



**República Federativa do Brasil**

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,  
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



\* B R P I 0 9 1 4 6 9 7 B 1 \*

**(11) PI 0914697-0 B1**

**(22) Data do Depósito:** 22/06/2009

**(45) Data de Concessão:** 11/02/2025

---

**(54) Título:** PROCESSO DE ISOMERIZAÇÃO

**(51) Int.Cl.:** C07K 14/47; G06F 19/00.

**(30) Prioridade Unionista:** 30/06/2008 EP 08159347.7.

**(73) Titular(es):** BASF SE.

**(72) Inventor(es):** THOMAS ZIERKE; STEFAN ENGEL.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2009057727 de 22/06/2009

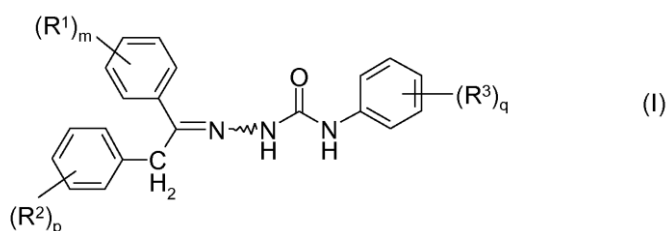
**(87) Publicação PCT:** WO 2010/000634 de 07/01/2010

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 27/12/2010

**(57) Resumo:** PROCESSO DE ISOMERIZAÇÃO. A presente invenção se relaciona a um processo para a isomerização do Z-isômero 1-Z de um composto de semicarbazona da fórmula geral (1) ao seu E-isômero 1-E em que as variáveis na fórmula (1) têm os significados como definido na descrição dito processo compreendendo reagir o Z-isômero 1-Z ou uma mistura dos estereoisômeros 1-Z e 1-E na presença de pelo menos um ácido orgânico.

### “PROCESSO DE ISOMERIZAÇÃO”

[001] A presente invenção se relaciona a um processo para a isomerização do I-Z isômero Z de compostos de semicarbazona da fórmula geral I em seu I-E isômero E



em que as variáveis na fórmula I têm os seguintes significados:

m, p e q são cada um independentemente um inteiro de 0, 1, 2,

3, ou 4;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> são cada um independentemente um halogênio; OH;

CN; NO<sub>2</sub>;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila, opcionalmente substituídas com C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-haloalcoxila ou

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquila;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalquila;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquila;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxila, opcionalmente substituída com C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila ou

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquila;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalquila;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonila;

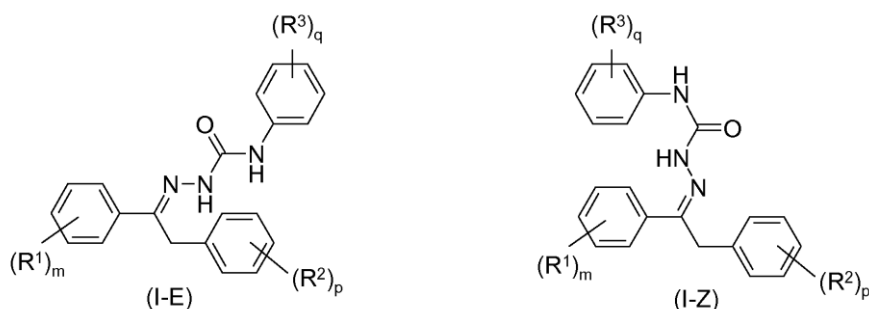
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalcoxila;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxicarbonila ou

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxicarboniloxila.

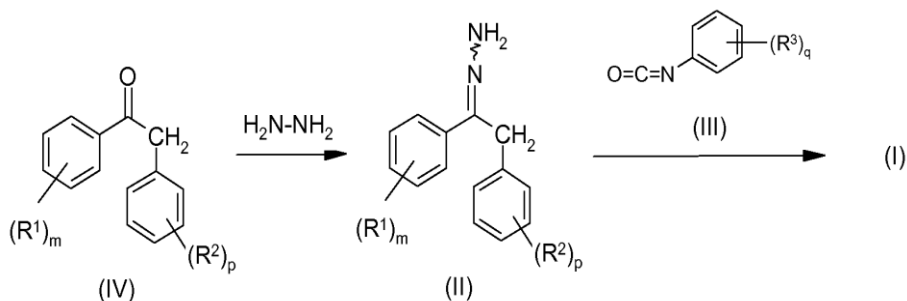
[002] Os compostos de semicarbazona da fórmula geral I são conhecidos da EPA-A-462456 por serem eficazes como agentes controladores de pestes. As semicarbazonas da fórmula I têm dois isômeros geométricos com

respeito à ligação dupla C=N, nominalmente a forma E I-E e a forma Z I-Z.



[003] Em temperatura ambiente estes isômeros geométricos são estáveis com respeito à isomerização E/Z. Com respeito à atividade pesticida relativa destes compostos, a forma E I-E é geralmente mais ativa que a forma Z I-Z. Portanto, as especificações agriculturalmente e comercialmente aceitáveis das semicarbazonas I requerem uma razão E/Z de ao menos 9:1 e preferencialmente de ao menos 10:1.

[004] Os compostos da fórmula I podem ser preparados pelo processo ilustrado no seguinte esquema:



[005] Quantidades significantes do Z-isômero I-Z indesejado são formadas por este processo. Além do mais, muito esforço é necessário para alcançar a razão E/Z desejada. Primeiramente, longos tempos de reação são necessários para alcançar uma alta razão E/Z no precursor de hidrazona II, necessário para se obter a razão E/Z desejada no produto final I. Em segundo lugar, a cristalização do E-isômero I-E na presença do Z-isômero I-Z é maçante e difícil. A fim de se obter uma alta produção isolada do isômero E desejado, um pouco do isômero Z deve também ser cristalizado com o isômero E da mistura da reação. Similarmente, a fim de se obter a razão E/Z desejada no produto

cristalizado, uma baixa produção isolada do isômero E é necessária, de modo que o isômero Z indesejado seja completamente solubilizado juntamente com uma quantidade significativa do isômero E na mistura da reação. Em terceiro lugar, a recristalização do produto I isolado contendo quantidades significativas do isômero Z indesejado para se obter a razão E/Z desejada é também maçante e difícil. Assim como com a cristalização da mistura da reação, tanto baixas recuperações de cristalização ou alto conteúdo de isômero Z do produto final são obtidos. Estes envolvem o risco de tanto isolar um produto em baixo rendimento ou não ter a razão E/Z necessária.

[006] A WO 2005/047235 A1 divulga um processo para a isomerização das semicarbazonas I ao favorecido isômero E na presença de iodo o qual é vantajosamente realizado na fase sólida ou fundida. Uma desvantagem deste processo é que uma produção em grande escala das semicarbazonas I enriquecidas de E necessitariam equipamentos de processo especiais e caros adequados para aquecer material sólido à temperatura adequada. Além do mais, o uso do iodo não é atraente de um ponto de vista de fabricação devido a problemas toxicológicos e corrosivos. Por exemplo, o resíduo de iodo deve ser tratado como resíduo perigoso.

[007] Portanto, resta uma necessidade de fornecer um processo para a isomerização do isômero Z de I ao seu E-isômero I-E, o qual é mais conveniente para a prática e mais exequível de um ponto de vista ambiental e econômico.

[008] Surpreendentemente, foi descoberto que o isômero Z do composto I pode ser isomerizado ao isômero E de I pela reação da forma Z I-Z ou de uma mistura dos isômeros geométricos I-E e I-Z na presença de ao menos um ácido orgânico. Isto constitui um resultado bem espantoso dado o fato de que, na preparação do precursor de hidrazona II, razões E/Z aceitáveis com uma visão ao uso pesticida do produto final I não poderia ser alcançada na presença

de ácidos orgânicos.

[009] Portanto, a presente invenção se relaciona a um processo para a isomerização do Z-isômero I-Z de um composto de fórmula geral I como definido acima ao E-isômero I-E pela reação do Z-isômero I-Z ou de uma mistura dos isômeros geométricos I-Z e I-E na presença de ao menos um ácido orgânico.

[010] O ácido orgânico usado no processo desta invenção pode, em princípio, ser qualquer ácido orgânico.

[011] Em uma modalidade de preferência, o ácido orgânico é selecionado dentre ácidos carboxílicos e ácidos sulfônicos.

[012] Como usado aqui, o termo “ácidos carboxílicos” se refere a, por exemplo, ácidos carboxílicos alifáticos e ácidos carboxílicos aromáticos, cada qual podendo ser não substituído ou substituído.

[013] Como usado aqui, o termo “ácidos sulfônicos” se refere a, por exemplo, ácidos sulfônicos alifáticos e ácidos sulfônicos aromáticos, cada qual podendo ser não substituído ou substituído.

[014] Preferencialmente, o ácido orgânico é selecionado dentre ácidos carboxílicos alifáticos, ácidos carboxílicos aromáticos, ácidos sulfônicos alifáticos, ácidos sulfônicos aromáticos e quaisquer misturas disso, em cada caso sendo substituídos ou não substituídos.

[015] O ácido carboxílico alifático é preferencialmente selecionado dentre ácidos alquil carboxílicos em que o grupo alquila seja C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila sendo não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio. Mais preferencialmente, o ácido carboxílico alifático é selecionado dentre ácidos alquil carboxílicos em que o grupo alquila seja C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila sendo substituído com um ou mais átomos de halogênio independentemente selecionados dentre flúor, cloro ou bromo (mais preferencialmente dentre cloro e flúor). É de preferência particularmente que o ácido carboxílico alifático seja selecionado dentre ácidos alquil carboxílicos em que o grupo alquila seja C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquila substituído com 1 a

5 átomos de flúor (também referido aqui como “C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-fluoroalquila”). Exemplos dos ácidos carboxílicos supracitados são o ácido fórmico, ácido acético, ácido cloroacético, ácido clorodifluoroacético, ácido difluoroacético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético e qualquer mistura disso, com o ácido trifluoroacético sendo de preferência.

[016] O ácido carboxílico aromático é preferencialmente selecionado dentre ácidos aril carboxílicos em que o grupo arila é não substituído ou substituído com uma ou mais substituíntes independentemente selecionados dentre C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalquila, halogênio ou nitro. Mais preferencialmente, o ácido carboxílico aromático é selecionado dentre ácidos aril carboxílicos em que o grupo arila seja não substituído ou substituído com um ou mais substituíntes independentemente selecionados dentre C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalquila ou halogênio. Em uma modalidade ainda mais de preferência, o ácido carboxílico aromático é selecionado dentre ácidos aril carboxílicos em que o grupo arila seja fenila sendo não substituído ou substituído com um a três substituíntes independentemente selecionados dentre C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-haloalquila ou halogênio. Em ainda outra modalidade de preferência, o ácido carboxílico aromático é selecionado dentre ácidos aril carboxílicos em que o grupo arila seja fenila sendo não substituído ou substituído com um a três substituíntes independentemente selecionados dentre C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-fluoroalquila ou cloro. Em uma modalidade de mais preferência ainda, o ácido carboxílico é selecionado dentre ácidos aril carboxílicos em que o grupo arila é fenila sendo não substituído ou substituído com um ou dois substituíntes independentemente selecionados dentre C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-fluoroalquila (em particular trifluorometila) ou cloro. Exemplos dos ácidos carboxílicos aromáticos são o ácido benzóico, ácido o-metilbenzóico, ácido m-metilbenzóico, ácido p-metilbenzóico, ácido p-terc-butilbenzóico, ácido o-trifluorometilbenzóico, ácido m-trifluorometilbenzóico, ácido p-trifluorometilbenzóico, ácido o-clorobenzóico, ácido m-clorobenzóico, ácido p-

clorobenzóico, e quaisquer misturas disso. Mais preferencialmente, os ácidos carboxílicos aromáticos são selecionados dentre ácido benzóico, ácido m-trifluorometilbenzóico, ácido o-clorobenzóico, ácido m-clorobenzóico, ácido p-clorobenzóico, e quaisquer misturas disso.

[017] O termo “arila” como utilizado aqui se refere a um grupo carbocíclico aromático tendo ao menos um anel aromático (por exemplo, fenila ou bifenila) ou anéis múltiplos condensados nos quais ao menos um anel seja aromático (por exemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftila, naftila, antrila, ou fenantrila), cada qual podendo ser substituído.

[018] Os ácidos sulfônicos alifáticos de preferência são os ácidos alquil sulfônicos em que o grupo alquila seja C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila sendo não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio, em particular o flúor. Mais preferencialmente, o ácido sulfônico alifático é selecionado dentre ácidos alquil sulfônicos em que o grupo alquila seja C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquila o qual for não substituído ou substituído com de 1 a 5 átomos de flúor. Ácidos sulfônicos alifáticos adequados são, por exemplo, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico e ácido trifluorometanossulfônico, com o ácido metanossulfônico sendo de preferência.

[019] Preferencialmente, o ácido sulfônico aromático é selecionado dentre ácidos aril sulfônicos em que o grupo arila é não substituído ou substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados dentre C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila ou halogênio. Mais preferencialmente, o ácido sulfônico aromático é selecionado dentre ácidos aril sulfônicos em que o grupo arila é fenila não substituído ou substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados dentre C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila ou halogênio. É ainda mais preferível que o ácido sulfônico aromático seja selecionado dentre ácidos aril sulfônicos em que o grupo arila seja fenila não substituído ou substituído com um a três C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilas, preferencialmente um a dois C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilas. Exemplos

dos ácidos sulfônicos supracitados são o ácido benzenossulfônico, ácido o-toluenossulfônico, ácido m-toluenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido 2,5-dimetilbenzenossulfônico, ácido 3,4-dimetilbenzenossulfônico, ácido m-xilenossulfônico, ácido o-etilbenzenossulfônico, ácido m-etilbenzenossulfônico, ácido p-etilbenzenossulfônico, ácido 4-clorobenzenossulfônico e quaisquer misturas disso. Ácidos sulfônicos aromáticos de preferência são o ácido benzenossulfônico e o ácido p-toluenossulfônico, com o ácido p-toluenossulfônico sendo o mais preferível.

[020] Em uma modalidade de preferência, o ácido orgânico é selecionado dentre ácidos carboxílicos de alquila em que o grupo alquila seja C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila sendo não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio, ácidos aril carboxílicos em que o grupo arila seja não substituído ou substituído com um ou mais substituíntes independentemente selecionados dentre C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalquila, halogênio ou nitro, ácidos alquil sulfônicos em que o grupo alquila seja C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila sendo não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio e ácidos aril sulfônicos em que o grupo arila seja não substituído ou substituído com uma ou mais substituíntes independentemente selecionados dentre C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila ou halogênio.

[021] Em outra modalidade de preferência, o ácido orgânico é selecionado dentre ácido fórmico, ácido acético, ácido cloroacético, ácido clorodifluoroacético, ácido dicloroacético, ácido difluoroacético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido benzóico, ácido o-metilbenzóico, ácido m-metilbenzóico, ácido p-metilbenzóico, ácido p-terc-butilbenzóico, ácido o-trifluorometilbenzóico, ácido m-trifluorometilbenzóico, ácido p-trifluorometilbenzóico, ácido o-clorobenzóico, ácido m-clorobenzóico, ácido p-clorobenzóico, ácido o-nitrobenzóico, ácido m-nitrobenzóico, ácido p-nitrobenzóico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido o-toluenossulfônico,

ácido m-toluenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido 2,5-dimetilbenzenossulfônico, ácido 3,4-dimetilbenzenossulfônico, ácido m-xilenossulfônico, ácido o-etilbenzenossulfônico, ácido m-etilbenzenossulfônico, ácido p-etilbenzenossulfônico, ácido 4-clorobenzenossulfônico e quaisquer misturas disso.

[022] Em uma modalidade ainda mais preferível, o ácido orgânico é selecionado dentre ácido trifluoroacético, ácido benzóico, ácido m-trifluorometilbenzóico, ácido o-clorobenzóico, ácido m-clorobenzóico, ácido p-clorobenzóico, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e quaisquer misturas disso.

[023] Em geral, ao menos 0,05 % em peso, preferencialmente ao menos 0,1 % em peso ou mais preferencialmente ao menos 0,2 % em peso de ao menos um ácido orgânico, baseado no peso total do composto I, são necessários para alcançar uma isomerização. Por razões práticas, a quantidade do ácido orgânico geralmente não excederá 5 % em peso, especialmente não 2 % em peso e em particular não 1 % em peso, baseado no peso total do composto I. Em uma modalidade de preferência, o ácido orgânico é usado em uma quantidade de 0,1 a 5 % em peso, baseado no peso total do composto I. Mais preferencialmente, o ácido orgânico é usado em uma quantidade de 0,1 a 2 % em peso, baseado no peso total do composto I. É ainda mais preferível quando o processo desta invenção é conduzido na presença de 0,1 a 1 % em peso do ácido orgânico, baseado no peso total do composto I.

[024] A temperatura na qual o processo desta invenção é conduzido será de ao menos 30 °C, preferencialmente de ao menos 40 °C e mais preferencialmente de ao menos 45 °C. O processo desta invenção é preferencialmente efetuado a temperaturas abaixo de 110 °C, especialmente abaixo de 90 °C e mais preferencialmente abaixo de 80 °C. É especialmente preferível quando a isomerização é realizada a temperaturas na faixa de 40 °C a

90 °C, especialmente na faixa de 45 °C a 80 °C e em particular na faixa de 45 °C a 70 °C.

[025] Convenientemente, na isomerização a concentração e temperatura são escolhidas tal que o E-isômero I-E formado seja separado continuamente do meio reacional.

[026] O processo da invenção pode ser realizado pelo uso do isômero Z quase puro (razão E/Z < 5:95) ou misturas dos isômeros geométricos I-E e I-Z (razão E/Z > 5:95) como material inicial. Em uma modalidade de preferência da presente invenção, uma mistura dos isômeros geométricos I-E e I-Z tendo uma razão E/Z variando de 1:1 a 15:1, preferencialmente 2:1 a 15:1 e especialmente de 3:1 a 10:1 é usada como material inicial.

[027] Em geral, a isomerização do composto I é realizada até que uma razão E/Z de ao menos 30:1, preferencialmente de ao menos 50:1 e mais preferencialmente de ao menos 80:1 seja obtida. O tempo de reação, o qual é necessário para alcançar a razão E/Z desejada varia com a quantidade e tipo de ácido orgânico, o qual é usado, e está na faixa de 1 a 20 h, preferencialmente de 1 a 15 h e mais preferencialmente de 2 a 10 h.

[028] A isomerização pode ser realizada em um solvente ou diluente orgânico inerte. Solventes orgânicos adequados são os solventes aromáticos tais como o benzeno, tolueno, xilenos (i.e. m-xileno, o-xileno, p-xileno, e qualquer mistura disso), clorobenzeno e diclorobenzeno; éteres acíclicos tais como dietil éter e metil-terc-butil éter; éteres alicíclicos tais como o tetrahidrofurano e dioxano; alcanóis tais como metanol, etanol, propanol, isopropanol e n-butanol; cetonas tais como acetona e metiletil cetona; nitrilas tais como acetonitrila e propionitrila; carbonatos tais como dimetilcarbonato, dietilcarbonato, carbonato de etileno e carbonato de propileno; hidrocarbonetos alifáticos e alicíclicos tais como o hexano, isohexano, heptano e ciclohexano; e misturas dos solventes supracitados. Solventes de preferência são os

supracitados solventes aromáticos, especialmente alquilbenzenos e ainda mais preferencialmente alquilbenzenos os quais sejam mono, di, ou trialquilsustituídos com cada grupo alquila contendo de 1 a 3 átomos de carbono, em particular tolueno, xilenos e misturas dos solventes supracitados os quais contenham ao menos 50 % em volume dos solventes aromáticos supracitados.

[029] A fim de realizar-se a isomerização em um solvente ou diluente orgânico, o Z-isômero I-Z ou uma mistura dos isômeros geométricos I-E e I-Z pode ser dissolvida ou suspensa em um solvente ou mistura de solventes adequados e reagidos na presença do ao menos um ácido orgânico como descrito acima. É particularmente vantajoso que a isomerização seja conduzida em uma suspensão do Z-isômero I-Z ou de uma mistura dos isômeros geométricos I-E e I-Z em quaisquer dos solventes ou qualquer mistura disso. A dita suspensão pode já conter o ácido orgânico. Preferencialmente, o ácido orgânico é adicionado à suspensão já que isso permita uma rápida e eficiente isomerização.

[030] É também possível realizar a isomerização tanto na mistura reacional obtida da reação da hidrazona II e do isocianato III ou no licor mãe obtido após a cristalização do composto I da mistura reacional.

[031] A fim de obter-se o E-isômero I-E, opcionalmente junto com pequenas quantidades de Z-isômero I-Z, a mistura de isomerização é trabalhada de uma maneira usual. Preferencialmente, o isômero I-E, opcionalmente junto com pequenas quantidades de isômero I-Z (em geral não mais que 5 % em peso) é isolado da mistura reacional líquida por cristalização ou precipitação. A cristalização ou precipitação pode ser alcançada tanto pelo resfriamento e/ou concentração da mistura reacional líquida e/ou pela adição de um solvente inerte o qual diminua a solubilidade do composto I na mistura reacional. Solventes adequados para a diminuição da solubilidade do composto I são hidrocarbonetos

alifáticos ou alicíclicos tais como o hexano, o heptano, o isohexano e ciclohexano.

[032] A isomerização de I-Z pode também ser realizada na ausência de um solvente ou diluente. Em outras palavras, a isomerização do Z-isômero I-Z é realizada na fase sólida ou na fase fundida. Assim, o composto I-Z sólido ou fundido ou a mistura dos isômeros geométricos I-E e I-Z sólido ou fundido é reagido com o ao menos um ácido orgânico como descrito acima. Após o grau de isomerização desejado ser alcançado, o ao menos um ácido orgânico pode ser simplesmente removido por sublimação, por exemplo pelo aumento da temperatura e/ou pela aplicação de pressão reduzida. O resíduo usualmente contém apenas composto I tendo uma elevada razão E/Z com respeito ao material inicial e opcionalmente aquelas impurezas contidas no material inicial. O resíduo usualmente não contém quaisquer outras impurezas.

[033] Os materiais iniciais para a isomerização na ausência de um solvente ou diluente podem ser o isômero Z puro ou misturas dos isômeros geométricos I-E e I-Z. Exemplos de tais misturas são produtos cristalinos os quais não cumpram com a razão E/Z necessária e o resíduo obtido do licor mãe da cristalização do composto I durante o trabalho na preparação do composto I.

[034] As moléculas orgânicas mencionadas nas definições das variáveis acima são – como o termo halogênio – termos coletivos para listagens individuais dos membros individuais do grupo. O prefixo C<sub>n</sub>-C<sub>m</sub> indica em cada caso o número possível de átomos de carbono no grupo. O termo halogênio denota em cada caso flúor, bromo, cloro ou iodo, preferencialmente flúor, bromo ou cloro e em particular flúor ou cloro. Exemplos de outros significados são:

[035] O termo “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila” como usado aqui e as moléculas de alquila de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxycarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquylcarbonila, e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxycarboniloxila se referem ao grupo de hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente de 1 a 4

grupos de carbono, por exemplo metil, etil, propil, 1-metiletil, butil, 1-metilpropil, 2-metilpropil, 1,1-dimetiletil, pentil, 1-metilbutil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, 2,2-dimetilpropil, 1-etilpropil, hexil, 1,1-dimetilpropil, 1,2-dimetilpropil, 1-metilpentil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil, 1,1-dimetilbutil, 1,2-dimetilbutil, 1,3-dimetilbutil, 2,2-dimetilbutil, 2,3-dimetilbutil, 3,3-dimetilbutil, 1-etilbutil, 2-etilbutil, 1,1,2-trimetilpropil, 1,2,2-trimetilpropil, 1-etil-1-metilpropil e 1-etil-2-metilpropil. C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila significa por exemplo metil, etil, propil, 1-metiletil, butil, 1-metilpropil, 2-metilpropil, 1,1-dimetiletil.

[036] Em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila um hidrogênio pode ser substituído por um radical, selecionado dentre C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-haloalquila e C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquila.

[037] O termo “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalquila” como usado aqui se refere ao grupo alquila de cadeia linear ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono (como mencionado acima), onde alguns ou todos os átomos de hidrogênio nestes grupos podem ser substituídos por átomos de halogênio como mencionado acima, por exemplo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-haloalquila, tais como clorometil, bromometil, diclorometil, triclorometil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, clorofluorometil, diclorofluorometil, clorodifluorometil, 1-cloroetil, 1-bromoetil, 1-fluoroetil, 2-fluoroetil, 2,2-difluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 2-cloro-2-fluoroetil, 2-cloro-2,2-difluoroetil, 2,2-dicloro-2-fluoroetil, 2,2,2-tricloroetil, pentafluoroetil e assim por diante.

[038] O termo “C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-fluoroalquila” como usado aqui se refere ao C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquila o qual carrega 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos de flúor, por exemplo difluorometil, trifluorometil, 1-fluoroetil, 2-fluoroetil, 2,2-difluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 1,1,2,2-tetrafluoroetil ou pentafluoroetil.

[039] O termo “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxila” como usado aqui e as moléculas de alcoxila de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxicarbonila, e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxicarboniloxila se referem ao grupo alquila saturado de cadeia linear ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono (como mencionado acima) o qual é anexado ao restante da molécula

via átomo de oxigênio. Exemplos incluem metóxi, etóxi,  $\text{OCH}_2\text{-C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ , n-butóxi,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{-C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{OCH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ , n-pentóxi, 1-metilbutóxi, 2-metilbutóxi, 3-metilbutóxi, 1,1-dimetilpropóxi, 1,2-dimetilpropóxi, 2,2-dimetilpropóxi, 1-etilpropóxi, n-hexóxi, 1-metilpentóxi, 2-metilpentóxi, 3-metilpentóxi, 4-metilpentóxi, 1,1-dimetilbutóxi, 1,2-dimetilbutóxi, 1,3-dimetilbutóxi, 2,2-dimetilbutóxi, 2,3-dimetilbutóxi, 3,3-dimetilbutóxi, 1-etilbutóxi, 2-etilbutóxi, 1,1,2-trimetilpropóxi, 1,2,2-trimetilpropóxi, 1-etil-1-metilpropóxi, 1-etil-2-metilpropóxi e assim por diante.

[040] Em  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxila um hidrogênio pode ser substituído por um radical, selecionado dentre  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxila e  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -cicloalquila.

[041] O termo “ $\text{C}_1\text{-C}_6$ -haloalcoxila” como usado aqui se refere ao grupo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxila como mencionado acima o qual seja parcialmente ou inteiramente substituído por flúor, cloro, bromo e/ou iodo, i.e., por exemplo,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -haloalcoxila tal como clorometóxi, diclorometóxi, triclorometóxi, fluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, clorofluorometóxi, diclorofluorometóxi, clorodifluorometóxi, 2-fluoroetóxi, 2-cloroetóxi, 2-bromoetóxi, 2-iodoetóxi, 2,2-difluoroetóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, 2-cloro-2-fluoroetóxi, 2-cloro-2,2-difluoroetóxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetóxi, 2,2,2-tricloroetóxi, pentafluoroetóxi, 2-fluoropropóxi, 3-fluoropropóxi, 2,2-difluoropropóxi, 2,3-difluoropropóxi, 2-cloropropóxi, 3-cloropropóxi, 2,3-dicloropropóxi, 2-bromopropóxi, 3-bromopropóxi, 3,3,3-trifluoropropóxi, 3,3,3-tricloropropóxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropóxi, heptafluoropropóxi, 1-(fluorometil)-2-fluoroetóxi, 1-(clorometil)-2-cloroetóxi, 1-(bromometil)-2-bromoetóxi, 4-fluorobutóxi, 4-clorobutóxi, 4-bromobutóxi, nonafluorobutóxi, 5-fluoro-1-pentóxi, 5-cloro-1-pentóxi, 5-bromo-1-pentóxi, 5-iodo-1-pentóxi, 5,5,5-tricloro-1-pentóxi, undecafluoropentóxi, 6-fluoro-1-hexóxi, 6-cloro-1-hexóxi, 6-bromo-1-hexóxi, 6-iodo-1-hexóxi, 6,6,6-tricloro-1-hexóxi ou dodecafluorohexóxi, em particular clorometóxi, fluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, 2-fluoroetóxi, 2-cloroetóxi ou 2,2,2-trifluoroetóxi.

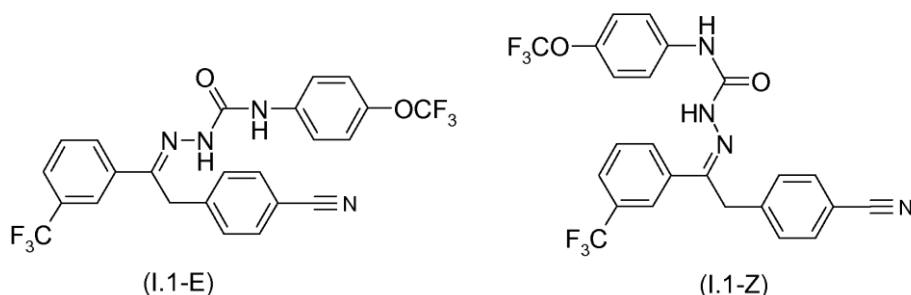
[042] O termo “C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquila” como usado aqui se refere a um radical cicloalifático tendo de 3 a 6 átomos de carbono, tal como o ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil e ciclohexil.

[043] O radical cicloalquila pode ser não substituído ou pode carregar de 1 a 6 radicais C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, preferencialmente um radical metil.

[044] Em geral, a isomerização pode ser realizada em qualquer dos compostos da fórmula I. Em uma modalidade de preferência da invenção as variáveis m, p e q são cada uma 1.

[045] Os radicais R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> de preferência são cada um independentemente halogênio, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxila ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalcoxila. Mais preferencialmente R<sup>1</sup> é halogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-haloalquila, especialmente CF<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> é CN e R<sup>3</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-haloalquila, especialmente OCF<sub>3</sub>.

[046] Um exemplo de um composto I especialmente preferível é um composto onde R<sup>1</sup> é CF<sub>3</sub>, localizado na posição 3 do anel de fenila, R<sup>2</sup> é CN localizado na posição 4 do anel de fenila e R<sup>3</sup> é OCF<sub>3</sub> localizado na posição 4 do anel de fenila. A este composto se refere como I.1, aos isômeros se refere como I.1-E e I.1-Z:



[047] O processo da presente invenção permite uma fácil isomerização do Z-isômero I-Z ao E-isômero I-E. A isomerização usualmente rende uma alta razão E/Z a qual excede 95:5, preferencialmente 97:3 e mais preferencialmente 98:2. Nenhuma quantidade notável de sub-produtos é formada, *i.e.*, o rendimento do composto I é > 99 %. Portanto, o processo da

presente invenção pode ser usado para simplificar a preparação de compostos I com a razão E/Z desejada de  $\geq 9:1$  e para melhorar o rendimento isolado geral o qual é particularmente benéfico de um ponto de vista econômico.

[048] As combinações de modalidades específicas ou preferíveis com outras modalidades específicas ou preferíveis estão dentro do escopo da presente invenção.

[049] Os seguintes exemplos têm a intenção de ilustrar a presente invenção sem limitar seu escopo.

[050] Exemplo 1: Tratamento do composto I.1 cru tendo uma razão E/Z de 4,8:1 com ácido p-toluenossulfônico em tolueno

2 g de um sólido contendo 90 wt-% de composto I.1 tendo uma razão E/Z de 4,8:1 (de acordo com a avaliação por HPLC, por % de área) foram suspensos em 3,5 g de tolueno junto com 0,1 g de ácido p-toluenossulfônico e a lama resultante foi aquecida a 50 °C por 4 h. Então a mistura reacional foi resfriada e filtrada. A torta do filtro foi lavada com 10 g de ciclohexano. 18 g de um sólido úmido foram assim obtidos. A razão E/Z foi determinada por HPLC sendo de 204:1 (avaliação do % de área).

[051] Exemplo 2: Tratamento do composto I.1 cru tendo uma razão E/Z de 4,8:1 com ácido p-toluenossulfônico em o-xileno

2 g de um sólido contendo 90 wt-% de composto I.1 tendo uma razão E/Z de 4,8:1 (de acordo com a avaliação por HPLC, por % de área) foram suspensos em 3,5 g de o-xileno junto com 0,1 g de ácido p-toluenossulfônico e a lama resultante foi aquecida a 50 °C por 4 h. Então a mistura reacional foi resfriada e filtrada. A torta do filtro foi lavada com 10 g de ciclohexano. 1,8 g de um sólido úmido foram assim obtidos. A razão E/Z foi determinada por HPLC sendo de 54:1 (avaliação do % de área).

[052] Exemplo 3: Tratamento do composto I.1 cru tendo uma razão E/Z de 4,8:1 com ácido benzóico em tolueno

2 g de um sólido contendo 90 wt-% de composto I.1 tendo uma razão E/Z de 4,8:1 (de acordo com a avaliação por HPLC, por % de área) foram suspensos em 3,5 g de tolueno junto com 0,1 g de ácido benzóico e a lama resultante foi aquecida a 50 °C por 4 h. Então a mistura reacional foi resfriada e filtrada. A torta do filtro foi lavada com 10 g de ciclohexano. 1,8 g de um sólido úmido foram assim obtidos. A razão E/Z foi determinada por HPLC sendo de 103:1 (avaliação do % de área).

[053] Exemplo 4: Tratamento do composto I.1 cru tendo uma razão E/Z de 4,8:1 com ácido benzóico em o-xileno

2 g de um sólido contendo 90 wt-% de composto I.1 tendo uma razão E/Z de 4,8:1 (de acordo com a avaliação por HPLC, por % de área) foram suspensos em 3,5 g de o-xileno junto com 0,1 g de ácido benzóico e a lama resultante foi aquecida a 50 °C por 4 h. Então a mistura reacional foi resfriada e filtrada. A torta do filtro foi lavada com 10 g de ciclohexano. 1,9 g de um sólido úmido foram assim obtidos. A razão E/Z foi determinada por HPLC sendo de 24:1 (avaliação do % de área).

[054] Exemplo 5: Tratamento de uma mistura reacional de composto I.1 obtida da hidrazona II.1 correspondente (*i.e.*, hidrazona II em que R<sup>1</sup> é CF<sub>3</sub>, localizado na posição 3 do anel de fenila, R<sup>2</sup> é CN localizado na posição 4 do anel de fenila e R<sup>3</sup> é OCF<sub>3</sub> localizado na posição 4 do anel de fenila) e do isocianato III.1 (*i.e.* isocianato III em que R<sup>3</sup> é OCF<sub>3</sub> localizado na posição 4 do anel de fenila) com ácido p-toluenossulfônico

[055] Após reagir 217 mmol da hidrazona II.1 com excesso de isocianato III.1 a 90 °C em 180 g de tolueno e destruir o excesso de isocianato III.1 pela adição de metanol, a mistura reacional foi resfriada a 50 °C. Durante o resfriamento a precipitação do produto foi observada. Uma amostra para análise por HPLC (avaliação de % em peso) foi tomada da mistura reacional imediatamente antes da adição do ácido p-toluenossulfônico. 243 mg de ácido

p-toluenossulfônico foram então adicionados à mistura reacional e a mistura foi mantida a 50 °C por 18,5 h. Amostras para análise em HPLC (avaliação de % em peso) foram tomadas desta mistura em diferentes intervalos de tempo após a adição do ácido p-toluenossulfônico. Os resultados são apresentados na seguinte tabela:

Tempo * (h)	Quantidade I-E (% em peso)	Quantidade I-E (% em peso)	Razão (E/Z)
0	3,5	30,2	8,0 : 1
1,0	1,14	34,1	30,1 : 1
2,5	0,43	33,6	77,8 : 1
3,5	0,39	33,8	87,7 : 1
5,0	0,39	33,6	87,2 : 1

\* após adição de ácido p-toluenossulfônico

[056] A mistura foi resfriada a 10 °C e mantida nesta temperatura por 6 h, O produto foi filtrado, lavado com 87 g de tolueno e seco sob vácuo a 80 °C. Rendimento: 101 g do Composto I.1 (I-E: 97,5 wt-%; I-Z: 0,6 wt-%), i.e. 90 % do teórico.

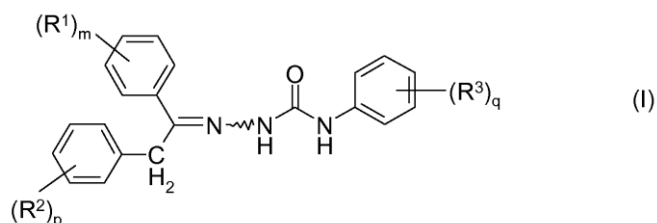
[057] Nos exemplos 1 a 5 acima, as avaliações da cromatografia líquida de alta performance (HPLC) foram realizadas usando-se as seguintes condições:

coluna: Machery Nagel, CC 150/4,6 Kromasil, 100-3,5 C8;  
temperatura de forno: 35 °C.

eluente: gradiente de Acetonitrila / água (tamponado ao pH 2,4; ácido trifluoroacético a 0,05 % / amônia); taxa de escoamento: 0,4 ml/min, detecção: UV 235 nm.

**REIVINDICAÇÕES**

1. PROCESSO DE ISOMERIZAÇÃO, do Z-isômero I-Z de um composto de fórmula geral I em seu E-isômero I-E



em que:

m, p e q são cada um independentemente um inteiro de 0, 1, 2, 3, ou 4;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> são cada um independentemente um halogênio; OH; CN; NO<sub>2</sub>;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila, opcionalmente substituídas com C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-haloalcoxila ou C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquila;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalquila;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquila;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxila, opcionalmente substituída com C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila ou C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquila;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalcoxila;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonila;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalcoxila;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxicarbonila ou

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxicarboniloxila;

em que o dito processo é caracterizado pelo fato de que compreende reagir o Z-isômero I-Z ou uma mistura dos estereoisômeros I-Z e I-E na presença de ao menos um ácido orgânico;

em que o ácido orgânico é selecionado dentre ácido fórmico, ácido acético, ácido cloroacético, ácido clorodifluoroacético, ácido dicloroacético, ácido

difluoroacético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido benzóico, ácido o-metilbenzóico, ácido m-metilbenzóico, ácido p-metilbenzóico, ácido p-terc-butilbenzóico, ácido o-trifluorometilbenzóico, ácido m-trifluorometilbenzóico, ácido p-trifluorometilbenzóico, ácido o-clorobenzóico, ácido m-clorobenzóico, ácido p-clorobenzóico, ácido o-nitrobenzóico, ácido m-nitrobenzóico, ácido p-nitrobenzóico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido o-toluenossulfônico, ácido m-toluenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido 2,5-dimetilbenzenossulfônico, ácido 3,4-dimetilbenzenossulfônico, ácido m-xilenossulfônico, ácido o-etilbenzenossulfônico, ácido m-etilbenzenossulfônico, ácido p-etilbenzenossulfônico, ácido 4-clorobenzenossulfônico e quaisquer misturas desses;

em que o ácido orgânico é usado em quantidades de 0,1 a 5% em peso, baseado no peso total do composto de fórmula geral I;

em que a reação é realizada até uma razão de isômero (E/Z) de pelo menos 30:1 ser obtida; e

em que a isomerização é realizada em um solvente ou diluente orgânico inerte selecionado de solventes aromáticos, éteres acíclicos, alcanóis, cetonas, nitrilas, carbonatos, hidrocarbonetos alifáticos e alicíclicos, e mistura dos mesmos.

2. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o ácido orgânico é selecionado dentre ácido trifluoroacético, ácido benzóico, ácido m-trifluorometilbenzóico, ácido o-clorobenzóico, ácido m-clorobenzóico, ácido p-clorobenzóico, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e quaisquer misturas desses.

3. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de que uma mistura dos isômeros I-

Z e I-E que possui uma razão E/Z variando de 15:1 a 1:1 é reagida.

4. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a isomerização é realizada a uma temperatura variando de 40 °C a 90 °C.

5. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que na fórmula I:

m, p e q são cada um 1 e

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> são cada um independentemente halogênio, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxila ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalcoxila.

6. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que na fórmula I R<sup>1</sup> é CF<sub>3</sub>, localizado na posição 3 do anel fenil, R<sup>2</sup> é CN localizado na posição 4 anel fenil e R<sup>3</sup> é OCF<sub>3</sub> localizado na posição 4 do anel fenil.