



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

(21) PI 0719975-9 A2



(22) Data de Depósito: 02/10/2007
(43) Data da Publicação: 11/02/2014
(RPI 2249)

(51) Int.Cl.:
C07D 307/02

(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE
GAMA-BUTIROLACTONAS

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 03/10/2006 EP 06020774.3

(73) Titular(es): Lonza AG

(72) Inventor(es): Norbert Clausen, Peter Kapferer

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007008568 de
02/10/2007

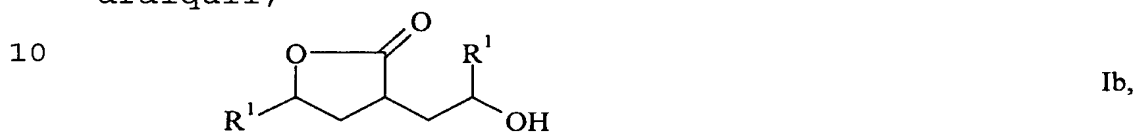
(87) Publicação Internacional: WO 2008/040530 de
10/04/2008

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE GAMA-BUTIROLACTONAS

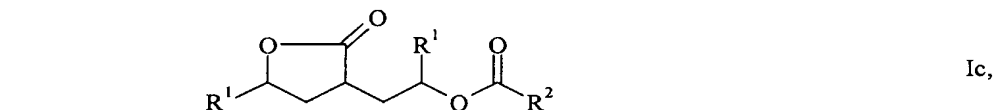
A presente invenção relaciona-se a um processo para a preparação de γ -butirolactonas de fórmula



em que R^1 é hidrogênio ou C_{1-10} -alquil e R^2 são selecionados do grupo consistindo de C_{1-19} alquil, aril e aralquil,



em que R é como definido acima, e/ou



em que R^1 e R^2 são como definidos acima.

3-Acetil-dihidro-2(3H)-furanona ou α -acetilbutirolactona (ABL) é um produto químico fino usado como um intermediário na produção da vitamina B1 (M. Eggersdorfer, e col., *Vitamins in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Ed. M. Bohnet e col., Wiley, New York, 2005, 71), agroquímicos (WO-A-96/16048) e outros produtos químicos finos, tal como ciclopropilamina (DE-A-3827846). O uso mundial de ABL totaliza em mais de 10.000 toneladas.

ABL é preparado por acetilação de γ -butirolactona (dihidro-2(3H)-furanona, GBL) de acordo com EP-A-792877 ou pela reação de acetoacetatos de alquila com óxido de etileno. Diversos procedimentos foram descritos para a última reação.

De acordo com US-A-2443827 acetoacetato de etila e 30 óxido de etileno são reagidos com NaOH em uma mistura de

H₂O/EtOH por 48 h em 0°C. A base é neutralizada com AcOH. A extração com benzeno e destilação fracionária fornece 60% de ABL.

De acordo com JP-A-2000355588 e JP-A-2002173489, 5 acetoacetato de metila e 1,05 eq. de óxido do etileno são reagidos com 1,0 eq. de NaOH em MeOH em 25°C por 13 h. Isto resulta na conversão de 71% do acetoacetato de metila e na formação de ABL com uma seletividade de 82%. Após a remoção de MeOH, neutralização com H₂SO₄, extração de tolueno e 10 destilação, ABL é isolado em 78% de rendimento baseado no acetoacetato de metila consumido.

De acordo com US-A-5183908 e EP-A-0348549 α -acetilbutirolactonas substituídas foram preparadas dos C₁₋₂₀ acetoacetatos de alquila e epóxidos com NaOH em H₂O em 15 a 15 34°C. Usando acetoacetatos de alquila de cadeia ramificada maiores não há necessidade de um solvente para a ação extrativa, pois o álcool produzido como um subproduto da reação é imiscível com H₂O.

De acordo com EP 0702998 NaOMe pode ser recuperado da 20 mistura de reação da produção de ABL por eletrodialise. Entretanto, esse trabalho requer muito tempo (excedendo 20 h).

Uma reação alternativa foi divulgada por Ishido e col. em *J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1* 1977, 521, em que o 25 acetoacetato de etila é reagido com o carbonato de etileno na presença de quantidades catalíticas de iodeto de sódio em 150-155°C por 4 h para fornecer ABL com um rendimento baixo de 17%.

A EP-A-0588224 divulga a reação de acetoacetato de 30 etila com 2,0 eq. de óxido de etileno para dar 3-(2'-

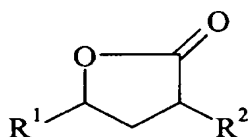
acetóxietyl)-dihidro-2-(3H)furanona (72% isolado) na presença de 0,1 eq. de NaOMe em MeOH em 60°C por 24 h e a formação de ABL como um subproduto (3% isolado).

Além dos tempos de reação longos, todos os
 5 procedimentos mencionados acima são caracterizados pelo uso de quantidades estequiométricas de uma base inorgânica (hidróxidos de metal alcalino, alcóxidos de metal alcalino ou haletos de amônio) e assim pela produção de grandes quantidades de sais. Tal produção de sais residuais é
 10 claramente indesejável em uma produção de larga escala de ABL. Portanto, um processo usando somente quantidades catalíticas de uma base ou uma base reciclável é altamente desejável.

Packendorff e col. relataram em *Bull. Acad. Sci. URSS*.
 15 1940, 24, 579 a reação de acetoacetato de etila com 2,17 eq. de óxido de etileno na presença de 0,02 eq. de piperidina em temperatura ambiente por 20 dias fornecendo (2'-acetóxietyl)-dihidro-2-(3H)furanona. ABL próprio não é mencionado.

20 Um método geral que fornece a formação melhorada de ABL e uma redução de sal residual seria, portanto, vantajoso. Particularmente, os métodos para realizar a reação em tempos de reação apropriados para a produção industrial são procurados.

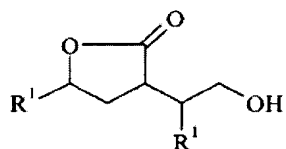
25 De acordo com a presente invenção é fornecido um processo para a reação de preparação de compostos de fórmula



Ia,

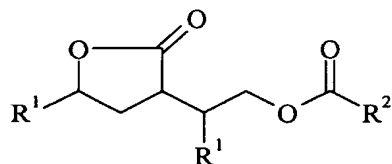
30 em que R¹ é um átomo de hidrogênio ou C₁₋₁₀alquila,

substituído opcionalmente por um ou mais átomos de halogênio, ou substituintes adicionais selecionados do grupo consistindo de C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxi e C₁₋₄acilóxi, e em que R² é selecionado do grupo consistindo de C₁₋₉alquila, arila e aralquila, em que qualquer substituinte de alquila, arila e aralquila é opcionalmente substituído ainda por um ou mais átomos de halogênio, em que qualquer resíduo de arila ou aralquila é substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de C₁₋₄alcóxi, C₁₋₄acilóxi, amido, hidróxi, fenila e butilfenila,



Ib,

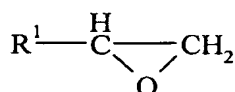
em que R é como definido acima, e/ou



Ic,

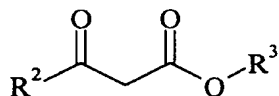
em que R¹ e R² são como definidos acima,

o referido processo compreendendo reagir 1 a 4 equivalentes de um composto de fórmula



II,

em que R¹ é como definido acima, com 1 equivalente de um composto de fórmula



III,

em que R² é como definido acima, e em que R³ é selecionado do grupo consistindo de C₁₋₁₀-alquila, arila e aralquila, em que qualquer alquila, arila e aralquila é opcionalmente substituída por um ou mais átomos de

halogênio ou um grupo consistindo de C₁₋₄-alquila ou C₁₋₄-alcóxi, caracterizado pelo que a reação é realizada na presença de composto de fórmula



5 em que o composto de fórmula IV é selecionado do grupo consistindo de

 a) em que R⁴ é hidrogênio e R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados do grupo consistindo de C₁₋₁₂-alquil, opcionalmente ainda sendo substituído com um ou
10 mais átomos de halogênio e/ou grupos hidróxi,

 b) em que R⁴ é hidrogênio e R⁵ e R⁶ junto com o átomo de nitrogênio formam um anel heterocíclico não aromático de 5 a 7 membros, o referido anel compreende ainda um ou dois átomos de nitrogênio no anel ou um átomo de oxigênio no
15 anel,

 c) em que R⁴ é hidrogênio e R⁵ e R⁶ juntos com o átomo de nitrogênio formam um primeiro anel heterocíclico não aromático de 5 a 7 membros, em que o referido primeiro anel é anelado a pelo menos um anel carbocíclico ou
20 heterocíclico, opcionalmente o referido primeiro anel compreendendo ainda um ou dois átomos de nitrogênio no anel ou um átomo de oxigênio no anel,

 d) em que R⁴ é selecionado do grupo consistindo de C₁₋₁₂-alquila, opcionalmente ainda sendo substituído com um ou
25 mais átomos de halogênio e/ou grupos hidróxi, e R⁵ e R⁶ juntos com o átomo de nitrogênio formam um anel heterocíclico não aromático de 5 a 7 membros, o referido anel sendo ainda C₁₋₁₂-alquila substituído, o referido substituinte alquila opcionalmente sendo ainda substituído
30 com um ou mais átomos de halogênio e/ou grupos hidróxi,

opcionalmente o referido anel compreendendo ainda um ou dois átomos de nitrogênio no anel ou um átomo de oxigênio no anel,

e) em que R^4 , R^5 e R^6 são selecionados independentemente do grupo consistindo de C_{1-12} alquila, opcionalmente sendo ainda substituído com um ou mais átomos de halogênio e/ou grupos hidróxi,

f) em que R^4 é arila ou aralquila e R^5 e R^6 são independentemente selecionados do grupo consistindo de C_{1-12} alquila, opcionalmente ainda sendo substituído com um ou mais átomos de halogênio e/ou grupos hidróxi, e

g) em que o composto de fórmula IV é piridina ou um derivado do mesmo, e em que a reação é opcionalmente realizada na presença de um solvente e/ou uma base adicional.

Reagindo compostos de fórmulas II e III fornece compostos de fórmulas Ia a Ic em quantidades diferentes. Dependendo da razão molar dos compostos de fórmulas II e III, temperatura e solventes a seletividade para obter um determinado produto predominante pode variar. Embora o impacto principal do presente pedido é direcionado à formação de acetilbutirolactona, qualquer produto de fórmulas Ia a Ic obtível pelo presente processo pode ser usado como matéria-prima para reações adicionais. Os compostos de fórmula Ic podem ser obtidos evitando a alcoólise de compostos de fórmula Ic aos compostos de fórmula Ib, por exemplo usando solvente livre de álcool, ou acilando compostos de fórmula Ib, por exemplo reagindo com um anidrido apropriado. Em último caso um composto de acordo com a fórmula Ic é obtido em que o resíduo R^2 do

composto de fórmula III não corresponde ao resíduo acila da referida reação de acilação. Usando mais de um equivalente do composto de fórmula II, ou três equivalentes no caso que um aduto de amina com o composto de fórmula II é formado
5 (como explicado abaixo mais detalhadamente), apressa a reação na direção de formar um composto de fórmulas Ib e/ou Ic mais predominantemente do que um composto de fórmula Ia.

Aqui e abaixo o termo "alquila" representa um grupo alquila linear ou ramificado. Usando a forma " C_{1-n} -alquila" o grupo alquila significa ter 1 a n átomos de carbono. C_{1-6} -alquila representa, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila e hexila.
10

Aqui e abaixo o termo "alcóxi" representa um grupo alcóxi linear ou ramificado. Usando a forma " C_{1-n} -alcóxi" o grupo álcoxi significa ter 1 a n átomos de carbono. C_{1-6} -alcóxi representa, por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, terc-butóxi, pentilóxi e hexilóxi.
15

Aqui e abaixo o termo "óxido de alquenila" representa um radical linear ou ramificado carregando um grupo terminal de óxido de etileno. Os exemplos são óxido de etenila (EO), óxido 1-propenila e óxido 1-butenila.
20

Aqui e abaixo o termo "arila" representa um grupo aromático, preferivelmente fenila ou naftila.
25

Aqui e abaixo o termo "aralquila", representa um grupo aromático tendo 7 ou mais átomos de carbono, consistindo de uma porção de alquila e uma de arila, em que a porção alquila do resíduo aralquila é um grupo C_{1-8} alquila e a
30 porção arila é selecionada do grupo consistindo de, fenila,

naftila, furanila, tienila, benzo[b]furanila,
benzo[b]tienila.

Um composto de fórmula II é selecionado do grupo
consistindo de óxidos de alquilenos não substituído, óxidos
5 de etileno alcóxi e óxidos de propileno alcóxi.
Particularmente preferido o composto de fórmula II é
selecionado do grupo consistindo de óxido de etileno, óxido
de propileno, óxido de burileno, óxido de metóxi-etileno,
óxido de etóxi-etileno, óxido de propileno metóxi e óxido de
10 propileno etóxi.

Em uma modalidade preferida o composto de fórmula II é
adicionado em uma quantidade de 1 a 4 equivalentes, mais
preferivelmente de 1,0 a 2,5 equivalentes.

Em uma modalidade preferida o composto de fórmula III
15 é selecionado do grupo consistindo de acilacetatos de
alquila, arila e aralquila, preferivelmente acetoacetatos
de alquila. Em nenhum caso o tipo de grupos R^3 nos
compostos de fórmula III é importante já que grupo $-OR^3$ é
um grupo de saída na reação. No caso de um álcool estar
20 sendo usado como solvente preferivelmente a porção alquila
do álcool corresponde à porção alquila do grupo de saída -
 OR^3 para suprimir reações laterais não desejadas.
Particularmente R^3 preferido é C_{1-6} -alquila ou fenila.

O composto de fórmula IV, em que R^4 , R^5 e R^6 são como
25 definidos sob a) a g) acima, isto é, uma amina secundária
e/ou terciária, pode ser uma amina onde o átomo de
nitrogênio contém três substituintes selecionados de
hidrogênio, alquila e arila ou é parte de pelo menos um
sistema de anel heterocíclico aromático ou não aromático.

30 Onde, de acordo com a) acima, R^4 é hidrogênio e R^5 e R^6

são independentemente selecionados do grupo consistindo de C_{1-12} alquila, opcionalmente ainda sendo substituído com um ou mais átomos de halogênio e/ou grupos hidróxi, o composto de fórmula IV pode ser por exemplo, dimetilamina, dietilamina, diisopropilamina, etilmetilamina e butiletilamina.

Onde, de acordo com b) acima, R^4 é hidrogênio e R^5 e R^6 juntos com o átomo de nitrogênio formam um anel heterocíclico não aromático de 5 a 7 membros, o referido anel compreendendo um ou dois átomos de nitrogênio no anel ou um átomo de oxigênio no anel, o composto de fórmula IV podem ser por exemplo, morfolina e imidazolidina.

Onde, de acordo com c) acima, R^4 é hidrogênio e R^5 e R^6 junto com o átomo de nitrogênio formam um primeiro anel heterocíclico não aromático de 5 a 7 membros, em que o referido primeiro anel é anelado a pelo menos um anel carbocíclico ou heterocíclico, o referido primeiro anel opcionalmente compreendendo ainda um ou dois átomos de nitrogênio no anel ou um átomo de oxigênio no anel, o composto de fórmula IV pode ser por exemplo, 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano e 5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

Onde, de acordo com d) acima, R^4 é selecionado do grupo consistindo de C_{1-12} alquila, opcionalmente ainda sendo substituído com um ou mais átomos de halogênio e/ou grupos hidróxi, e R^5 e R^6 juntos com o átomo de nitrogênio formam um anel heterocíclico não aromático de 5 a 7 membros, o referido anel sendo ainda C_{1-12} alquila substituído, o referido substituinte alquila opcionalmente sendo ainda substituído com um ou mais átomos de halogênio

e/ou grupos hidróxi, opcionalmente o referido anel compreendendo ainda um ou dois átomos de nitrogênio no anel ou um átomo de oxigênio no anel, o composto de fórmula IV pode ser por exemplo, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, 5 N-(2'-hidróxietyl)piperidina, N-metilimidazolidina, N-metilimidazolidina e N-(2'-hidróxietyl)imidazolidina.

Onde, de acordo com e) acima, R^4 , R^5 e R^6 são independentemente selecionados do grupo consistindo de C_{1-12} alquila, opcionalmente sendo ainda substituído com um ou 10 mais átomos de halogênio e/ou grupos hidróxi, o composto de fórmula IV pode ser por exemplo, didecilmetilamina, dioctilmetilamina, etildiisopropilamina, 1,1,3,3-tetrametilguanidina, trietilamina, triisopropilamina, tributilamina, trimetilamina, etildimetilamina ou metil-di- 15 terc-butilamina.

Onde, de acordo com f) acima, R^4 é arila ou aralquila e R^5 e R^6 são independentemente selecionados do grupo consistindo de C_{1-12} alquila, sendo opcionalmente substituído ainda com um ou mais átomos de halogênio e/ou 20 grupos hidróxi, o composto de fórmula IV pode ser por exemplo, dimetilaminopiridina, dietilaminopiridina e benzildietilamina.

Alternativamente, de acordo com g) acima, quando o composto de fórmula IV é piridina ou um derivado do mesmo, 25 em que o derivado pode carregar um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de átomos de halogênio, C_{1-10} -alquila e C_{1-10} -alcóxi, qualquer alquila ou alcóxi opcionalmente ainda substituído com um ou mais átomos de halogênio e/ou grupos hidróxi, o composto de 30 fórmula IV pode ser por exemplo, N-metilpiridina, N-

etilpiridina ou N-(2'-hidróxietyl)piridina.

Preferivelmente as amins secundária e terciária são selecionadas do grupo consistindo de 2-azabíciclo[2.2.1]hept-5-eno, 1,4-diazabíciclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabíciclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU), 2,5-diazabíciclo[2.2.1]heptano (DBH), didecilmetilamina (DeC₂MeN), dioctil-metilamina (OCT₂MeN), etildiisopropilamina (DIPEA), dimetilaminopiridina (DMAP), N-metil piperidina (MePip), N-metil morfolina (MeMorph), N-metil imidazol (MIm), N-metil imidazolidina, 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG), trietilamina (TEA) e trimetilamina (TMA).

O presente processo usando amina(s) orgânica(s) tem algumas vantagens comparadas ao uso de bases inorgânicas em processos similares de acordo com a técnica anterior. As amins orgânicas podem mais facilmente ser separadas das misturas de reação obtidas pelo processo instantâneo, por exemplo, por destilação. Isso reduz o esforço para o tratamento de água residual e assim diminui problemas ambientais. Adicionalmente, as amins orgânicas removidas por destilação podem ser reutilizadas no processo sem trabalho adicional.

A referida amina secundária ou terciária pode estar presente inteira ou em partes como um aduto de óxido de alquilenos da referida amina com o composto de fórmula II, em que R¹ é como definido acima. A formação de tais adutos é conhecida por exemplo, da US 2173069 ou US 6117948 embora nunca foram usados em um processo para a preparação de compostos da fórmula I.

A amina pode ser usada sozinha ou em combinação uma

com a outra, bem como em misturas de um aduto como descrito acima. Em alguns casos usar tal aduto na reação de um composto de fórmula II com um composto de fórmula III causa rendimentos aumentados e/ou seletividade aumentada comparado a adicionar somente aminas. Embora na maioria dos casos de composto de fórmula II não é ou somente a uma menor extensão liberado do referido aduto durante a reação e portanto a quantidade de composto consumido de fórmula II é aumentada usando tais adutos pode ter uma influência vantajosa na seletividade e/ou rendimento. Especialmente ao reagir um aduto de óxido de etileno com TEA ou TMA com um composto de fórmula III a seletividade a um composto de fórmulas Ia a Ic é melhorada sob determinadas condições de reação. A tendência da amina em formar tais adutos com os compostos de fórmula II depende da basicidade da amina. TEA e TMA facilmente tais adutos, em que TMG tende a não formar quaisquer adutos.

Em uma modalidade preferida a razão da amina e/ou aduto ao composto de fórmula III está na faixa de equivalentes de molar 0,01:1 a 2:1, mais preferivelmente de 0,2:1 a 1,0:1.

As bases adicionais podem ser selecionadas do grupo consistindo de alcóxidos ou hidróxidos de metais alcalinos, na forma sólida ou como solução em um solvente.

Algumas aminas secundária e terciária formam adutos com óxido de etileno não reagem completamente com os compostos de fórmula III e são estáveis sob as condições de reação. Embora em diversos casos quantidades notáveis da amina tiveram que ser adicionadas, descobriu-se que os adutos não consumidos podem ser separados e reciclados. O

mesmo aplica-se às aminas que podem facilmente ser separadas do produto e recicladas.

De acordo com a invenção a amina ou qualquer aduto da mesma como esboçado acima é adicionada como tal. Não há nenhuma necessidade de adicionar ácido ou sal ácido a fim de obter o sal ácido de amônio correspondente na mistura de reação. Em uma modalidade preferida a reação é realizada na ausência de um ácido e/ou ânions de halogênio. Particularmente preferida a reação é realizada sob condições da reação para prevenir a formação de qualquer haleto de amônio. Em uma modalidade preferida adicional a reação é realizada na presença de uma base adicional. Tal base pode ser selecionada do grupo consistindo de hidróxidos, carbonatos e alcóxidos alcalinos ou alcalinos terrosos.

Em uma modalidade preferida adicional a reação é realizada na presença de um complexo formando o composto tal como eterato de borotrifluoreto (BF_3OEt_2) ou tetrakis(isopropóxido) de titânio ($\text{Ti}(\text{OiPr})_4$) como um aditivo melhorando a reação. Complexos adicionais possíveis formando compostos são selecionados do grupo consistindo de haletos de metal do grupo III, tal como AlCl_3 ou haletos de metal de transição, tal como FeCl_3 .

A reação pode ser realizada com ou sem um solvente. Com a condição que o solvente não reage com um dos reagentes, qualquer solvente pode ser usado. Preferivelmente o solvente é selecionado do grupo consistindo de água, álcoois, acetona, acetatos de alquila, éteres, compostos aromáticos, hidrocarbonetos halogenados e misturas do mesmo.

Se presente, preferivelmente o solvente é o álcool correspondente do acilacetato. Na maioria dos casos o álcool preferido é selecionado do grupo consistindo de metanol, etanol, propanol, álcool isopropílico, butanol, e
5 álcoois de alquila maiores, opcionalmente na presença de água.

Preferivelmente, a reação é realizada em 0 a 160°C, particularmente preferida em 20 a 120°C, e mais particularmente preferida em 40 a 120°C.

10 Além disso, a reação é realizada em 0 a 15 MPa, preferivelmente na pressão resultando da pressão de vapor da mistura de reação ou em uma pressão ligeiramente maior.

O tempo de reação está entre 0,1 e 70 h, dependendo da temperatura de reação. A fim de conseguir uma seletividade
15 elevada na síntese de ABL, a reação pode ser parada antes do consumo completo de acetoacetato de alquila. Na síntese de 3-(2'-hidróxi-etil)-dihidro-2-(3H)furanona, o tempo de reação é preferivelmente mais longo de 20 h.

Particularmente os compostos preferidos de fórmula I
20 são 3-acetil-dihidro-2(3H)-furanona (acetilbutirolactona = ABL) ou 3-acetil-5-metil-dihidro-2(3H)-furanona.

A reação pode ser realizada como uma batelada, semi batelada, ou processo contínuo. A reação como um processo contínuo pode ser realizada também em um microreator.

25 **Exemplos**

Nos Exemplos e na Tabela 1 "ep." é usado como abreviação para "equivalente". NMePip e NMeMorph são usados como abreviação para N-metilpiperidina e N-metilmorfolina, respectivamente.

30 **Exemplo 1:**

Em 5°C, uma solução de acetoacetato de metila (MAA, 46,7 g, 0,40 mol) em metanol (MeOH, 144,0 g) foi tratada com óxido de etileno (EO, 17,5 g, 1,0 eq.) e então com 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG, 46,1 g, 1,0 eq.). A
5 mistura de reação foi aquecida a 40°C dentro de 0,5 h e mantido nesta temperatura por 4,5 h. A análise de GC quantitativa indicou que 53,7% de MAA foram transformados em α -acetilbutirolactona (ABL) com uma seletividade de 75,2%.

10 **Exemplo 2:**

Em 5°C, uma solução de MAA (46,9 g 0,40 mol) em MeOH (144,0 g) foi tratada com EO (25,0 g, 1,4 eq.) e então com trietilamina (TEA, 40,7 g, 1,0 eq.). A mistura de reação
15 foi aquecida a 60°C dentro de 0,5 h e mantida nesta temperatura por 2,5 h. A análise de GC quantitativa indicou que 50,8% de MAA tinha sido transformado em ABL com uma seletividade de 72,9%.

Exemplo 3:

Em 5°C, uma solução de MAA (46,9 g 0,40 mol) em MeOH
20 (144,0 g) foi tratada com EO (17,8 g, 1,0 eq.) e então com 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU) (62,5 g, 1,0 eq.). A mistura de reação foi aquecida a 60°C dentro de 0,5 h e mantida nesta temperatura por 2,5 h. A análise de GC quantitativa indicou que 59,3% de MAA tinha sido
25 transformado em ABL com uma seletividade de 82,2%.

Exemplo 4:

Em 5°C, uma solução de MAA (47,0 g, 0,40 mol) em MeOH (144 g) foi tratada com EO (35,3 g, 2,0 eq.) e então com trietilamina (TEA) (42,4 g, 1,0 eq.). A mistura de reação
30 foi aquecida a 60 °C dentro de 0,5 h e mantida nesta

temperatura por 4,5 h. A análise de GC quantitativa indicou que 67,7% de MAA foi transformada em ABL com uma seletividade de 75,0%.

Exemplo Comparativo 1:

5 Em 8°C, uma solução de NaOH (16,2 g, de 0,40 mol, 1,0 eq.) em MeOH (144,0 g) foi tratado com MAA (47,1 g, 0,40 mol) e EO (17,4 g, 0,39 mol, 0,97 eq.). A mistura de reação foi aquecida a 60 °C dentro de 0,5 h e mantido nesta temperatura por 1,5 h. A análise de GC quantitativa indicou
10 que 59,5% de MAA tinha sido transformado em ABL com uma seletividade de 86,6%.

Exemplo Comparativo 2:

Em 10°C, uma solução de NaOH (16,2 g, 0,40 mol, 1,0 eq.) em MeOH (144,0 g) foi tratada com MAA (46,9 g, 0,40
15 mol) e EO (17,6 g, 0,99 eq.). A mistura de reação foi aquecida a 25°C dentro de 0,5 h e mantida nesta temperatura por 22 h. A análise de GC revelou que 73,3% de MAA foi transformada em ABL com uma seletividade de 71,8%.

Exemplo 5:

20 Em 5°C, uma solução de MAA (46,6 g 0,40 mol) em MeOH (144,0 g) foi tratada com EO (37,0 g, 2,1 eq.) e TMG (9,4 g, 0,2 eq.). A mistura de reação foi aquecida a 60°C dentro de 0,5 h e mantido nesta temperatura por 25 h. A análise de GC qualitativa de indicou que 98% de MAA foi transformado
25 em 3-(2'-hidróxietil)-dihidro-2-(3H)furanona com uma seletividade de > 65%.

Exemplo 6:

Em 80°C EO (11,1 g, 1,0 eq.) e uma mistura de acetoacetato de etila (EAA) (32,9 g, 0,25 mol), de TEA
30 (25,3 g, 1,0 eq.), e EtOH (61,6 g) foram adicionados em

paralelo dentro de 20 minutos a EtOH (32,4 g) em uma autoclave. A mistura de reação foi agitada por 2 h adicionais em 80°C. A análise de GC qualitativa indicou que 50% de EAA tinha sido transformado em ABL com uma seletividade de > 60%.

Exemplos 7-27:

O processo de exemplo 1, usando uma quantidade de EO, opcionalmente um catalisador em uma quantidade como descrito na tabela 1, e um aditivo em uma quantidade como descrito na tabela 1, e em um tempo de reação como descrito na tabela 1. Conversão e seletividade como descrito na tabela 1.

Exemplo 28:

Exemplo da melhor modo de uma série de reações com TEA como composto de fórmula IV: 37 g MeOH foram colocados em uma autoclave de 250 mL, pressurizada com 200-300 kPa de gás de nitrogênio e aquecido. Após alcançar 65°C a solução de MMA (39,9 g, 0,34 mol, 1 eq.) e TEA (34,4 g, 0,34 mol, 1 eq.) em metanol (27, g) e EO (30,1 g, 0,68 mol, 2 eq.) foram alimentados simultaneamente usando duas bombas dentro de 11 minutos. Após o tempo de reação adicional de 2 h ABL foi formado (análise de GC) com uma seletividade de 77%, correspondendo a 52,3% baseado em MMA adicionado.

Faixas cobertas na série, realizada analogamente:

Temperatura: 65 a 95°C

Tempo da adição de: 9 a 13 minutos.

MMA adicionado baseado no solvente totalmente adicionado: 1,3 a 2,1 mol/L

Razão molar de TEA/MMA adicionada à mistura de reação:

0,7 a 1,3

Razão molar de EO/MMA adicionada à mistura de reação:
1,7 a 2,2

Resultados dentro da série do Exemplo 28:

Conversão de MMA: 65,6 a 85,0%

5 Seletividade de formação de ABL: 47,5 a 77,4%

Rendimento de ABL baseado em MAA: 40,4 a 52,3%

Tabela 1: Exemplos 7-27:

Exemplo	EO [eq]	Catalisador	Catalisador [eq]	Aditivo	Aditivo [eq]	t [h]	Conversão [%]	Sel. [%]
7	1	TMG	1	---	---	1	44.7	76.8
8	1	TMG	1	BF ₃ ·OEt ₂	0.1	5	46.3	66
9	1	TMG	1	Ti(OiPr) ₄	0.1	5	36.4	59.1
10	1	TMG	1	BF ₃ ·OEt ₂	0.1	3	37	75.1
11	1	TMG	1	Ti(OiPr) ₄	0.1	3	42.4	60.6
12	2	TMG	1	BF ₃ ·OEt ₂	0.1	5	82.4	41.9
13	2	TMG	1	Ti(OiPr) ₄	0.1	5	76	38.2
14	1	Mim	1	---	---	5	39.4	57.7
15	2	Mim	1	---	---	2	43.9	66.2
16	1	DMAP	0.2	---	---	3	35	48.9
17	1	Dec ₂ MeN	1	---	---	1	21.9	67.9
18	2	Dec ₂ MeN	1	---	---	2	62.9	71.7
19	1	Oct ₂ MeN	1	---	---	1	18	84.2
20	1	TMA	1	---	---	4	6.6	39
21	2	TMA	1	---	---	4	62.8	71.2
22	1	TMA	1	---	---	2	7	87.5
23	2	TMA	1	---	---	2	48.7	79.7
24	1	TEA	0.2	---	---	4	27.4	58.6
25	1	Piridina	0.99	---	---	1	42.4	41.4
26	1	NMePip	1	---	---	4	18.4	65.1
27	1	NMeMorph	1	---	---	4	27.4	83.0

30 Todas as reações dos exemplos 7 a 26 que reagem 0,40

eq. de MMA com a quantidade indicada de EO foram realizadas em 60°C com 11 eq. de MeOH como solvente. Os exemplos 27 e 28 foram realizados com 0,10 eq. MMA com 1 eq. de EO em 60°C com 11 eq. de MeOH como solvente.

5 **Exemplo 29:**

Exemplo do melhor modo de uma série de reações com TMG como composto de fórmula IV: 37 g de MeOH foi colocado em uma autoclave de 250 mL, pressurizado com gás de nitrogênio de 200-300 kPa e aquecido. Após alcançar 45°C a solução de MMA (35,2 g, 0,30 mol, 1 eq.) e TMG (41,5 g, 0,36 mol, 1,2 eq.) em metanol (27 g) e EO (16,3 g, 0,37 mol, 1,2 eq.) foram alimentados simultaneamente usando duas bombas dentro de 10 minutos. Após tempo de reação adicional de 6 h ABL foi formado (análise de GC) com uma seletividade de 60,4%, correspondendo ao rendimento total de 46,0% baseado em MMA adicionado.

Faixas cobertas na série, realizadas analogamente:

Temperatura: 45 a 65°C

Tempo da adição: 9 a 11 min.

20 MMA adicionado baseado no solvente totalmente adicionado: 1,5 a 1,9 mol/L.

Razão molar de TEA/MMA adicionada à mistura de reação: 0,8 a 1,2

Razão molar de EO/MMA adicionada à mistura de reação: 25 0,8 a 1,2

Resultados dentro da série de Exemplo 29:

Conversão de MMA: 39,5 a 65,0%

Seletividade de formação de ABL: 63,8 a 81,2%

Rendimento de ABL baseado em MAA: 30,8 a 46,0%

30 **Exemplo 30:**

Exemplo do melhor modo de uma série de reações com TMA como composto de fórmula IV usando um microreator:

Uma solução A foi preparada consistindo de MMA (44,6 g, 0,384 mol, 1,0 eq.), TMA (16,8 g, 0,284 mol, 0,74 eq.) e MeOH (81,3 g).

30,6 g/h EO (0,695 mol/h, 1,495 eq.) e 172,8 g/h de solução A (0,465 mol/h MMA) foram simultaneamente alimentados usando duas bombas a um microreator ajustado a 90°C, o referido microreator tendo o volume interno de 9,8 mL, e está agindo como zona de mistura e reação. O tempo de residência da mistura de reação no microreator sob os fluxos correntes foi aproximadamente 2,5 minutos. Após a passagem através do microreator a mistura de reação foi coletada em uma autoclave, contendo 250 mL de MeOH em 60°C e 200-300 kPa sob gás de nitrogênio. Após aproximadamente 1,3 h de tempo de reação adicional na autoclave ABL foi formado (análise de GC) com uma seletividade de 74,8%, correspondente a um rendimento total de 34,8% baseado em MMA adicionado, ou um rendimento de 61,9% baseado em TMA adicionado. 46,6% de MMA foi convertido a ABL.

Faixas cobertas na série, realizadas analogamente:

Temperatura de microreator: 73 a 107°C

Temperatura da autoclave: 43 a 77°C

Taxa de dosagem Solução A: 48,7 a 172 g/h

Taxa de dosagem EO: 8,6 a 30,6 g/h

MMA adicionado baseado em solvente injetado ao microreator: 1,9 mol/L

Razão molar de TEA/MMA adicionado à mistura de reação: 0,75

Razão molar de EO/MMA adicionada à mistura de reação:

1,5

•
-
•

Resultados dentro da série do Exemplo 30:

Conversão de MMA: 38,7 a 66,3%

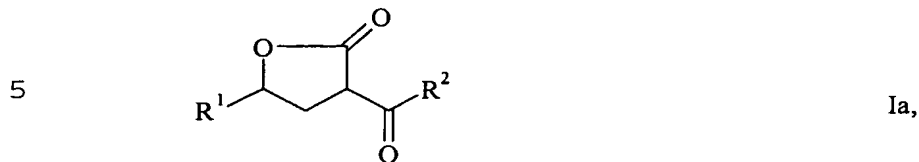
Seletividade de formação de ABL: 50,5 a 78,3%

5

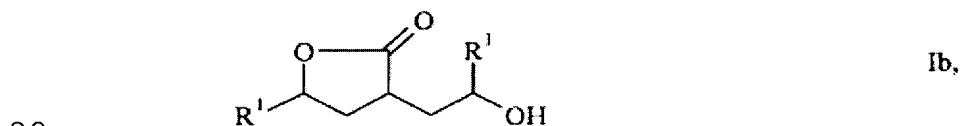
Rendimento de ABL baseado em MAA: 30,3 a 39,7%

REIVINDICAÇÕES

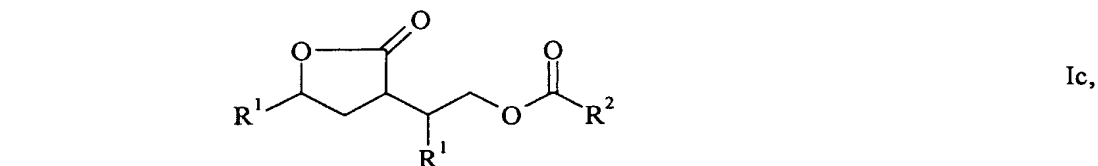
1. Processo para a preparação predominante de compostos de fórmulas



em que R¹ é um átomo de hidrogênio ou C₁₋₁₀alquila, substituído opcionalmente por um ou mais átomos de halogênio, ou substituintes adicionais selecionados do grupo consistindo de C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxi e C₁₋₄acilóxi, e em que R² é selecionado do grupo consistindo de C₁₋₉alquila, arila e aralquila, em que qualquer substituinte de alquila, arila e aralquila é opcionalmente substituído ainda por um ou mais átomos de halogênio, em que qualquer resíduo de arila ou aralquila é substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de C₁₋₄alcóxi, C₁₋₄acilóxi, amido, hidróxi, fenila e butilfenila,



em que R¹ é como definido acima, e/ou



em que R¹ e R² são como definidos acima,

o referido processo caracterizado pelo fato de que compreende reagir 1 a 4 equivalentes de um composto de fórmula



em que R^1 é como definido acima, com 1 equivalente de um composto de fórmula



5 em que R^2 é como definido acima, e em que R^3 é selecionado do grupo consistindo de C_{1-10} -alquila, arila e aralquila, em que qualquer alquila, arila e aralquila são opcionalmente substituídas por um ou mais átomos de halogênio ou um grupo consistindo de C_{1-4} -alquila ou C_{1-4} -alcóxi, caracterizado pelo que a reação é realizada na
10 presença de composto de fórmula



em que o composto de fórmula IV é selecionado do grupo consistindo de

15 a) em que R^4 é hidrogênio e R^5 e R^6 são independentemente selecionados do grupo consistindo de C_{1-12} -alquil, opcionalmente ainda sendo substituído com um ou mais átomos de halogênio e/ou grupos hidróxi,

b) em que R^4 é hidrogênio e R^5 e R^6 junto com o átomo
20 de nitrogênio formam um anel heterocíclico não aromático de 5 a 7 membros, o referido anel compreende ainda um ou dois átomos de nitrogênio no anel ou um átomo de oxigênio no anel,

c) em que R^4 é hidrogênio e R^5 e R^6 juntos com o átomo
25 de nitrogênio formam um primeiro anel heterocíclico não aromático de 5 a 7 membros, em que o referido primeiro anel é anelado a pelo menos um anel carbocíclico ou heterocíclico, opcionalmente o referido primeiro anel compreendendo ainda um ou dois átomos de nitrogênio no anel
30 ou um átomo de oxigênio no anel,

d) em que R^4 é selecionado do grupo consistindo de C_{1-12} -alquila, opcionalmente ainda sendo substituído com um ou mais átomos de halogênio e/ou grupos hidróxi, e R^5 e R^6 juntos com o átomo de nitrogênio formam um anel heterocíclico não aromático de 5 a 7 membros, o referido anel sendo ainda C_{1-12} -alquila substituído, o referido substituinte alquila opcionalmente sendo ainda substituído com um ou mais átomos de halogênio e/ou grupos hidróxi, opcionalmente o referido anel compreendendo ainda um ou dois átomos de nitrogênio no anel ou um átomo de oxigênio no anel,

e) em que R^4 , R^5 e R^6 são selecionados independentemente do grupo consistindo de C_{1-12} alquila, opcionalmente sendo ainda substituído com um ou mais átomos de halogênio e/ou grupos hidróxi,

f) em que R^4 é arila ou aralquila e R^5 e R^6 são independentemente selecionados do grupo consistindo de C_{1-12} alquila, opcionalmente ainda sendo substituído com um ou mais átomos de halogênio e/ou grupos hidróxi, e

g) em que o composto de fórmula IV é piridina ou um derivado do mesmo, e em que a reação é opcionalmente realizada na presença de um solvente e/ou uma base adicional.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula II é selecionado do grupo consistindo de óxidos de alquilenos não substituído, óxidos de etileno alcóxi e óxidos de propileno alcóxi.

3. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o

composto de fórmula III é selecionado do grupo consistindo de acilacetatos de alquila, arila e aralquila, é preferivelmente acetoacetatos de alquila.

4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que a amina secundária e terciária é selecionada do grupo consistindo de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, didecilmetilamina, dimetil-aminopiridina, dioctilmetilamina, etildiisopropilamina, N-metil piperidina, N-metil morfolina, N-metil imidazol, N-metil imidazolidina, 1,1,3,3-tetrametilguanidina, tri-etilamina e trimetilamina.

5. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3 ou 4, caracterizado pelo fato de que a amina secundária ou terciária está presente como um aduto de óxido de alquilenos da referida amina com o composto de fórmula II, em que R^1 é como definido na reivindicação 1.

6. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4 ou 5, caracterizado pelo fato de que a razão de amina e/ou aduto ao composto de fórmula III está na faixa de 0,01:1 a 2,0:1 equivalentes molar.

7. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, caracterizado pelo fato de que a reação é realizada na ausência de um ácido e/ou ânions de halogênio.

8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, caracterizado pelo fato de que a reação é realizada em uma temperatura de 0 a 160°C.

9. Processo, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, caracterizado pelo
fato de que a reação é realizada em uma pressão de 100 a
15.000 kPa.

10. Processo, de acordo com qualquer uma das
reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9, caracterizado
pelo fato de que o tempo de reação está entre 0,1 e 70 h.

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE GAMA-BUTIROLACTONAS

A presente invenção relaciona-se a um processo para a preparação de γ -butirolactonas.