



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL



Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

CARTA PATENTE N.º PI 0414925-4

Patente de Invenção

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito : PI 0414925-4

(22) Data do Depósito : 16/08/2004

(43) Data da Publicação do Pedido : 12/05/2005

(51) Classificação Internacional : C07C 51/367; C07D 213/64; C07C 59/68

(30) Prioridade Unionista : 30/09/2003 GB 03 22917.6

(54) Título : PROCESSOS PARA PRODUÇÃO DE ÁCIDO R-2-(4-HIDROXIFENÓXI)PROPANÓICO, OU UM SAL DO MESMO, E DE QUIZALOFOP-P-ETILA, HALOXIFOP-P-METILA, FLUAZIFOP-P-BUTILA, CLODINAFOF, CIALOFOP-BUTILA OU FENOXAPROP-P-ETILA

(73) Titular : Syngenta Limited, Sociedade Britânica. Endereço: Syngenta European Regional Centre, Priestley Road, Surrey Research Park, Guildford, Surrey, GU2 7YH, Reino Unido (GB).

(72) Inventor : Ernest Stephen Cleugh. Endereço: A/C Syngenta Limited, Huddersfield Manufacturing Centre, Huddersfield, West Yorkshire, HD2 1FF, Reino Unido. Cidadania: Britânica.

Prazo de Validade : 20 (vinte) anos contados a partir de 16/08/2004, observadas as condições legais.

Expedida em : 18 de Fevereiro de 2014.

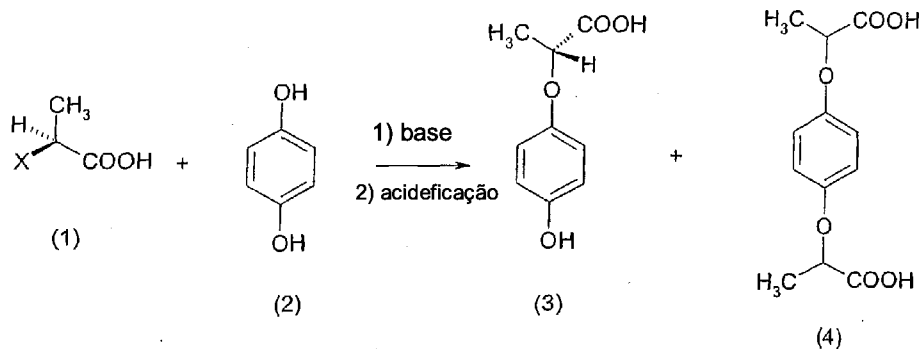
Assinado digitalmente por
Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patentes

15 de Novembro
REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
de 1889

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "PROCESSOS PARA PRODUÇÃO DE ÁCIDO R-2-(4-HIDROXIFENÓXI)PROPANÓICO, OU UM SAL DO MESMO, E DE QUIZALOFOP-P-ETILA, HALOXIFOP-P-METILA, FLUAZIFOP-P-BUTILA, CLODINAFOP, CIALOFOP-BUTILA OU FENOXAPROP-P-ETILA".

A presente invenção refere-se a um processo para a produção de ácido R-hidroxifenoxipropanóico opticamente puro ou um sal ou éster do mesmo e uso do mesmo para fazer produtos herbicidas em escala industrial.

Ácido R-2-(4-hidroxifenóxi)-propanóico opticamente puro (3) pode ser preparado pela reação da hidroquinona (2) com um ácido S-2-halopropanóico (1) em que X é cloro ou bromo e é preferencialmente cloro, na presença de uma base.



Os problemas associados com a produção de ácido R-2-(4-hidroxifenóxi)-propanóico opticamente puro a partir da hidroquinona e de um ácido S-2-halopropanóico são discutidos e a técnica anterior relevante está revista na EP352168. Particularmente, a superalquilação da hidroquinona para produzir o bis-ácido (4) e a oxidação da hidroquinona para produzir produtos secundários altamente coloridos são dois sérios problemas. A solução oferecida na EP352168 é efetuar um procedimento de purificação de complexo.

Em uma escala industrial, é desejável ter um método simples para a preparação de R-2-(4-hidroxifenóxi)propanóico que seja essencialmente livre de produtos de superalquilação, e que não seja contaminado por subprodutos altamente coloridos e, então, não necessita de quaisquer procedimentos de purificação complexos ou onerosos. Os requerentes descobriram, de forma surpreendente, que o uso de um reagente redutor brando

na produção de ácido R-2-(4-hidroxifenóxi)propanóico permite que o produto seja isolado, o que atende ao critério acima.

É, então, fornecido um processo para a produção de ácido R-2-(4-hidroxifenóxi)propanóico pela reação da hidroquinona ou um sal com um ácido S-2-halopropanóico do mesmo ou um sal do mesmo, na presença de um agente redutor brando.

O ácido S-2-halopropanóico é ácido S-2-bromopropanóico ou ácido S-2-cloropropanóico, preferencialmente ácido S-2-cloropropanóico.

Em uma modalidade preferida, o excesso de hidroquinona é recuperado para reciclagem.

É preferido que o isolamento do ácido R-2-(4-hidroxifenóxi)propanóico produzido pela reação é realizada por acidificação, por exemplo, com um ácido mineral, especialmente ácido clorídrico, e filtração.

Se necessário ou desejado, o ácido R-2-(4-hidroxifenóxi)propanóico pode ser convertido a um sal ou éster do mesmo por técnicas convencionais.

Os solventes preferidos para a reação são água ou solventes miscíveis em água, tais como metanol ou etanol, sozinhos ou misturados com água.

Bases preferidas são hidróxidos de metais alcalinos, especialmente hidróxido de sódio.

Preferencialmente, a reação é realizada em uma temperatura de 10 - 100 °C, mais preferencialmente a 30 - 70 °C.

A reação pode ser realizada à pressão atmosférica ou a até 1 bar de excesso de pressão.

É vantajoso usar uma deficiência de ácido S-2-halopropanóico, e seu sal, na reação com hidroquinona, tipicamente 0,25 - 0,75 mol/mol e, preferencialmente, 0,3 - 0,6 mol/mol. Sais preferidos são sais de metais alcalinos, mais preferencialmente o sal de sódio.

Adequadamente, um excesso de quantidade estequiométrica de base na hidroquinona é usada. Preferencialmente, a base é usada entre 1,5 e 2,5 mol/mol na hidroquinona e, mais de um modo mais preferido, em 1,6 -

2,0 mol/mol.

O agente redutor brando está, preferencialmente, presente durante o processo. Ele pode ser adicionado ao processo como um sólido ou como uma solução. Adições de incremento podem ser feitas durante o processo.

Adequadamente, o agente redutor brando é neutro ou uma espécie de enxofre carregada de baixo estado de oxidação, tal como dióxido de enxofre, um sulfito, um bissulfito, um hidrossulfito, um metabissulfito, um ácido sulfênico, um ácido sulfínico, por exemplo, ácido formamidina sulfínico, ou uma espécie de fósforo de baixo estado de oxidação, tal como um fosfito ou hidrofosfito, ou hidrazina, um derivado de hidrazina, ou ácido ascórbico.

Agentes de redução brandos preferidos são sulfitos de metais alcalinos ou sais de bissulfito, tais como sulfito de sódio, bissulfito de sódio, sulfito de potássio ou bissulfito de potássio.

Um agente redutor brando preferido é o bissulfito de sódio.

A quantidade de agente redutor brando usada é entre 0,01% e 10% em peso da quantidade de hidroquinona, e é preferencialmente entre 0,1% e 5%, e mais preferencialmente entre 0,5% e 2%.

O processo é preferencialmente feito, essencialmente, na ausência de oxigênio pelo uso de um revestimento de gás inerte, por exemplo, nitrogênio.

Se desejado, o processo pode ser adotado para a produção de ácido S-2-(4-hidroxifenóxi)propanóico pela substituição de um ácido R-2-halopropanóico pelo ácido S-2-halopropanóico como material de partida.

Ácido R-2-(4-hidroxifenóxi)propanóico é usado na produção de vários herbicidas comerciais, tais como quizalofop-P-etila, haloxifop-P-metila, fluazifop-P-butila, clodinafop, cialofop-butila e fenoxaprop-P-etila.

Sendo assim, em outro aspecto da invenção, é fornecido um processo para a produção de quizalofop-P-etila, haloxifop-P-metila, fluazifop-P-butila, clodinafop, cialofop-butila ou fenoxaprop-P-etila por a) produção de ácido R-2-(4-hidroxifenóxi)propanóico pela reação da hidroquinona

ou um sal seu com o ácido S-2-halopropanóico ou um sal seu, na presença de um agente redutor brando, b) reagindo o ácido R-2-(4-hidroxifenóxi)propanóico com a porção haloarila ou haloeteroarila para produzir um ácido R-2-((4-arilóxi ou heteroarilóxi)fenóxi)propanóico e c) esterificação do ácido da
5 etapa b) para resultar em quizalofop-P-etil, haloxifop-P-metila, fluazifop-P-butila, clodinafop, cilalofop-butila ou fenoxaprop-P-etila.

As partes haloarila ou haloeteroarila apropriadas são 2-halo-6-cloroquinoxalina por quizalofop-P-etila; 2-halo-3-cloro-5-trifluormetilpiridina por haloxifop-P-metila; 2-halo-5-trifluormetilpiridina por fluazifop-P-butila; 2-
10 halo-5-cloro-3-fluorpiridina por clodinafop; 4-halo-3-fluorbenzonnitrila por cialofop-butila e 2-halo-6-clorobenzoxazol por fenoxaprop-P-etila onde halo é cloro ou bromo.

A conversão de ácido R-2-(4-hidroxifenóxi)propanóico aos ácidos da etapa b) e ésteres da etapa c) é bem-conhecida à pessoa versada
15 na técnica, por exemplo, em *Advanced Organic Chemistry*, Jerry March, John Wiley & Sons, 1992, p393.

A invenção será agora ainda ilustrada com referência ao seguinte Exemplo.

A qualidade do produto foi determinada por HPLC e a cor foi
20 determinada como se segue. Cerca de 10 mg de ácido R-2-(4-hidroxifenóxi)propanóico foi suspenso em 10 mL de água e o pH foi ajustado para 7 com solução de hidróxido de potássio, antes de ser completado para 100 mL com mais água. As absorvâncias da solução foram medidas a 420 e 650 nm e são expressas como coeficientes de extinção (ϵ , absorvância para uma
25 solução 1 molar e com comprimento de caminho ótico de 1 cm).

Exemplo 1

Preparação de ácido R-2-(4-hidroxifenóxi)propanóico na presença de bissulfito de sódio com reciclagem da hidroquinona

Etapa 1

30 Hidroquinona (574 g, 5,22 moles) foi carregada para um frasco reacional seguido por bissulfito de sódio (5,74 g) e água (1.014 g) e uma cobertura de nitrogênio foi estabelecida. A mistura foi agitada e aquecida até

50°C e solução de hidróxido de sódio a 47% (799,5 g, 9,39 moles) foi adicionada. A solução foi aquecida a 65°C e uma solução aquosa de sal de sódio do ácido S-2-cloropropanóico (544,4 g, 32,5% como ácido livre, 1,63 mol) foi adicionada. A mistura reacional foi mantida a 65°C durante 4 horas.

5 Após esse período, a massa reacional total pesou 2.937,6 g e tinha um conteúdo de ácido R-2-(4-hidroxifenóxi)propanóico de 8,60%, equivalente a 252,54 de produto ou 85% de rendimento. 700 g de água foi adicionado e a temperatura foi ajustada para abaixo de 45 °C. Ácido fosfórico (120 g) foi adicionado para ajustar o pH para cerca de 11 e, então, ácido sulfúrico 98% (250 g) foi o adicionado para reduzir o pH para 6,5 a 7, 5, sendo a temperatura controlada em 55°C durante essas adições. A solução foi então extraída com quatro porções sucessivas de 638 mL de metilisobutilcetona (MiBK) para produzir uma solução de hidroquinona em MiBK para uso no próximo ciclo.

15 Etapa 2

Os extratos MiBK de hidroquinona foram então extraídos com uma solução de hidróxido de sódio (687 g, solução a 47%), bissulfito de sódio (4,02 g) e água (1013 g) enquanto mantinha-se uma atmosfera inerte (nitrogênio). O extrato aquoso de hidroquinona foi carregado para um frasco reacional seguido por hidroquinona fresca (172,2 g), solução de hidróxido de sódio 47% (111,9 g) e bissulfito de sódio (1,72 g), todos sob uma cobertura de nitrogênio. A solução foi aquecida a 65°C e uma solução aquosa de sal de sódio do ácido S-2-cloropropanóico (544,4 g, 32,5% como ácido livre, 1,63 mol) foi adicionado nessa temperatura. A mistura reacional foi mantida

20 a 65°C por 4 horas. 700 g de água fio adicionado e a temperatura ajustada para abaixo de 45°C. Ácido fosfórico (120 g) foi adicionado para ajustar o pH para cerca de 11 e, então, ácido sulfúrico 98% (250 g) foi adicionado para reduzir o pH para 6,5 a 7,5, a temperatura sendo controlada a 55 °C durante essas adições.

30 A hidroquinona que não reagiu foi removida por extração com MiBK como acima, e a fase aquosa residual foi então ajustada para o pH $2 \pm 0,2$ usando ácido sulfúrico 98% e extraída com duas porções de 250 mL de

MiBK para extrair o ácido R-2-(4-hidroxifenóxi)propanóico. Os dois extratos foram combinados e lavados com uma solução de hidróxido de potássio (155,5 g de material de resistência a 85%) e bissulfito de sódio (2,15 g) em água (280 g).

- 5 A solução aquosa de sal de potássio do ácido R-2-(4-hidroxifenóxi)propanóico foi acidificada para pH 1 com ácido clorídrico 32% e a temperatura foi ajustada para 20°C. A pasta fluida foi então filtrada e o produto sólido foi lavado com água (uma lavagem em 260 g e, então, duas lavagens em 230 g). Após a lavagem, o produto foi seco antes de ser pesado
- 10 e analisado.

188 g de peso;
 99,4% de força;
 0,3% de bis-ácido;
 63% de rendimento;

- 15 Absorvância de cor a 650 nm, 0,023m a 420 nm, 0,197.

A tabela abaixo fornece dados de absorvância para o produto obtido pelo processo da invenção e pelo mesmo processo, exceto pelo uso de bissulfato de sódio.

Reação	Cor observada	ϵ a 650 nm	ϵ a 420
Controle sem qualquer bissulfito de sódio	Marrom claro	0,153	1,614
Adição de solução a 5% de bissulfito em hidroquinona	Branco	0,061	0,243

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para produção de ácido R-2-(4-hidroxifenóxi)propanóico, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de ser através da reação da hidroquinona, ou um sal do mesmo, com o ácido S-2-halopropanóico, ou um sal do mesmo, na presença de um agente redutor brando, sendo que o agente redutor brando é uma espécie neutra ou uma espécie de enxofre carregada de baixo estado de oxidação selecionado do grupo consistindo em dióxido de enxofre, um sulfito, um bissulfito, um hidrossulfito, um metabissulfito, um ácido sulfênico e um ácido sulfínico.
2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o ácido S-2-halopropanóico é ácido S-2-cloropropanóico.
3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o excesso de hidroquinona é recuperado por reciclagem.
4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o agente redutor brando é um sulfito ou bissulfito.
5. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o agente redutor brando é um bissulfito ou sulfito de metal alcalino.
6. Processo para produção de quizalofop-P-etila, haloxifop-P-metila, fluazifop-P-butila, clodinafop, cialofop-butila ou fenoxaprop-P-etila, caracterizado pelo fato de ser através da:
- (a) produção de ácido R-2-(4-hidroxifenóxi)propanóico pela reação de hidroquinona, ou um sal do mesmo, com ácido S-2-halopropanóico, ou um sal do mesmo, na presença de um agente redutor brando, como definido na reivindicação 1,
- (b) reação do ácido R-2-(4-hidroxifenóxi)propanóico com a porção haloarila ou haloeteroarila adequada para produzir o ácido R-2-((4-arilóxi ou heteroarilóxi)fenóxi)propanoico, e
- (c) esterificação do ácido, da etapa (b), para produzir quizalofop-P-etila, haloxifop-P-metila, fluazifop-P-butila, clodinafop, cialofop-butila ou fenoxaprop-P-etila.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSOS PARA PRODUÇÃO DE ÁCIDO R-2-(4-HIDROXIFENÓXI)PROPANÓICO, OU UM SAL DO MESMO, E DE QUIZALOFOP-P-ETILA, HALOXIFOP-P-METILA, FLUAZIFOP-P-BUTILA, CLODINAFOP, CIALOFOP-BUTILA OU FENOXAPROP-P-ETILA"**.

A presente invenção refere-se a um processo para a produção de ácido R-hidroxifenoxipropanóico opticamente puro ou um sal ou éster do mesmo pela reação de hidroquinona ou um sal do mesmo com um ácido S-halopropanóico ou um sal do mesmo na presença de um reagente redutor
brando.