinila

EXEMPLOS

Exemplo 1

Este exemplo descreve uma seqüência de experimentos projetados para mostrar o efeito da diminuição da concentração de DABCO.

a) Acoplamento de (E)-2-{2[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila com 2-cianofenolina DMF com DABCO 2 mol %

Uma lama contendo (E)-2-{2[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (80,9 g a 99 %, 0,25 mol), carbonato de potássio (52,8 g a 98 %, 0,375 mol) e 2-cianofenol (33,6 g a 97,5 %, 0,275 mol) em DMF (130 mL) foi aquecida a aproximadamente 60°C. Uma solução de DABCO (0,56 g, 0,005 mol) em DMF (10 mL) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 80°C e mantida nesta temperatura por 60 minutos. O DMF foi removido por destilação a vácuo. Tolueno (160 mL) e água (265 mL) foram adicionados aos resíduos de destilação e a mistura de duas fases aquecida a 70-80°C. A mistura foi agitada por 40 minutos então decantada e a fase aquosa inferior separada. A solução de tolueno (237,8 g) continha (E)-2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (41,3 %

p/p) 97,5 % da teoria.

b) Acoplamento de (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila com 2-cianofenol em DMF com DABCO 1 mol %.

Uma lama contendo (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil} -
5 3-metoxiacrilato de metila (80,9 g a 99 %, 0,25 mol), carbonato de potássio (52,8 g a 98 %, 0,375 mol) e 2-cianofenol (33,6 g a 97,5 %, 0,275 mol) em DMF (130 mL) foi aquecida a aproximadamente 60°C. Uma solução de DABCO (0,28 g, 0,0025 mol) em DMF (10 mL) foi aquecida. A mistura foi aquecida a 80°C e mantida nesta temperatura por 60 minutos. O DMF foi
10 removido por destilação a vácuo. Tolueno (160 mL) e água (265 mL) foram adicionados aos resíduos de destilação e a mistura de duas fases aquecida a 70-80°C. A mistura foi agitada por 40 minutos então decantada e a fase aquosa inferior separada. A solução de tolueno (227,9 g) continha (E)-2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (43,6
15 % p/p) 98,7 % da teoria.

c) Acoplamento de (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxilfenil]-3-metoxiacrilato de metila com 2-cianofenol em DMF com DABCO 0,2 mol %.

Uma lama contendo (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-
20 3-metoxiacrilato de metila (80,9 g a 99 %, 0,25 mol), carbonato de potássio (52,8 g a 98 %, 0,375 mol) e 2-cianofenol (33,6 g a 97,5 %, 0,275 mol) em DMF (130 mL) foi aquecida a aproximadamente 60°C. Uma solução de DABCO (0,056 g, 0,0005 mol) em DMF (10 mL) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 80°C e mantida nesta temperatura por 300 minutos. O DMF foi
25 removido por destilação a vácuo. Tolueno (160 mL) e água (265 mL) a 60°C foram adicionados aos resíduos de destilação e a mistura de duas fases aquecida a 70-80°C. A mistura foi agitada por 40 minutos então decantada e a fase aquosa inferior separada. A solução de tolueno (243,1 g) continha (E)-2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (38,6

% p/p), 93,1 % da teoria.

d) Acoplamento de (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxilfenil]}-3-metoxiacrilato de metila com 2-cianofenol 1 em DMF com DABCO 0,1 mol %.

5 Uma lama contendo (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (80,9 g a 99 %, 0,25 mol), carbonato de potássio (52,8 g a 98 %, 0,375 mol) e 2-cianofenol (33,6 g a 97,5 %, 0,275 mol) em DMF (130 mL) foi aquecida a aproximadamente 60°C. Uma solução de DABCO (0,028 g, 0,00025 mol) em DMF (10 mL) foi adicionada. A mistura
10 foi aquecida a 80°C e mantida nesta temperatura por 300 minutos. O DMF foi removido por destilação a vácuo. Tolueno (160 mL) foi adicionado aos resíduos de destilação, mantendo a temperatura entre 70-80°C, seguido de água (265 mL) que foi aquecida a 60°C. A mistura foi agitada por 40 minutos a 80°C e então decantada e a fase aquosa inferior separada. A solução de
15 tolueno (226,7 g) continha (E)-2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (41,5 % p/p), 93,4 % da teoria.

e) Acoplamento de (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxilfenil]}-3-metoxiacrilato de metila com 2-cianofenol em DMF sem nenhum DABCO presente.

 Uma lama contendo (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil} -
20 3-metoxiacrilato de metila (80,9 g a 99 %, 0,25 mol), carbonato de potássio (52,8 g a 98 %, 0,375 mol) e 2-cianofenol (33,6 g a 97,5 %, 0,275 mol) em DMF (130 mL) foi aquecida a aproximadamente 80°C e mantida nesta temperatura por 8 horas. O DMF foi removido por destilação a vácuo a uma temperatura máxima de 100°C. Tolueno (160 mL) foi adicionado aos resíduos
25 de destilação, mantendo a temperatura entre 60-70°C, seguido de água (265 mL) que foi aquecida a 60°C, novamente mantendo a temperatura entre 60-70°C. A mistura foi agitada por 40 minutos a 80°C e então decantada e a fase aquosa inferior separada. A solução de tolueno (223,3 g) continha (E)-2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (38,8 %

p/p) 86,6 % da teoria.

TABELA 1

Concentração de DABCO	Azoxistrobina recuperado (% da teoria)
2,0 mol %	97,5
1,0 mol %	98,7
0,2 mol %	93,1
0,1 mol %	93,4
Zero	86,6

Conforme pode-se ver, surpreendentemente, o rendimento de azoxistrobina formada no processo não diminui enormemente quando a concentração de DABCO diminuiu para abaixo de mol %: mesmo concentrações de DABCO tão baixas quanto 0,1 mol % foram suficientes para dar um rendimento de 93,4 % da teoria. Além do mais, observa-se que o experimento contendo DABCO não somente deu um rendimento muito menor, mas também requereu 8 horas para alcançar este ponto, comparado a 5 horas para 0,1 mol % e 0,2 mol % de DABCO e 60 minutos para 1,0 mol % e 2,0 mol % de DABCO (com relação a isto, também observa-se que o experimento contendo 1,0 mol % de DABCO surpreendentemente deu um rendimento similar ao mesmo tempo em que o experimento contendo 2,0 mol % de DABCO).

Exemplo 2

Experimentos individuais adicionais foram realizados para investigar o rendimento obtido com baixos níveis de DABCO quando uma variedade de solventes foi usada. Além do mais, no exemplo 2c) dados de caracterização para 2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3,3-dimetoxipropanoato de metila são dados.

a) A preparação de azoxistrobina pelo acoplamento de 2-cianofenol e (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxifenil]}-3-metoxiacrilato de metila em DMF com 1 mol % de DABCO.

A uma solução de (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (96,2 g; preparada da forma descrita em WO 92/08703) em DMF (aproximadamente 100 g) foi adicionada uma solução de

DMF de 2-cianofenol (78,5 g a 50 % p/p 2-cianofenol) seguido por carbonato de potássio (63,5 g) e DABCO (0,34 g). A mistura foi aquecida a 80°C e mantida por 75 minutos. O DMF foi removido por destilação a vácuo a uma temperatura final de 100°C.

5 Tolueno (165,8 g) foi carregado nos resíduos de destilação e a temperatura levada para 75°C antes da adição de água quente (318,6 g) e agitação por 30 minutos a 80°C. A fase aquosa foi removida e então a camada de tolueno foi amostrada e analisada. O rendimento da solução de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila
10 (azoxistrobina) foi 90,0 %. O tolueno foi destilado a vácuo. Metanol (88 g) foi adicionado aos resíduos de destilação a 70°C e a mistura resfriada para < 5°C, filtrada e o bolo lavado com metanol (2 x 30 mL) para dar, depois da secagem, (E)- 2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (83,2 % de rendimento).

15 b) A preparação de azoxistrobina pelo acoplamento de 2-cianofenol e (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila em ciclo-hexanona com 0,9 mol % de DABCO.

A uma solução de (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil} - 3-metoxiacrilato de metila (64,4 g; preparada da forma descrita em WO
20 92/08703) em ciclo-hexanona (aproximadamente 80 g) foi adicionado 2-cianofenol (26,6 g) e ciclo-hexanona (26,6 g). A mistura foi aquecida a 50°C e DABCO (0,2 g) em ciclo-hexanona (2 g) e carbonato de potássio (42,4 g) foi carregado. A reação foi aquecida a 90°C e mantida por três horas. A temperatura foi ajustada para 50-60°C e água quente (88 g) adicionada,
25 agitada por 15 minutos, e a fase aquosa separada.

Análise da camada de ciclo-hexanona deu um rendimento de 91,3 % de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (azoxistrobina). Ciclo-hexanona foi removida por destilação a vácuo, e aos resíduos de destilação a 80°C foi adicionado metanol

(59 g). A solução de metanol foi resfriada lentamente para 0-5°C, filtrada e o bolo lavado com metanol (2 x 15,8 g) para dar, depois da secagem, (E)-2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (87,0 % de rendimento).

- 5 c) A preparação de azoxistrobina e azoxistrobina acetal pelo acoplamento de 2-cianofenol e 2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3,3-dimetoxipropanoato de metila em ciclo-hexanona com 1,0 mol % de DABCO.

Uma mistura bruta (53 g) contendo 2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3,3-dimetoxipropanoato de metila (43 g) e (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (6,1 g) (preparada da forma descrita em WO 92/08703) foi dissolvida em ciclo-hexanona (156 g). Carbonato de potássio (21,9 g), 2-cianofenol (15,6 g) e DABCO (0,14 g) foram adicionados e a mistura aquecida a 90°C e mantida nesta temperatura por 4 horas. Água (100 mL) foi adicionada a 90°C e a mistura agitada por 10 minutos, decantada e a fase aquosa separada. Ácido clorídrico aquoso (1 %) e cloreto de sódio (10 g) foram adicionados e a mistura agitada, decantada e a camada de água removida. Análise da solução de ciclo-hexanona revelou 2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3,3-dimetoxipropanoato de metila (73 %) e (E)-2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (27 %).

Dados de caracterização para 2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3,3-dimetoxipropanoato de metila (o composto (I) onde W é o grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila) que tem a fórmula:

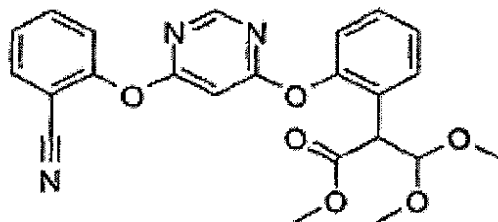


TABELA 2: RMN ^1H , 200 MHz em CDCl_3

Transferência química (ppm)	Multiplicidade	Integral	Constante de acoplamento(Hz)	Designação
8,32	s	1H	--	PyH2
7,66-7,55	m	3H	--	ArH
7,31-7,09	m	5H	--	ArH
6,44	s	1H	--	PyH5
4,95	d	1H	9	$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCH}$
4,18	d	1H	9	$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCH}$
3,50	s	3H	--	OCH_3
3,35	s	3H	--	OCH_3
3,11	s	3H	--	OCH_3

Na tabela anterior:

ArH são hidrogênios ligados a anéis de fenila;

Hidrogênios apresentados em **negrito** na coluna de designação

5 são os que dizem respeito ao sinal particular;

“m” significa sinais multipletos; sinais de hidrogênio individual não são completamente resolvidos;

“d” significa dupletos;

“s” significa singletos;

10 Integrais indicam o número de hidrogênios associados ao sinal; Hidrogênios de pirimidina são denotados como PyHx onde x refere-se à posição de anexação do hidrogênio ao anel pirimidina.

15 Calorimetria de Varredura Diferencial de algumas amostras de 2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3,3-dimetoxipropanoato de metila mostra uma endoterma de fusão em aproximadamente 129°C, seguido intimamente de uma transição exotérmica e uma outra endoterma de fusão em aproximadamente 139°C. Este comportamento é fortemente indicativo da existência de uma (ou mais) formas polimórficas deste material, e o polimorfo predominante depende do solvente e condições de cristalização. Difração de raios-X antes e depois da transição a 129°C mostra que formas cristalinas diferentes estão presentes.

20

d) A preparação de azoxistrobina pelo acoplamento de 2-cianofenol e (E)-2-

{2-[6-cloropirimidin-4-iloxilfenil]-3-metoxiacrilato de metila em MIBK/água com 1 mol % de DABCO.

(E)-2- {2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (20 g a 97,1 % de concentração; preparado da forma descrita em WO 92/08703) foi adicionado a MIRK (77 mL) e água (11 mL), seguido por 2-cianofenol (8,0 g), DABCO (0,07 g) e carbonato de potássio (14,1 g). A reação foi aquecida a 80°C e monitorada para o final da reação (completa depois de 8 horas). A mistura de reação foi lavada com água a 80°C. Análise da camada de MIBK revelou um rendimento de 95,7 % de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (azoxistrobina).

e) A preparação de azoxistrobina pelo acoplamento de 2-cianofenol e (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxilfenil]-3-metoxiacrilato de metila em MIBK com 1,5 mol % de DABCO.

(E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (98,4 g a 97,7 % de concentração; preparado da forma descrita em WO 92/08703) foi adicionado a MIBK (214 g), e aquecido a 45-50°C. 2-cianofenol (40,1 g), carbonato de potássio (63,4 g) e DABCO (0,51 g) foram adicionados e a temperatura foi aumentada para 80°C e mantida nesta temperatura por 4,5 horas. Água (316 g) foi adicionada e a agitação continuou por 30 minutos antes da decantação e separação da camada aquosa. Análise da solução de MIBK revelou um rendimento de 97,2 % (E)-2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (azoxistrobina).

f) A preparação de azoxistrobina pelo acoplamento de 2-cianofenol e (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila em MIBK/água com 1,5 mol % de DABCO.

(E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (98,4 g a 97,7 % de concentração; preparado da forma descrita em WO

92/08703) foi adicionado a MIRK (210 g) e água (38,3 g) e aquecido a 45-50°C. 2-Cianofenol (40,1 g), carbonato de potássio (63,4 g) e DABCO (0,51 g) foram adicionados e a temperatura aumentou para 80°C e foi mantida por 5,5 horas. Água (316 g) foi adicionada e a agitação continuou por 30 minutos antes da decantação e separação da camada aquosa. Análise da solução de MIRK revelou um rendimento de 91,8 % de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (azoxistrobina).

g) Acoplamento de 2-(2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-dimetoxipropanoato de metila com 2-cianofenol em acetato de isopropila com 1,3 mol % de DABCO

Ao acetato de isopropila (80 g) foram adicionados em seqüência, 2-cianofenol (15,02 g a 99 %, 0,125 mol), carbonato de potássio (23,39 g, 0,169 mol), 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-dimetoxipropanoato de metila (40,61 g a 98,3 %, 0,113 mol), que continha, (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (0,69 g, 0,0022 mol) e finalmente DABCO (0,172 g, 0,0015 mol). Uma carga adicional de acetato de isopropila (80,3 g) foi adicionada e a mistura aquecida a refluxo por 6,5 horas. A reação foi resfriada a temperatura ambiente e depois de descansar durante toda a noite foi adicionalmente resfriada para 5°C, mantida por uma hora e então filtrada. O bolo do filtro foi lama lavado com água (2 x 100 g) e então seco a vácuo (45°C, 400 mbar). O sólido seco continha 2-[2-[6-(2-cianofenóxi)-pirimidin-4-iloxi]fenil]-3,3-dimetoxipropanoato de metila (90,8 % p/p), 74,1 % da teoria e (E)-2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (2,41 % p/p), 2,1 % da teoria. Os filtrados de acetato de isopropila continham 2-[2-[6-(2-cianofenóxi)-pirimidin-4-iloxi]fenil]-3,3-dimetóxi propanoato de metila (3,44 % p/p), 8,75 % da teoria e (E)-2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (1,8 % p/p), 4,95 % da teoria. O

rendimento combinado do composto (I) onde W é o grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$ ou o grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$ foi 89,8 % da teoria.

h) Acoplamento de metil 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-dimetoxipropanoato de metila com 2-cianofenol em ciclo-hexanona com 1,3 mol % de DABCO

A ciclo-hexanona (75,6 g) foram adicionados em seqüência, 2-cianofenol (15,02 g a 99 %, 0,125 mol), carbonato de potássio (23,39 g, 0,169 mol), 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-dimetoxipropanoato de metila (40,61 g a 98,3 %, 0,113 mol), que continha (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (0,69 g, 0,0022 mol) e finalmente DABCO (0,172 g, 0,0015 mol). Uma carga adicional de ciclo-hexanona (76,3 g) foi adicionada e a mistura aquecida a 90°C por 140 minutos. A ciclo-hexanona foi removida por destilação a vácuo. Água (100 g) e diclorometano (200 g) foram adicionados aos resíduos de destilação e a mistura resultante aquecida a 60°C e mantida por 30 minutos. A mistura foi filtrada e as fases separadas. O diclorometano foi destilado da fase orgânica para render um sólido oleoso marrom que foi triturado com metanol (20 mL) para dar um sólido bege claro. Algum metanol foi removido a vácuo e água (125 g) adicionada. A lama resultante foi filtrada, seca por sucção no filtro e então seca a vácuo (45°C, 400 mbar). O sólido seco continha 2-[2-[6-(2-cianofenóxi)-pirimidin-4-iloxi]fenil]-3,3-dimetóxi propanoato de metila (81,19 % p/p), 74,0 % da teoria e (E)- 2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (18,55 % p/p), 18,3 % da teoria. O rendimento combinado de composto (I) onde W é o grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$ ou o grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$ foi 92,3 % da teoria.

i) Acoplamento de (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila com 2-cianofenol em N,N-diisopropiletilamina e (base de Hünig)

com 1,0 mol % de DABCO e usando 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) como a base.

Uma lama contendo (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (65,4 g a 98 %, 0,2 mol), 2-cianofenol (26,8 g a 97,5 %, 0,22 mol) e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (36,9 g a 99 %, 0,24 mol) em N,N-diisopropiletilamina (105 mL) foi aquecido a 50-60°C. Uma solução de DABCO (0,224 g, 0,002 mol) em N,N-diisopropiletilamina (10 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada nesta temperatura até que a reação completasse (3 horas). O solvente foi removido por destilação a vácuo a 90°C. Tolueno (130 mL) foi adicionado aos resíduos de destilação, mantendo a temperatura entre 70-80°C, seguido de água (210 mL), mantendo a temperatura como antes. A mistura foi agitada por 10 minutos a 80°C e então decantada e a fase aquosa inferior separada. A solução de tolueno (180,2 g) continha (E)-2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (39,1 % p/p) 87,4 % da teoria.

j) Acoplamento de metil (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila com 2-cianofenol em acetato de isopropila com 1,0 mol % de DABCO.

Uma lama contendo (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (80,9 g a 99 %, 0,25 mol), carbonato de potássio (52,8 g a 98 %, 0,375 mol) e 2-cianofenol (33,6 g a 97,5 %, 0,275 mol) em acetato de isopropila (130 mL) foi aquecida a aproximadamente 60°C. Uma solução de DABCO (0,28 g, 0,0025 mol) em acetato de isopropila (10 mL) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 80°C e mantida nesta temperatura por 360 minutos. O acetato de isopropila foi removido por destilação a vácuo a uma temperatura máxima de 80°C. Tolueno (160 mL) foi adicionado aos resíduos de destilação, mantendo a temperatura entre 60-70°C, seguido de água (265 mL) que foi aquecida a 60°C, novamente mantendo a temperatura entre 60-70°C. A mistura foi agitada por 40 minutos a 80°C e então decantada

e a fase aquosa inferior separada. A solução de tolueno (229,8 g) continha (E)-2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (41,2 % p/p) 94,2 % da teoria.

k) Acoplamento de 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-dimetoxipropanoato de metila com 2-cianofenol em acetato de isopropila com 1,3 mol % de DABCO

A acetato de isopropila (160,3 g) em temperatura ambiente, foram adicionados em seqüência, 2-cianofenol (15,02 g a 99 %, 0,125 mol), carbonato de potássio (18,3 g, a 98 %, 0,13 mol) e 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3- dimetoxipropanoato de metila (40,39 g a 98,84 %, 0,113 mol), que continha (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (0,29 g, $9,1 \times 10^{-4}$ mol). A mistura foi aquecida a 60°C e mantida por 10 minutos. DABCO (0,172 g, 0,0015 mol) foi adicionado e a mistura foi aquecida a refluxo (-90°C). A reação foi completa em 6 horas. A mistura foi resfriada para 85°C e água (100 g) adicionada lentamente de maneira que a temperatura não fosse para baixo de 75°C. Depois da agitação por 15 minutos a reação decantou naturalmente e a fase aquosa foi separada. Uma segunda lavagem com água (100 g) foi aplicada da mesma maneira. A fase orgânica lavada (201,6 g) continha 2-[2-[6-(2-cianofenóxi) -pirimidin-4-iloxi]fenil] - 3,3-dimetóxi propanoato de metila (22,5 % p/p), 91,45 % da teoria e (E)- 2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (1,00 % p/p), 4,4 % da teoria. O rendimento combinado de composto (I) onde W é o grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$ ou o grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$ foi 95,85 % da teoria.

Conforme pode-se ver, as condições usadas nos processos descritos nos exemplos 2a) a k) dão um bom rendimento de azoxistrobina.

Exemplo 3

Este exemplo relaciona-se a experimentos realizados para

investigar se a ordem de adição dos componentes faz diferença para o rendimento de azoxistrobina obtida. Em particular, este exemplo investiga se os rendimentos são maiores se o DABCO for adicionado como o último componente.

- 5 a) Acoplamento de (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila com 2-cianofenol em MIBK com 1 mol % de DABCO adicionado depois de 2-cianofenol, isto é, por último.

Uma lama contendo (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (80,9 g a 99 %, 0,25 mol), carbonato de potássio
10 (52,8 g a 98 %, 0,375 mol) e 2-cianofenol (33,6 g a 97,5 %, 0,275 mol) em MIBK (160 mL) foi aquecida a aproximadamente 60°C. Uma solução de DABCO (0,28 g, 0,0025 mol) em MIBK (10 mL) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 80°C e mantida nesta temperatura por 360 minutos. Água (300 mL) foi carregada na reação, mantendo a temperatura na faixa de 70-80°C. A mistura
15 foi agitada por 70 minutos então decantada e a fase aquosa inferior separada. A solução de MIBK (235,3 g) continha (E)-2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin - 4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (41,0 % p/p) 95,8 % da teoria.

- b) Acoplamento de metil (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxilfenil]-3-metoxiacrilato de metila com 2-cianofenol em MIBK com 1 mol % de
20 DABCO adicionado antes do 2-cianofenol.

A uma lama contendo (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (80,9 g a 99 %, 0,25 mol) e carbonato de potássio (52,8 g a 98 %, 0,375 mol) em MIBK (160 mL) foi adicionada uma solução de DABCO (0,28 g, 0,0025 mol) em MIBK (10 mL). A mistura
25 foi aquecida a cerca de 60°C e então 2-cianofenol (33,6 g a 97,5 %, 0,275 mol) foi carregado. A mistura foi aquecida a 80°C e mantida nesta temperatura por 350 minutos. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente durante toda a noite e então reaquecida a 80°C. Água (300 mL) foi carregada na reação, mantendo a temperatura na faixa de 70-80°C. A mistura

foi agitada por 40 minutos então decantada e a fase aquosa inferior separada. A solução de MIRK (237,5 g) continha (E)-2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil} - 3-metoxiacrilato de metila (39,0 % p/p) 91,9 % da teoria.

5 c) Acoplamento de (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxilfenil]-3-metoxiacrilato de metila com 2-cianofenol em MIRK com 1 mol % de DABCO adicionado depois do 2-cianofenol, isto é, por último.

Uma lama contendo (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (80,9 g a 99 %, 0,25 mol), carbonato de potássio (52,8 g a 98 %, 0,375 mol) e 2-cianofenol (33,6 g a 97,5 %, 0,275 mol) em 10 MIRK (160 mL) foi aquecida a aproximadamente 60°C. Uma solução de DABCO (0,28 g, 0,0025 mol) em MIRK (10 mL) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 80°C e mantida nesta temperatura por 240 minutos ((E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila residual no final da reação foi 4,4 % por área em GC). Água (300 mL), a 60°C, foi carregada 15 na reação, mantendo a temperatura na faixa de 70-80°C. A mistura foi agitada por 40 minutos então decantada e a fase aquosa inferior separada. A solução de MIRK (237,1 g) continha (E)-2-{2-[6-(2-to cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato (38,7 % p/p) 89,1 % da teoria.

20 d) Acoplamento de (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila com 2-cianofenol em MIBK com 1 mol % de DABCO adicionado antes do 2-cianofenol.

A uma lama contendo (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (80,9 g a 99 %, 0,25 mol) e carbonato de potássio (52,8 g a 98 %, 0,375 mol) em MIBK (160 mL) foi adicionada uma 25 solução de DABCO (0,28 g, 0,0025 mol) em MIBK (10 mL). A mistura foi aquecida a cerca de 60°C e então 2-cianofenol (33,6 g a 97,5 %, 0,275 mol) foi carregado. A mistura foi aquecida a 80°C e mantida nesta temperatura por 360 minutos ((E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila residual no fim da reação foi 5,8 % por área em GC). Água (300 mL), a 60°C, foi

carregada na reação, mantendo a temperatura na faixa de 70-80°C. A mistura foi agitada por 40 minutos então decantada e a fase aquosa inferior separada. A solução de MIRK (232,6 g) continha (E)-2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (35,3 % p/p) 81,6 % da teoria.

5 Além do mais, de maneira a fornecer uma comparação, o exemplo 3e), a seguir, dá uma indicação do rendimento esperado quando concentrações mais altas de DABCO são usadas (2 mol %):

e) Acoplamento de (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxifenil]-3-metoxiacrilato de metila com 2-cianofenol em MIBK com 2 mol % de DABCO.

10 A uma lama contendo (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (80,9 g a 99 %, 0,25 mol) e carbonato de potássio (52,8 g a 98 %, 0,375 mol) em MIRK (160 mL) foi adicionada uma solução de DABCO (0,56 g, 0,005 mol) em MIRK (10 mL). A mistura foi aquecida a aproximadamente 60°C e então 2-cianofenol (33,6 g a 97,5 %, 0,275 mol) foi carregado. A mistura foi aquecida a 80°C e mantida nesta temperatura por 280 minutos. Água (300 mL) foi carregada na reação, mantendo a temperatura na faixa de 70-80°C. A mistura foi agitada por 40 minutos então decantada e a fase aquosa inferior separada. A solução de MIRK (237,0 g) continha (E)-2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (40,2 % p/p) 94,5 % da teoria.

Um resumo dos resultados destes experimentos é apresentado na seguinte tabela:

TABELA 3

Exemplo	Concentração de DABCO	Solvente	DABCO adicionado	Azoxistrobina Recuperada (% da teoria)
3a	1,0 mol %	MIBK	Por último	95,8
3b	1,0 mol %	MIBK	Antes de 2-cianofenol	91,9
3c	1,0 mol %	MIBK	Por último	89,1 ¹
3d	1,0 mol %	MIBK	Antes de 2-cianofenol	81,6 ¹
3e	2,0 mol %	MIBK	Antes de 2-cianofenol	94,5

O rendimento geral nestes experimentos não é indicativo do rendimento obtível com 1,0 mol % de DABCO em MIBK uma vez que as reações não alcançam a finalização.

Conforme pode-se ver, surpreendentemente, o rendimento de azoxistrobina recuperada do processo foi maior quando o DABCO foi adicionado depois do 2-cianofenol.

5 Observa-se que uma comparação do exemplo 3e (2,0 mol % de DABCO) com os exemplos 3a e 3b (1,0 mol % de DABCO) confirma os resultados já obtidos no exemplo 1 em um solvente diferente (DMF): os rendimentos para experimentos que foram finalizados com 1,0 mol % de DABCO, surpreendentemente, são comparáveis aos rendimentos obtidos usando 2,0 mol % de DABCO.

10

Exemplo 4

Este exemplo relaciona-se aos experimentos realizados em um sistema aquoso.

15 a) Acoplamento de 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-dimetoxipropanoato de metila com 2-cianofenol em acetato de isopropila com 1,0 mol % de DABCO adicionado depois da solução de 2-cianofenóxido de potássio, isto é, por último

20 Uma solução agitada de 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3- dimetoxipropanoato de metila (40,6 g a 99 %, 0,113 mol) em acetato de isopropila (161,3 g) foi aquecida a 50°C e então uma solução aquosa de 2-ciano fenóxido de potássio (32,44 g a 46,0 %, 0, 126 mol) foi adicionada, seguida por uma solução aquosa de carbonato de potássio (5,95 g a 40 %, 0,017 mol) e uma solução aquosa de DABCO (0,644 g a 20 %, 0,00115 mol). A mistura foi agitada em refluxo por 5,5 horas, durante cujo tempo a temperatura de refluxo aumentou de 82°C para 88°C. Água foi removida em
25 um separador tipo Dean e Stark. A mistura de reação foi lavada com água (100 mL) a 70°C, seguido por HCl 1 % aquoso (100 mL) a 70°C. A solução de acetato de isopropila (164,3 g) continha 2-[2-[6-(2-cianofenóxi)-pirimidin-4-iloxi]fenil]-3,3-dimetóxi propanoato de metila (22,05 % p/p), 75,4 % da teoria e (E) - 2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato

de metila (3,04 % p/p), 11 % da teoria. O rendimento combinado de composto (I) onde W é o grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$ ou o grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$ foi 86,4 % da teoria.

5 b) Acoplamento de 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-dimetoxipropanoato de metila com 2-cianofenol em acetato de isopropila com 1,4mol % de DABCO adicionado depois da solução de 2-cianofenóxido de potássio, isto é, por último

10 Uma mistura de 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-dimetoxipropanoato de metila (96,0 g a 83,72 %, 0,228 mol) que continha (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (8,52 g, 0,0266 mol) e acetato de isopropila (305,4 g) foi aquecida a 50°C. Carbonato de potássio (27 g a 98 %, 0,19 mol) e 2-cianofenóxido de potássio aquoso (90,0 g a 50 %, 0,286 mol) foram adicionados, seguido por uma solução
15 aquosa de DABCO (8,17 g a 5 %, 0,0036 mol). A mistura de reação foi aquecida a refluxo por 225 minutos. Água foi removida em um separador tipo Dean e Stark durante a reação.

 A mistura foi resfriada para 75°C e água (241,4 g) adicionada lentamente. A mistura foi agitada a 75°C por 20 minutos, decantada e a fase
20 aquosa removida. Uma segunda carga de água (99,2 g) foi adicionada na solução de acetato de isopropila. A mistura foi agitada a 75°C por 30 minutos, decantada e a fase aquosa removida. A fase orgânica (353,1 g) continha 2-[2-[6-(2-cianofenóxi)-pirimidin-4-iloxi]fenil]-3,3- dimetóxi propanoato de metila (22,8 % p/p) 72,6 % da teoria e (H)- 2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-
25 iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (4,47 % p/p) 15,4 % da teoria. O rendimento combinado de composto (I) onde W é o grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$ ou o grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$ foi 88 % da teoria.

c) Acoplamento de 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-

dimetoxipropanoato de metila com 2-cianofenol em acetato de isopropila com 1,4mol % de DABCO adicionado depois da solução de 2-cianofenóxido de potássio, isto é, por último

Uma mistura de 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-dimetoxipropanoato de metila (69,4g a 83,72 %, 0,165 mol), que continha (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (6,16 g, 0,019 mol) e acetato de isopropila (220,8 g) foi aquecida a 50°C e agitada nesta temperatura por 10 minutos. Carbonato de potássio aquoso (19,5 g a 40 %, 0,0565 mol) seguido por 2-cianofenóxido de potássio aquoso (65,0 g a 50 %, 0,207 mol). Finalmente uma solução aquosa de DABCO (5,91 g a 5,0 %, 0,0026 mol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a refluxo por 300 minutos. Água foi removida em um separador tipo Dean e Stark durante a reação. Uma mistura foi resfriada para 70-75°C e água (174,5 g) adicionada lentamente para manter a temperatura. A mistura foi agitada a 75°C por 20 minutos, decantada e a fase aquosa removida. Uma segunda carga de água (71,7 g) foi adicionada à solução de acetato de isopropila. A mistura foi agitada a 75°C por 20 minutos, decantada e a fase aquosa removida. A fase orgânica (233,1 g) continha 2-[2-[6-(2-cianofenóxi)-pirimidin-4-iloxi]fenil]-3,3-dimetóxi propanoato de metila (25,09 % p/p), 73 % da teoria e (H)- 2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (4,96 % p/p), 15,6 % da teoria. O rendimento combinado de composto (I) onde W é o grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$ ou o grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$ foi 88,6 % da teoria.

d) Acoplamento de 2-{2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil}-3,3-dimetoxipropanoato de metila com 2-cianofenol em acetato de isopropila com 1,4mol % de DABCO adicionado antes da solução de 2-cianofenóxido de potássio.

Uma mistura de 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3,3-

dimetoxipropanoato de metila (99,0 g a 83,72 %, 0,235 mol), que continha (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (8,78 g, 0,0274 mol) e acetato de isopropila (314,9 g) foi aquecida a 50°C e agitada nesta temperatura por 10 minutos. Carbonato de potássio aquoso (27,8 g a 40 %, 0,081 mol) seguido por uma solução aquosa de DABCO (8,42 g a 5 %, 0,0038 mol) foi adicionada. Finalmente 2-cianofenóxido de potássio aquoso (92,8 g a 50 %, 0,295 mol) foi carregado. A mistura de reação foi aquecida a refluxo por 260 minutos. Água foi removida em um separador tipo Dean e Stark durante a reação. A mistura foi resfriada para 70°C e água (249 g) adicionada lentamente. A mistura foi agitada a 75°C por 20 minutos, decantada e a fase aquosa removida. Uma segunda carga de água (102,3 g) foi adicionada à solução de acetato de isopropila. A mistura foi agitada a 75°C por 20 minutos, decantada e a fase aquosa removida. A fase orgânica (373,2 g) continha 2-[2-[6-(2-cianofenóxi)-pirimidin-4-iloxi]fenil]-3,3-dimetóxi propanoato de metila (20,8 % p/p) 68 % da teoria e (E)- 2-{2-[6-(2-cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metila (3,52 % p/p) 12,4 % da teoria. O rendimento combinado de composto (I) onde W é o grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$ ou o grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$ foi 80,4 % da teoria.

Um resumo dos resultados destes experimentos está apresentado na seguinte tabela:

TABELA 4

Exemplo	Concentração de DABCO	Solvente	DABCO adicionado	Azoxistrobina recuperada (% da teoria)
4a	1,0 mol %	Acetato de isopropila	Por último	86,4
4b	1,4 mol %	Acetato de isopropila	Por último	88,0
4c	1,4 mol %	Acetato de isopropila	Por último	88,6
4d	1,4 mol %	Acetato de isopropila	Antes do sal de 2-cianofenol	80,4

Pode-se ver a partir destes resultados que o processo da presente invenção também pode ser realizado em um sistema aquoso. Além do mais, o surpreendente resultado visto no exemplo 3, com relação à ordem de adição de DABCO, também é visto no sistema aquoso - adição de DABCO depois do 2-cianofenol (na forma de 2-cianofenóxido de potássio), isto é, por último, fornece um maior rendimento que a sua adição antes.

Exemplo 5

A preparação de (E)-2-(2-hidroxifenil)-3-(metóxi)acrilato de metila.

10 Etapa 1: A preparação de 2-[(2-benziloxi)fenil]-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila.

2-(2-hidroxifenil)-3,3-(dimetóxi)propanoato de metila bruto (15 g), DMF (82 g) e carbonato de potássio 8,7 g foram agitados em temperatura ambiente e brometo de benzila (9,8 g) adicionado durante 15 minutos. Depois de 6 horas uma carga adicional de brometo de benzila (1,0 g) foi adicionada. Depois da agitação durante toda a noite, água (200 mL) foi adicionada. O sólido que formou foi isolado por filtração por sucção, lavado com água e seco por sucção no filtro para dar 2-[(2-benziloxi)fenil]-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila (57 %).

20 Etapa 2: A preparação de (E)-2-(2-benziloxi)fenil-3-metoxiacrilato de metila.

Uma solução de 2-[(2-benziloxi)fenil]-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila (5 g; da etapa 1) em anidrido acético (7,0 g) foi aquecida a 40°C e ácido metanossulfônico (0,33 g) adicionado. Depois de 90 minutos a mistura foi resfriada naturalmente a temperatura ambiente e tolueno (25 mL) foi adicionado. A solução resultante foi lavada com água (3 x 75 mL) e então o tolueno foi evaporado a vácuo para dar um líquido. Depois do descanso durante toda a noite cristais se formaram. Estes foram isolados por filtração. Uma segunda coleta foi isolada dos filtrados depois de concentração e trituração adicionais com etanol.

O rendimento combinado de (E)-2-(2-benziloxi)fenil-3-metoxiacrilato de metila foi 44 %.

Etapa 3: A preparação de (E)-2-(2-hidróxi)fenil-3-metoxiacrilato de metila.

Acetato de etila (25 mL) foi desgaseificado pela aplicação de vácuo e purgado com nitrogênio. (E)-2-(2-benziloxi)fenil-3-metoxiacrilato de metila (0,8 g) e paládio em carvão (0,02 g) foi adicionado em acetato de etila (10 mL). A atmosfera de nitrogênio foi substituída por hidrogênio e a reação agitou naturalmente em temperatura ambiente. Depois de aproximadamente 40 horas o catalisador foi filtrado e a reação re-iniciada com catalisador recém preparado (0,02 g). Depois de 2 horas a reação finalizou. O frasco de reação foi purgado com nitrogênio. O catalisador foi filtrado, lavado com acetato de etila e os filtrados e lavados combinados evaporados em vácuo para dar (E)-2-(2-hidróxi)fenil-3-metoxiacrilato de metila como um óleo, que cristalizou no descanso.

Dados de caracterização (ver tabela 5) para 2-(2-benziloxi)fenil-3,3-dimetoxipropanoato de metila (o composto (V) onde Q é benzila) que tem a fórmula:

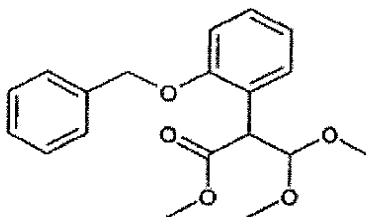


TABELA 5: RMN ^1H , 200 MHz em CDCl_3

Transferência química (ppm)	Multiplicidade	Integral	Constante de acoplamento (Hz)	Designação
7,44-7,13	m	7H	--	ArH
6,93- 6,85	m	2H	--	ArH
5,04	s	2H	--	ArCH ₂ O
5,0	d	1H	9	(CH ₃ O) ₂ CHCH
4,56	d	1H	9	(CH ₃ O) ₂ CHCH
3,58	s	3H	--	OCH ₃
3,38	s	3H	--	OCH ₃
3,10	s	3H	--	OCH ₃

Dados de caracterização (ver tabela 6) para (E)-2-(2-benziloxi)fenil-3-metoxiacrilato de metila que tem a fórmula:

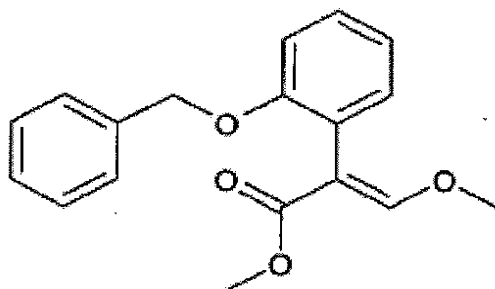


TABELA 6: RMN ^1H , 200 MHz em CDCl_3

Transferência química (ppm)	Multiplicidade	Integral	Constante de acoplamento (Hz)	Designação
7,43	s	1H	--	$\text{CH}_3\text{OCH}=\text{}$
7,3- 6,85	m	$\sim 9\text{H}$	--	ArH
4,99	s	2H	--	ArCH_2O
3,71	s	3H	--	OCH_3
3,57	s	3H	--	OCH_3

5 Dados de caracterização (ver tabela 7) para (E)-2-(2-hidróxi)fenil-3-metoxiacrilato de metila (o composto (IV) onde W é o grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila) que tem a fórmula:

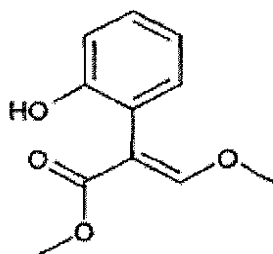


TABELA 7: RMN ^1H , 200 MHz em CDCl_3

Transferência química (ppm)	Multiplicidade	Integral	Constante de acoplamento (Hz)	Designação
7,56	s	1H	--	$\text{CH}_3\text{OCH}=\text{}$
7,2- 7,06	m	$\sim 2\text{H}$	--	ArH
6,9-6,8	m	2H	--	ArH
3,80	s	3H	--	OCH_3
3,69	s	3H	--	OCH_3

Nas tabelas anteriores:

ArH são hidrogênios ligados a anéis de fenila,

Hidrogênios mostrados em **negrito** na coluna de designação

são os que dizem respeito ao sinal particular,

“m” significa sinais multipletos; sinais de hidrogênio individual
não são completamente resolvidos,

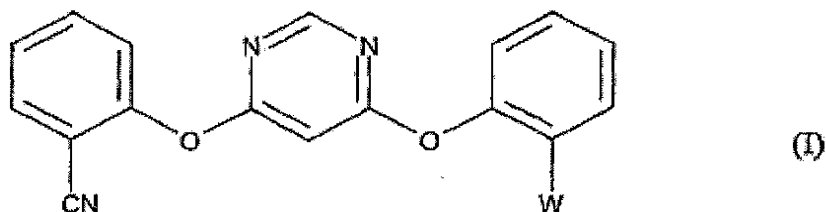
“d” significa dupletos,

5 “s” significa singletos,

Integrais indicam o número de hidrogênios associados ao sinal.

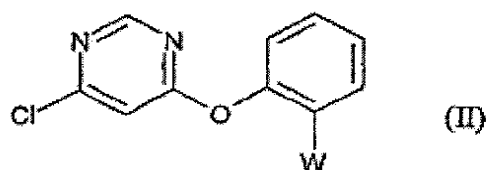
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparar um composto de fórmula (I):



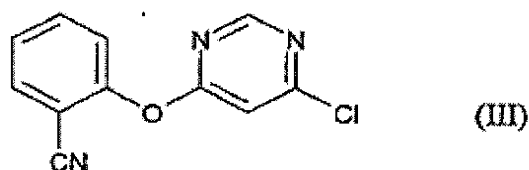
caracterizado pelo fato de que compreende tanto

(a) reagir um composto de fórmula (II)

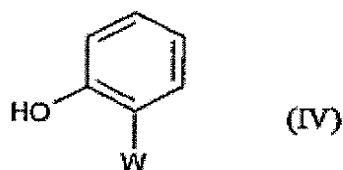


com 2-cianofenol, ou um sal deste, na presença de entre 0,1 e 2 mol % de 1,4-diazabicyclo[2.2.2] octano, quanto

(b) reagir um composto da fórmula (III):



com um composto da fórmula (IV):



na presença de entre 0,1 e 2 mol % de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano;

onde W é o grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$ ou o grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$, ou uma mistura dos dois grupos.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é realizado na presença de entre 0,2 e 1,4 mol % de 1,4-diazabicyclo[2.2.2] octano.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que é realizado em um solvente ou diluente inerte.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o solvente ou diluente inerte é metil isobutil cetona, ciclohexanona, N,N-diisopropiletilamina, acetato de isopropila ou N,N-dimetilformamida.

5. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o solvente ou diluente inerte é N,N-dimetilformamida.

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que é realizado na presença de 1,0 mol % de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano.

7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que é realizado em um sistema aquoso.

8. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que, como um sal de 2-cianofenol, é usado 2-cianofenóxido de potássio.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que é realizado na presença de um acceptor ácido.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o acceptor ácido é carbonato de potássio ou carbonato de sódio.

11. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que é realizado em uma temperatura de 0 a 100 °C.

12. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano é o último componente adicionado.

13. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula (I) onde W é o grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$, em que é o composto 2-{2-[6-(2-

cianofenóxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3,3-dimetoxipropanoato de metila.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que é em uma forma isolada, substancialmente pura.

15. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende de 85 a 100 % em peso do composto, como definido na reivindicação 13.

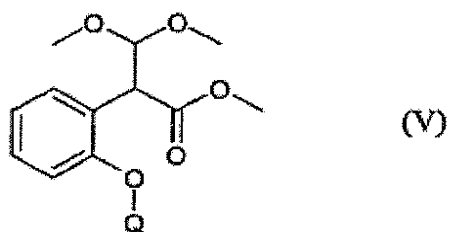
16. Processo para preparar um composto de fórmula (IV) onde W é o grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

(i) reagir o composto de fórmula (IV) onde W é o grupo 2-(3,3-dimetóxi)-propanoato de metila com um reagente que protegerá o grupo hidroxila do composto da reação durante subsequente demetanólise;

(ii) eliminar metanol do composto protegido por hidroxila formado na etapa (i); e

(iii) remover o grupo protegido por hidroxila formado na etapa (i) para formar um composto de fórmula (IV) onde W é o grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila.

17. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula (V):



em que Q é um grupo protetor.

18. Composto, caracterizado pelo fato de que é 2-(2-benziloxi)fenil-3,3-dimetoxipropanoato de metila.

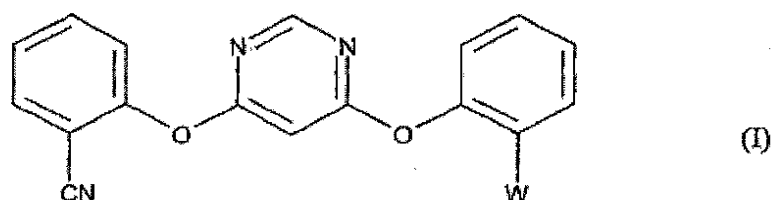
19. Composto de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que é na forma isolada, substancialmente pura.

20. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende de 85 a 100 % em peso do composto, de acordo com a reivindicação 18.

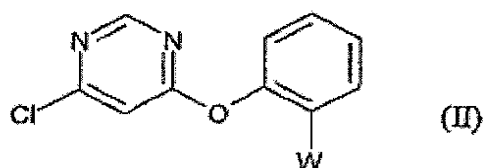
RESUMO

“PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO, COMPOSTO, E, COMPOSIÇÃO”

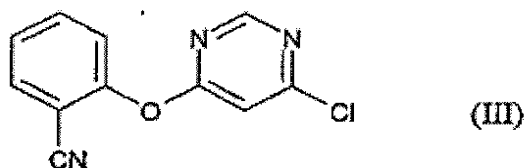
A presente invenção diz respeito, *inter alia*, a um processo para preparar um composto de fórmula (I):



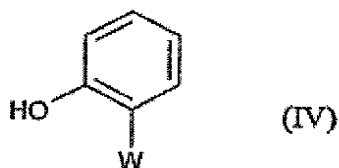
que compreende tanto (a) reagir um composto de fórmula (II):



com 2-cianofenol, ou um sal deste, na presença de entre 0,1 e 2 mol % de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, quanto (b) reagir um composto da fórmula (III):



com um composto da fórmula (IV):



na presença de entre 0,1 e 2 mol % de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano; onde W é o grupo (E)-2-(3-metóxi)acrilato de metila $C(CO_3)=CHOCH_3$ ou o grupo 2-(3,3-dimetóxi)propanoato de metila $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$, ou uma mistura dos dois grupos. Além do mais, a presente invenção diz respeito a precursores inéditos do composto de fórmula (I) e métodos para prepará-los.