



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0718128-0 B1



(22) Data do Depósito: 02/11/2007

(45) Data de Concessão: 26/03/2019

(54) Título: REDUÇÃO SELETIVA DE FATORES ESPINOSINA ET-J E ET-L A ESPINETORAMA

(51) Int.Cl.: C07H 17/08.

(30) Prioridade Unionista: 03/11/2006 US 60/856,739.

(73) Titular(es): DOW AGROSCIENCES LLC.

(72) Inventor(es): DAVID E. PODHOREZ; GARY A. ROTH; DAVID C. MOLZAHN; TIMOTHY ADAWAY.

(86) Pedido PCT: PCT US2007023338 de 02/11/2007

(87) Publicação PCT: WO 2008/057520 de 15/05/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 30/04/2009

(57) Resumo: REDUÇÃO SELETIVA DE FATORES ESPINOSINA ET-J e ET-L A ESPINETORAMA. A presente invenção refere-se ao espinetorama que é seletiva mente produzido com rendimentos excelentes através de hidrogenação de uma mistura de 3'-O-etil espinosina J e 3'-O-etil espinosina L em um solvente orgânico miscível em água usando gás hidrogênio e um catalisador heterogêneo.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "REDUÇÃO SELETIVA DE FATORES ESPINOSINA ET-J e ET-L A ESPINETORAMA".
REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica prioridade sobre o U.S. Nº de Série 60/856.739, depositado em 3 de novembro de 2006, a descrição do qual é incorporada por referência em sua totalidade.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

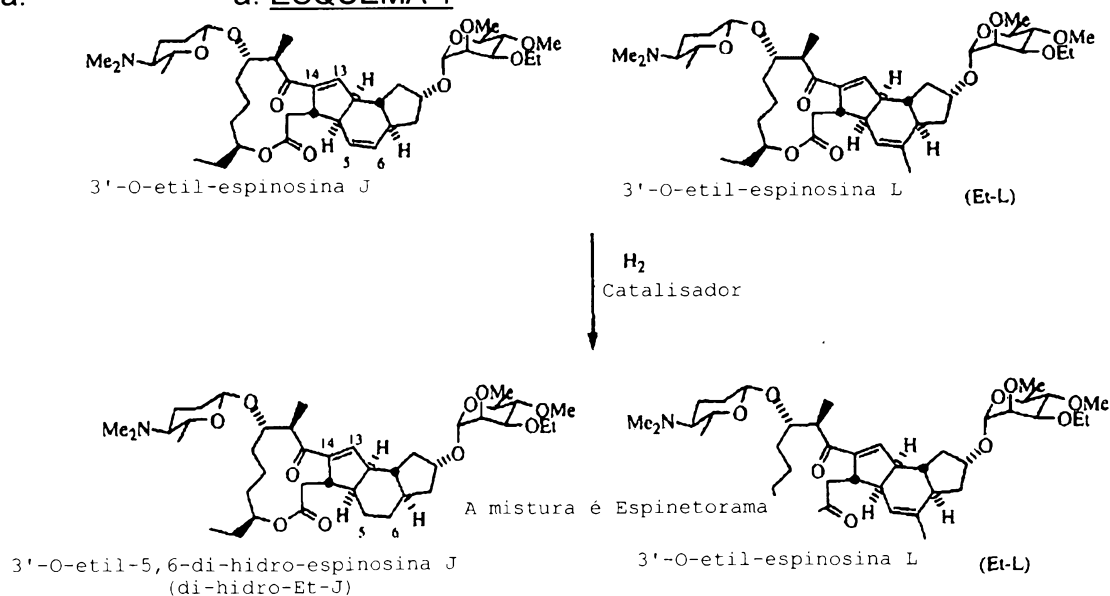
A presente invenção refere-se a um processo de redução catalítica seletiva para produção do inseticida espinetorama (também conhecido como DE-175).

Mais especificamente, a invenção refere-se a um processo para produção de espinetorama que compreende hidrogenação de uma mistura compreendendo aproximadamente 50 a 90% em peso de 3'-O-etil espinosina J e aproximadamente 50 a 10% em peso de 3'-O-etil espinosina L, em um solvente orgânico miscível em água, com o gás hidrogênio a uma pressão entre 13,8 e 689,5 MPa (2 e 100 psi), na presença de um catalisador heterogêneo capaz de reduzir seletivamente a ligação dupla 5,6 de 3'-O-etil espinosina J, até que o 3'-O-etil espinosina J seja convertido em 3'-O-etil-5,6-di-hidro-espinosina J.

O processo global é mostrado no ESQUEMA 1:

a.

a. ESQUEMA 1



Espinetorama é o nome comum para uma mistura de 50 a 90% de (2R,3aR,5aR,5bS,9S,13S,14R,16aS,16bR)-2-(6-desóxi-3-O-etil-2,4-di-O-metil- α -L-manopiranosilóxi)-13-[(2R,5S,6R)-5-(dimetilamino)tetra-hidro-6-metilpiran-2-ilóxi]-9-etil- 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,9,10,11,12,13,14,16a,16b-hexadeca-
5 hidro-14-metil-1H-as-indaceno[3,2-d]oxaciclododecina-7,15-diona (mencionado no Esquema 1 como "di-hidro-Et-J"), e 50 a 10% de (2R,3aR,5aS,5bS,9S,13S,14R,16aS,16bS)-2-(6-desóxi-3-O-etil-2,4-di-O-metil- α -L-manopiranosilóxi)-13-[(2R,5S,6R)-5-(dimetilamino)tetra-hidro-6-metilpiran-2-ilóxi]-9-etil- 2,3,3a,5a,5b,6,9,10,11,12,13,14,16a,16b-tetradeca-hidro-4,14-dimetil-
10 1H-as-[3,2-d]oxaciclododecina-7,15-diona (mencionado no Esquema 1 como "Et-L").

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A invenção utiliza um catalisador heterogêneo para fornecer a redução catalítica seletiva da ligação dupla 5,6 isolada sem redução concomitante da ligação dupla conjugada 13,14 do fator Espinosina Et-J. Fator Et-L não é reduzido intencionalmente (além de quantidades muito pequenas) e é transferido ao produto. Espinotrama é produzido seletivamente e com rendimentos excelentes. O uso de um catalisador heterogêneo em oposição a um catalisador homogêneo simplifica as condições de purificação.

20 O material inicial para a hidrogenação é uma mistura dos fatores Espinosina Et-J e Et-L obtidos através da alquilação de uma mistura de fatores de fermentação J e L. Procedimentos e esforços para obtenção das misturas de espinosinas J e L são descritos em Patente US Nº 5.202.242. O procedimento de alquilação é descrito em Patente US Nº 6.001.981. As descrições de todas as Patentes US mencionadas neste pedido são aqui incorporadas por referência.

A mistura de Et-J e Et-L (Et-J/L) obtida a partir da alquilação pode ser usada como um sólido, obtido depois da purificação e isolamento da etapa de alquilação. Alternativamente, Et-J/L pode ser usada como uma solução obtida após a troca de solvente. A concentração de Et-J/L na solução
30 pode estar em qualquer ponto de 5% a 50% em peso, e preferencialmente é usado na faixa de 20% a 30% em peso. As percentagens em peso de Et-J e

Et-L na mistura Et-J/L não são críticas contanto que sejam selecionadas para produzir um produto que contém di-hidro-Et-J e E-L em uma proporção de peso de 1/1 a 9/1.

O solvente usado para a hidrogenação pode ser qualquer sol-
5 vante orgânico típico que seja compatível com as condições de hidrogena-
ção, tal como tolueno, acetato de etila, álcoois (metanol, etanol, 2-propanol),
éteres (t-butilmetiléter, tetra-hidrofurano), e éteres de glicol. Mais especifi-
camente, um solvente miscível em água é desejado para ajudar na precipi-
tação de espinetorama na finalização da hidrogenação, com dimetoxietano e
10 2-propanol preferenciais. Água pode ser usada como um co-solvente de 0 a
25% em peso, preferencialmente na faixa de 5% a 10% em peso (com base
no solvente principal). A presença de água aumenta a taxa de hidrogenação
e melhora a filtração do catalisador na finalização da hidrogenação.

A hidrogenação pode ser realizada sob uma atmosfera de hidro-
15 gênio entre 13,8 e 20684,3 KPa manométrico, (2 e 3000 psig) de pressão.
Tipicamente, a hidrogenação é conduzida em 34,5 a 103,42 KPa manomé-
tricos (5 a 15 psig) de hidrogênio. O rendimento e a pureza melhoram quan-
do a pressão de reação é reduzida, mas a velocidade de reação diminui.

A temperatura da mistura da reação durante a hidrogenação po-
20 de ser de 0°C até o ponto de ebulição do solvente que está sendo usado.
Tipicamente, a temperatura estará na faixa de 0°C a 100°C, mais tipicamen-
te na faixa de 0°C a 50°C. Ainda mais comumente, a reação é feita em a
temperatura ambiente.

O catalisador usado para a hidrogenação pode ser qualquer ca-
25 talisador heterogêneo encontrado na literatura que seja capaz de reduzir
uma ligação dupla, por exemplo, paládio, platina, ródio e níquel. Estes catali-
sadores são geralmente usados em um suporte inerte, tal como carbono,
Al₂O₃, BaSO₄, e CaCO₃, tipicamente 0,5% a 10% em peso de catalisador no
suporte. Os catalisadores podem ser secos ou conter água até 60% em pe-
30 so. A quantidade de catalisador usado para a hidrogenação pode ser de 0,1
% em mol a 10 % em mol com base na quantidade de fatores iniciais Et-J/L,
e o mais comumente usado é de 1 a 3 % em mol. O mais importante é a ca-

pacidade de reduzir seletivamente a ligação dupla 5,6 de Et-J sem a redução concomitante da ligação dupla conjugada 13,14 dos fatores Et-J. 5% de Rh/Al₂O₃, 5% de Rh/C, 5% de Pd/C, 5% de Pd/Al₂O₃, por exemplo, dão resultados excelentes. 1% a 5% de Pd/C têm sido usados com sucesso.

5 Pd/CaCO₃ tem sido usado com sucesso. Um catalisador metálico misturado, por exemplo, Rh + Pd/C, também pode ser usado.

A seletividade da reação aumenta quando a carga de catalisador é aumentada. Um grupo de experimentos forneceu os seguintes resultados entre catalisador em % em mol e a quantidade de redução na ligação dupla

10 13,14: (1,2 % em mol de Pd/24+ horas de reação/ 2,3% de redução em excesso), (1,9 % em mol de Pd/4 horas de reação/1,5% de redução em excesso), e (4,2 % em mol de Pd/2 horas de reação/ 0,5% de redução em excesso).

Pré-tratamento da solução de alimentação com carbono ativado

15 reduz a quantidade do envenenamento do catalisador, e reduz a quantidade de catalisador necessária para obtenção de uma velocidade de reação razoável.

O pH da solução de alimentação deve ser abaixo de 7 para obtenção de boa seletividade.

A purificação e o isolamento da reação de hidrogenação envolvem a filtração do catalisador através de um equipamento auxiliar de filtração inerte, tal como Celite ou celulose, seguidos pela adição de água para precipitação do produto final espinetorama. Este procedimento apresentado evita a tediosa e demorada purificação necessária quando o catalisador de

25 Wilkinson é usado, dessa maneira evitando várias extrações problemáticas e uso de éter. O produto final espinetorama é filtrado a partir do solvente aquoso/orgânico e seco para fornecimento de espinetorama adequado para a formulação.

Exemplo 1

30 Hidrogenação de Et-J/L Sólido por Ródio a Espinotrama Usando DME

Uma garrafa Parr de parede espessa de 2L foi carregada com 135 g (~0,18 mol, precipitado a partir de EtOH/H₂O) de Et-J/L sólido seguido

por 300 mL de 1,2-dimetoxietano (DME). À solução foram adicionados 9,3 g de 5% de Rh/Al₂O₃ (4,5 mmols) e agitação magnética foi iniciada. A garrafa foi conectada a uma estrutura de hidrogenação, e pressurizada até 41,4 kPa (6 psi) com N₂. A pressão foi aliviada, e este procedimento foi repetido quatro vezes. Finalmente, a garrafa foi pressurizada a 103,4 kPa (15 psi) com H₂, aliviada, e repressurizada a 103,4 kPa (15 psi) com H₂. Foi permitido que a mistura preta se misturasse a 103,4 kPa (15 psi) com H₂ por 17 h, quando a análise de ¹H NMR indicou pouca redução. A mistura de reação foi inertizada e aliviada cinco vezes pela pressurização até 41,4 kPa (6 psi) com N₂.

10 A mistura escura foi filtrada através de Celite para remoção do catalisador. A solução amarela foi re-submetida à hidrogenação 275,8 kPa (40 psi) de H₂ com 5% de Rh/Al₂O₃ novo (9,3 g, 4,5 mmols). Após 27 h, análise de ¹H NMR indica a redução completa de Et-J a di-hidro-Et-J. A mistura escura foi filtrada através de Celite e concentrada em vácuo para fornecer 262 g de um óleo escuro espesso. Esse foi adicionado gota a gota durante 1,50 h a 550 mL de água que foi pré-semeada com uma amostra de espinetorama. A temperatura durante a adição foi mantida <10°C com banho de gelo para resfriamento. A mistura cremosa, espessa, cinza foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias, filtrada, e lavada duas vezes com água. A substância em pasta foi seca ao ar em uma capela durante a noite, seguido por forno a vácuo secando a 45°C para fornecer 125 g de um pó cinza leve, ponto de fusão 125° a 130°C.

Exemplo 2

Hidrogenação da Solução de Et-J/L por Ródio a Espinetorama Usando IPA

25 Uma garrafa Parr de parede espessa de 2L foi carregada com 276 g (0,1 mol, 27,0% em peso em iPrOH (IPA), Pilot Plant Batch 3) de Et-J/L seguido por 10,0 g de água (5% em peso de IPA). À solução foram adicionados 2,57 g de 5% de Rh/Al₂O₃ (1,25 mmols) e agitação magnética foi iniciada. A garrafa foi conectada a uma estrutura de hidrogenação, e pressurizada até 41,4 kPa (6 psi) com N₂. A pressão foi aliviada, e este procedimento foi repetido quatro vezes. Finalmente, a garrafa foi pressurizada a 103,4 kPa (15 psi) com H₂, aliviada, e repressurizada a 103,4 kPa (15 psi)

com H₂. A mistura preta foi misturada a 103,4 kPa (15 psi) H₂, e a reação pode ser controlada através de análise por LC (coluna ACE-Ph, 40°C, 55:45 CH₃CN/formiato de amônio 0,5% em peso), observando desaparecimento de Et-J e aparecimento de di-hidro-Et-J. Após 16 horas, a análise por LC (de-
5 tecção em UV, 254 nm) não indicou resto de E-J e di-hidro-Et-J em 70,9% de área. A mistura da reação foi inertizada e aliviada cinco vezes pela pressurização até 41,4 kPa (6 psi) com N₂. A mistura escura foi filtrada através de um funil de vidro sinterizado fundido médio que foi pré-carregado com 5,1 g da celulose. A filtração foi lenta, e levou 10 minutos para ser finalizada. O
10 filtro foi enxaguado 2x com 10 mL de IPA. A solução escura foi transferida para um recipiente de 2L, e 402 g (2x em peso de IPA) de água foram adicionados gota a gota durante 4 h entre 54° a 57°C com agitação. A mistura oleosa turva, de duas fases, foi esfriada lentamente a 25°C por mais de 12 h, e agitada neste ponto por 30 h. Algum material viscoso, escuro tinha se for-
15 mado nas laterais do reator, e foi removido para a mistura agitada. Os sólidos foram filtrados para fornecer um sólido pegajoso parecido com um açúcar escuro. Os sólidos foram lavados uma vez com água/IPA 2:1, duas vezes com água, e secos em aspirador por 0,5 h para fornecer 94,2 g de um sólido duro, pegajoso. Os sólidos foram secos ao ar em uma capela por dois
20 dias para fornecer 77,0 g de sólido, e, além disso, seco em um forno a vácuo a 40°C forneceu 76,7 g de um pó cinza leve, ponto de fusão 128° a 132°C, perda de 23% na secagem. Análise por LC usando hexanofenona como um padrão interno indicou 91,0% em peso de espinetorama, para um rendimento total de 93% a partir de Et-J/L.

25 Exemplo 3

Hidrogenação da Solução de Et-J/L por Paládio a Espinetorama Usando IPA

Uma garrafa Parr de parede espessa de 2L foi carregada com 281 g (0,1 mol, 26,5% em peso em i-PrOH (IPA)) de Et-J/L seguido por 10,3 g de água (5% em peso de IPA). À solução foram adicionados 8,84 g de
30 Pd/C (1,85 mmol, 53,8% em peso de H₂O) e agitação magnética foi iniciada. A garrafa foi conectada a uma estrutura de hidrogenação, e pressurizada até 41,4 kPa (6 psi) com N₂. A pressão foi aliviada, e este procedimento foi repe-

tido quatro vezes. Finalmente, a garrafa foi pressurizada a 103,4 kPa (15 psi) com H₂, aliviada, e repressurizada a 103,4 kPa (15 psi) com H₂. A mistura preta foi misturada a 103,4 kPa (15 psi) H₂, e a reação pode ser controlada através da análise por LC (coluna ACE-Ph, 40°C, 55:45 CH₃CN/formiato de amônio 0,5% em peso), observando o desaparecimento de Et-J e o aparecimento de di-hidro-Et-J. Após 38 horas, a análise por LC (detecção em UV, 254 nm) indicou Et-J em 2,0% de área e di-hidro-Et-J em 62,9% de área. Análise por LC usando ELSD indicou Et-J em 0,7% de área, di-hidro-Et-J em 70,6% de área, e tetra-hidro-Et-J em 1,9% de área. A mistura da reação foi inertizada e aliviada cinco vezes pressurizando até 41,4 kPa (6 psi) com N₂. A mistura escura foi filtrada através de um funil de vidro sinterizado fundido médio que tinha sido pré-carregado com 15 g de celulose. A filtração foi muito lenta, e levou 25 minutos para ser finalizada. Purificados escuros foram coletados na superfície do vidro. O filtro foi enxaguado 2x com 10 mL de IPA. A solução amarela foi transferida para um recipiente de 2L, e 410 g (2x em peso IPA) de água foram adicionados gota a gota durante 4 h a 25°C com agitação. Sólidos brancos se formaram após 300 mL de água terem sido adicionados. A mistura foi agitada em 25°C por 20 h (os experimentos posteriores indicaram que este período de digestão não foi necessário, e o tempo foi encurtado para 4 h). Os sólidos foram filtrados e lavados 2x com água/IPA 2:1 e secos em aspirador por 0,5 h para fornecer 84,7 g de um sólido branco. Os sólidos foram secos ao ar durante a noite para fornecer 62,3 g do sólido branco. A secagem final em um forno a vácuo a 40°C forneceu 60,4 g de um sólido branco, pulverizado, perda de 28,7% na secagem. Análise por LC usando ftalato de dietila como um padrão interno indicou 90,9% em peso de espinetorama, para um rendimento total de 73% de E-J/L.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para produção de espinetorama **caracterizado pelo** fato de compreende:

- hidrogenar uma mistura compreendendo 50 a 90% em peso de 3'-0-etil espinosina J e 50 a 10% em peso de 3'-0-etil espinosina L, em um solvente orgânico miscível em água, em que o solvente é selecionado a partir de dimetoxietano, 2-propanol, e misturas dos mesmos, com gás hidrogênio a uma pressão entre 13,8 e 20684,3 kPa manométrico (2 e 3000 psig), na presença de um catalisador selecionado a partir de Rh/Al₂O₃, Rh/C, Pd/C, Pd/Al₂O₃, Pd/CaCO₃ e misturas dos mesmos, em que o dito catalisador é capaz de reduzir seletivamente a ligação dupla 5,6 da 3'-0-etil espinosina J, até a 3'-0-etil espinosina J ser convertida a 3'-0-etil-5,6-dihidro-espinosina J.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de o solvente é álcool isopropílico.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de o catalisador é 5% de Rh/Al₂O₃ ou 5% de Pd/C.