REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0317454-9

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, 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 0317454-9

(22) Data do Depósito: 09/12/2003

(43) Data da Publicação do Pedido: 08/07/2004

(51) Classificação Internacional: C07C 253/08; C07C 255/39; A01N 53/00; A01N 53/02; A01N 53/06; A01N 53/08.

(30) Prioridade Unionista: GB 02 29803.2 de 20/12/2002.

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

(73) Titular: SYNGENTA LIMITED, Companhia Britânica. Endereço: Syngenta, European Regional Centre, Priestley Road, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7YH, REINO UNIDO(GB), Britânica

(72) Inventor: STEPHEN MARTIN BROWN; BRIAN DAVID GOTT.

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 02/01/2019, observadas as condições legais

Expedida em: 02/01/2019

Assinado digitalmente por:
Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

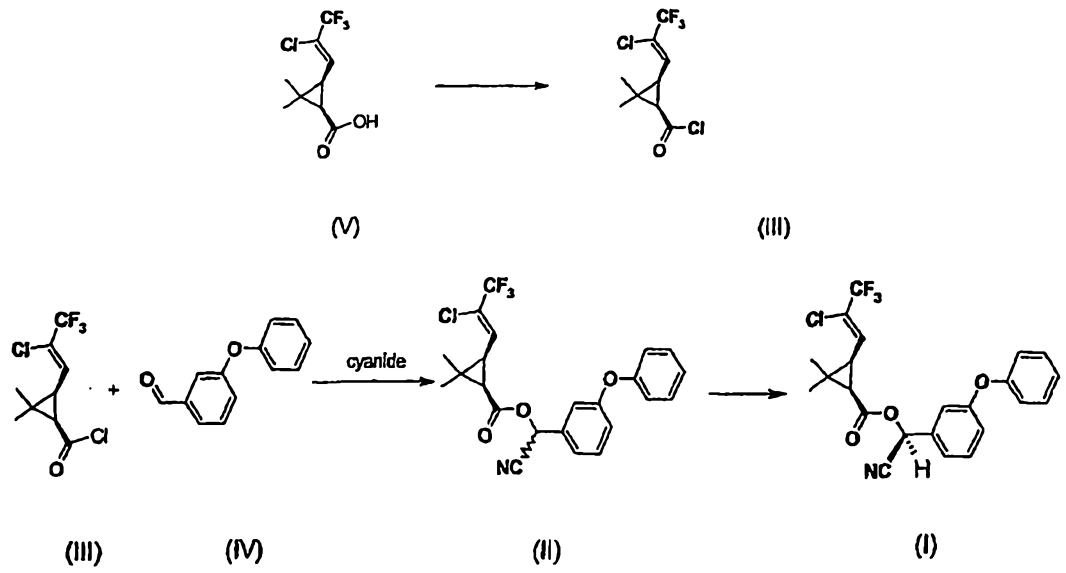
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE GAMA-CIALOTRINA".**

[001] A presente invenção refere-se a um processo para fabricar ésteres de ácidos ciclopropano-carboxílicos inseticidas. Mais particularmente, a invenção refere-se a um processo para fabricar gama-cialotrina [(Z)-(1R,3R)-3-(2-cloro-3,3,3-triflúor-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropano-carboxilato de (S)-α-ciano-3-fenóxi-benzila].

[002] É de pleno conhecimento que a atividade inseticida de piretróides tais como os ésteres de ácidos ciclopropano-carboxílicos, como por exemplo, a cialotrina, é muito afetada por sua estereoquímica. Descreve-se em Bentley *et al., Pestic. Sci.* 11(2):156-64 (1980), que o (Z)-(1R,3R)-3-(2-cloro-3,3,3-triflúor-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropano-carboxilato de (S)-α-ciano-3-fenóxi-benzila é o isômero mais ativo da cialotrina.

[003] Os processos conhecidos para fabricar gama-cialotrina, tais como aqueles delineados nos documentos n^{os} GB2000764 e EP132392, envolvem a esterificação do ácido 1R cis-Z 3-(2-cloro-3,3,3-triflúor-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropano-carboxílico com uma cianidrina opticamente ativa. Entretanto, em uma escala industrial, é preferível encontrar métodos alternativos para fabricar o produto final, os quais evitem o uso da cianidrina muito dispendiosa.

[004] Fornece-se, portanto, um processo para a preparação de gama-cialotrina, compreendendo: (a) clorar o ácido 1R cis-Z 3-(2-cloro-3,3,3-triflúor-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropano-carboxílico (V), para dar o cloreto do ácido 1R cis-Z 3-(2-cloro-3,3,3-triflúor-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropano-carboxílico (III); (b) esterificar o cloreto do ácido 1R cis-Z 3-(2-cloro-3,3,3-triflúor-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropano-carboxílico (III) com 3-fenóxi-benzaldeído (IV) na presença de uma fonte de cianeto, para formar uma mistura diastereoisomérica de isômeros de 1R cialotrina (II); e (c) epimerizar a mistura diastereoisomérica (II) sob condições nas quais o diastereoisômero menos solúvel (I) cristalize da solução.



[005] O ácido 1R cis-Z 3-(2-cloro-3,3,3-triflúor-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropano-carboxílico (V) é um composto conhecido e sua preparação está descrita, por exemplo, na patente nº US 4.683.089, e nos documentos nºs WO 02/06202, WO 97/03941 e WO 99/42432,

[006] A etapa (a) é realizada por técnicas padronizadas, como em "March 4th Edition - p437-38". Os agentes cloradores preferidos são cloreto de tionila, fosgênio ou oxicloreto de fósforo.

[007] Prefere-se que os solventes usados no processo sejam hidrocarbonetos tais como tolueno, hexano, heptano ou flúor-benzeno.

[008] As temperaturas preferidas para o processo são entre a temperatura ambiente e 100 °C, ou o pinto de ebulição do solvente.

[009] De preferência, o ácido (V) tem uma pureza enantiomérica maior do que 80% do enantiômero (1R,3R), e mais preferivelmente, maior do que 90% do enantiômero (1R,3R).

[010] A etapa (b) é realizada na presença de uma fonte de cianeto. As fontes de cianeto apropriadas são cianetos de metais alcalinos ou alcalino-terrosos, mas de preferência um cianeto de metal alcalino, e mais preferivelmente, cianeto de sódio.

[011] A reação pode ser conduzida em um solvente ou em uma mistura de um solvente imiscível em água e uma solução aquosa da fonte de cianeto, ou na ausência de um solvente. Os solventes apropriados são sol-

ventes hidrocarbonetos alifáticos ou aromáticos. Os exemplos de hidrocarbonetos aromáticos são tolueno, o-xileno, xilenos mistos ou halo-benzenos, como por exemplo, flúor-benzeno. Os hidrocarbonetos alifáticos são, por exemplo, hexano, iso-hexano, heptano, octano ou misturas de hidrocarbonetos conhecidos comumente como éteres de petróleo. Os solventes preferidos são hexano, isohexano, heptano ou octano.

[012] O cloreto do ácido (III) e o 3-fenóxi-benzaldeído (IV) podem ser adicionados seqüencialmente ou simultaneamente à fonte de cianeto, na presença do solvente ou da mistura de solventes, opcionalmente na presença de uma base orgânica ou um sal de -ônio.

[013] Alternativamente, a fonte de cianeto pode ser adicionada a uma mistura do cloreto de ácido (III) e 3-fenóxi-benzaldeído, na presença de um solvente, opcionalmente na presença de água, se caso um solvente imiscível em água seja usado, opcionalmente na presença de uma base orgânica ou sal de -ônio.

[014] Adequadamente, a fonte de cianeto é usada em excesso, de preferência 1,0 e 2,0 equivalentes molares sobre o cloreto de ácido, e mais preferivelmente, 1 a 1,5 equivalente.

[015] O aldeído (IV) é usado em quantidades substancialmente estequiométricas, mas pode ser usado em um ligeiro excesso de até 0,10 equivalente sobre o cloreto de ácido.

[016] A base orgânica é, de preferência, uma amina terciária, tal como trietil-amina, triisopropil-amina, ou uma diamina terciária, tal como tetrametil-etileno-diamina, 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano ou 1,4-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno. A base pode ser usada em quantidades subestequiométricas, de preferência 0 a 50 mol% sobre o cloreto de ácido, e mais preferivelmente 1 a 10 mol%. O sal de -ônio pode ser um sal de amônio quaternário, tal como o brometo de tetra-n-butil-amônio, ou um sal de fosfônio ou um sal de sufônio ou sal de sulfoxônio, e é usado em proporções similares àquelas da base orgânica.

[017] A reação pode ser conduzida em uma temperatura entre -10 °C e o ponto de ebulição do sistema de solventes, de preferência entre 0 °C e

60 °C, e mais preferivelmente, entre 0 °C e 20 °C.

[018] O composto da fórmula (II) pode ser isolado e purificado, ou usado diretamente na etapa (c) sem isolar ou purificar.

[019] O composto da fórmula (II) é uma mistura de (Z)-(1R,3R)-3-(2-cloro-3,3,3-triflúor-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropano-carboxilato de (S)-α-ciano-3-fenóxi-benzila e (Z)-(1R,3R)-3-(2-cloro-3,3,3-triflúor-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropano-carboxilato de (R)-α-ciano-3-fenóxi-benzila, e é inusitado, e assim sendo, constitui um outro aspecto da invenção.

[020] O composto (IV), 3-fenóxi-benzaldeído, é um composto disponível no mercado.

[021] A etapa (c) pode ser realizada também em um solvente e uma fonte de cianeto. O solvente e a fonte de cianeto são, de preferência, aqueles usados na etapa (b), embora o cianeto precise estar presente apenas em quantidades catalíticas, tipicamente 1 a 10 mol%. A base orgânica opcionalmente presente na etapa (b) pode também estar opcionalmente presente. A etapa (c) pode ser realizada na presença de uma semente de gama-cialotrina, onde a semente está presente em uma quantidade entre 1% e 90% da quantidade da cialotrina 1R que entra na etapa (c). A semente é, de preferência, dispersada no solvente antes de resfriar no início da etapa (c), ou pode ser a massa de cristalização retida de uma etapa de execução anterior(c).

[022] A reação é realizada em uma temperatura entre -20 °C e 50 °C, de preferência -20 °C a 30 °C, e mais preferivelmente, entre -10 °C e 10 °C. Completada a reação, a pasta fluida pode ser filtrada para recuperar a gama-cialotrina, de preferência tendo adicionado primeiro um ácido para deter a reação de epimerização. O ácido pode ser um ácido mineral, tal como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, ou um ácido orgânico, tal como ácido fórmico ou ácido acético, e é usado em quantidades pelo menos estequiométricas sobre as bases totais presentes no sistema, isto é, a base orgânica mais qualquer fonte residual de cianeto, e de preferência, em quantidades iguais ao dobro da quantidade estequiométrica. A gama-cialotrina sólida pode ser lavada e secada por métodos convencionais. Alternativamente, a pasta flui-

da de gama-cialotrina na mistura reativa, após a adição de ácido, pode ser aquecida para dissolver o produto, lavar com água para remover os catalisadores e sais, e a fase aquosa pode ser removida por separação. Como pode ser avaliado pelos versados nessas técnicas, o pH de quaisquer lavagens com água pode ser ajustado para facilitar a remoção de catalisadores ácidos ou básicos ou espécies de subprodutos adicionadas ou formadas durante o processo. A gama-cialotrina pode ser então recuperada a partir da camada de solvente, por exemplo, por resfriamento, cristalização e filtração, ou por evaporação do solvente.

[023] Surpreendentemente, a Requerente descobriu também que é possível produzir a gama-cialotrina em um processo no qual as etapas (b) e (c) podem ser combinadas (em um processo de vaso único), isto é, um processo para a preparação de gama-cialotrina no qual o cloreto do ácido 1R cis-Z 3-(2-cloro-3,3,3-triflúor-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropano-carboxílico (III) é reagido com 3-fenóxi-benzaldeído (IV) e uma fonte de cianeto, para dar a gama-cialotrina (I).

[024] A reação é realizada em uma única etapa e não requer o isolamento da mistura de diastereoisômeros (II) formada na esterificação inicial. Esta modalidade tem a vantagem de reduzir a recuperação do solvente a o descarte do rejeito, possibilitar uma produtividade mais alta com menos equipamentos e reduzir a formação de impurezas devido ao fato de evitar solventes reativos e tempos de elaboração reduzidos.

[025] Prefere-se realizar a reação em um solvente.

[026] No processo combinado, uma vez completada a esterificação, conforme deduzido por análise, é vantajoso remover qualquer fase líquida, depois de ajustar o pH para um valor entre pH 9 e pH 13, aquecendo a mistura da reação até 20-60 °C e separar, antes que ocorram quantidades substanciais de epimerização e cristalização de gama-cialotrina. O pH pode ser ajustado com a adição de uma base inorgânica, tal como hidróxido de sódio ou carbonato de sódio. A mistura reativa pode ser então resfriada até a temperatura de epimerização e cristalização até completar o processo. Opcionalmente, a base orgânica, ou um sal de -ônio e uma fonte adicional de cia-

neto podem ser adicionadas depois da esterificação, ajuste do pH e separação, porém antes que ocorram quantidades substanciais de epimerização e cristalização de gama-cialotrina. Nesta situação, o cianeto precisa ser adicionado apenas em quantidades catalíticas, tipicamente entre 1 e 10 mol%.

[027] Os exemplos que se seguem ilustram a invenção.

[028] Os produtos foram analisados por cromatografia gasosa, usando um cromatógrafo a gás Agilent com uma coluna Chrompack CP Sil 5 CB (50 metros, diâmetro interno de 0,32 mm e espessura de película de 0,1 μm) com hélio como veículo, injeção dividida a 0,103 MPa (15 psi). A temperatura de injeção é 300 °C, detector a 325 °C e uma composição de gases detectores de hidrogênio a 30 mL/min, ar 350 mL/min e hélio a 30 mL/min. O perfil da temperatura do forno foi: temperatura inicial de 50 °C, tempo inicial de 6 min, depois uma taxa de aquecimento de 10 °C por minuto até 120 °C e manter por 3 min, e depois subir até 240 °C a 25 °C/min. Manter por 8 min, depois subir até 300 °C a 50 °C/min e manter por 6 min, para desligar a coluna.

[029] Usando estas condições, os seguintes tempos de retenção foram observados:

(Z)-(1R,3R)-3-(2-cloro-3,3,3-triflúor-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropano-carboxilato de (S)-α-ciano-3-fenóxi-benzila (gama-cialotrina) - 27,4 min

(Z)-(1R,3R)-3-(2-cloro-3,3,3-triflúor-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropano-carboxilato de (R)-α-ciano-3-fenóxi-benzila - 27,0 min

EXEMPLO 1

Preparação de Cloreto do Ácido 1R cis-Z 3-(2-cloro-3,3,3-triflúor-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropano-carboxílico

[030] Um vaso de reação dividido, encamisado, limpo, de 1 litro, equipado com agitador, termômetro, condensador, colchão de nitrogênio e ventilação para um sistema depurador, foi carregado com tolueno (450 mL) e agitado enquanto se adicionava o ácido 1R cis-Z 3-(2-cloro-3,3,3-triflúor-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropano-carboxílico (89,4 g, 0,369 mol), e em seguida, trietil-amina (0,21 g, 2,1 mmoles). A mistura da reação foi então aque-

cida até 45 °C, usando uma circulação de óleo na camisa, e então carregou-se cloreto de tionila (62,0 g, 0,52 mol) em 105 min, mantendo a temperatura. A massa reativa foi então agitada por 5 h a 45 °C e depois testada por GLC quanto ao término da reação, indicando um teor de 2% de ácido residual. Uma adição adicional de cloreto de tionila (4,4 g, 37 mmoles) foi então feita e a massa reativa foi deixada resfriar sob agitação durante a noite inteira. No dia seguinte, o cloreto de tionila residual, e os gases dióxido de enxofre e cloreto de hidrogênio dissolvidos, foram removidos por destilação de cerca de 320 mL de tolueno sob vácuo. As análises por GC, GCMS e NMR do produto foram consistentes com a estrutura do cloreto de ácido (IIIa). Rendimento, 175 g de uma solução a 54% do cloreto de ácido em tolueno, ~97% do teórico, α_D = +46° (c = 0,012, DCM).

EXEMPLO 2

Preparação de (1R)-cialotrina (II)

[031] Um frasco de reação de 2 litros com gargalo dividido, sem chicanas, encamisado, foi equipado com um agitador suspenso (turbina), termômetro, condensador, duas bombas de seringa, e ventilado até um depurador com soda cáustica e hipoclorito. O reator foi carreado com cianeto de sódio (29,4 g, 0,59 mol) em água (101 mL), e a reação foi agitada (100 rpm) por 10 min, para assegurar dissolução completa do cianeto. Adicionou-se hexano (79 mL) ao reator, e depois a massa reativa foi resfriada até 10 °C, e a velocidade da agitação foi ajustada para 235 rpm. Adicionou-se simultaneamente ao reator, em 3 horas, o cloreto do ácido 1R cis-Z 3-(2-cloro-3,3,3-triflúor-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropano-carboxílico (133,2 g, 0,50 mol) e 3-fenóxi-benzaldeído (99 g, 0,50 mol). Uma vez completada a adição, a reação foi agitada por mais 17 h a 10 °C. A análise por GC indicou a presença de 3-fenóxi-benzaldeído não reagido, e por isso, efetuou-se um carregamento adicional do cloreto do ácido 1R cis-Z 3-(2-cloro-3,3,3-triflúor-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropano-carboxílico (3,6 g, 0,014 mol), e a reação foi agitada por mais 2 h. A massa reativa foi diluída com hexano (156 mL), e a camada aquosa foi deixada decantar antes da separação. O cianeto residual na fase orgânica foi destruído com solução de hipoclorito de sódio até uma indicação

positiva em papel de amido/iodeto. A indicação positiva quanto ao hipoclorito foi removida com bissulfito de sódio e a fase aquosa foi novamente decantada e separada. O produto oleoso pesou 228 g, dando um rendimento de 97,8%. A composição do produto foi de 45,5% do diastereoisômero 1R cis-Z-α-S e 45,9% do diastereoisômero 1R cis-Z-α-R.

GCMS (ambos diastereoisômeros); 449 (M^+), 349, 225, 208, 197, 181, 141

$[\alpha]_D^{20}$: +29,8º (c = 0,0104, DCM)

EXEMPLO 3

Preparação de Gama-cialotrina

[032] Um frasco de reação de 600 mL a vácuo com gargalo dividido, sem aletas, encamisado, foi equipado com um agitador de lâmina dupla. Carregou-se no reator, que já continha uma pasta fluida de massa de epimerização como semente, obtida em um experimento anterior, e por isso já ~2/3 cheio, a (1R)-cialotrina (II) (166,3 g) em uma mistura de isopropanol (99,9 g), água (3,09 g) e diisopropil-amina (5,22 g). A massa reativa foi agitada a 100 rpm e -5 ºC por 65 h, antes de remover 251 g massa reativa e transferi-la para um vaso de reação de 1 litro com gargalo dividido, em banho de gelo/água. O vaso de reação de 1 litro foi carregado com hexano (60 mL) e ácido sulfúrico (47 mL de uma solução a 50% em peso), e a pasta espessa resultante foi agitada por 0,5 h antes de diluir com hexano (350 mL) e água (350 mL). A mistura foi aquecida até 55 ºC por 30 min, e depois transferida para um funil separador, e a fase aquosa inferior foi removida por separação. A solução em hexano foi concentrada sob pressão reduzida, para dar o produto desejado como um óleo castanho-avermelhado viscoso que solidificou após descansar, para dar um sólido esbranquiçado. O produto pesou 151,2 g, dando um rendimento estimado de 97%, como gama-cialotrina e uma razão de diastereoisômeros de 95:5.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): 1,20 (s, 3H, ciclopropano C<u>H</u>$_3$), 1,30 (s, 3H, ciclopropano C<u>H</u>$_3$), 2,00 (d, 1H, C<u>H</u>CO_2), 2,25 (t, 1H, C<u>H</u>CH=CClCF_3), 6,35 (s, 1H, C<u>H</u>CN), 6,80 (d, 1H, C<u>H</u>=CClCF_3), 7,00 - 7,50 (m, 9H, ArH).

GCMS: 449 (M^+), 349, 225, 208, 197, 181, 141.

$[\alpha]_D^{20}$: +36,6º (c = 0,0075, DCM)

EXEMPLO 4

Processo em Etapa Única para Gama-cialotrina

[033] Um reator de 5 litros com chicanas, equipado com turbina, agitador e termômetro, foi carregado com cianeto de sódio (253 g) e água (599 mL). O conteúdo do reator foi agitado suavemente para dissolver os cristais de cianeto, e adicionou-se hexano (460 mL). O conteúdo do reator foi então resfriado até +6 ºC aplicando um refrigerante na camisa, e adicionou-se 3-fenóxi-benzaldeído (544 g) e cloreto do ácido 1R cis-Z 3-(2-cloro-3,3,3-triflúor-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropano-carboxílico (736 g) à massa da reação em um período de 8 h. A emulsão resultante foi então agitada de um dia para o outro, para completar a reação. O sólido que tinha se formado no frasco da reação foi raspado com uma espátula e a agitação foi aumentada para misturar os sólidos no frasco. Foi produzida uma pasta espessa. Uma amostra pequena (~4 mL) da pasta fluida foi filtrada e a pasta que recebeu uma lavagem de indicador de hexano foi então secada por sucção. O sólido (0,7884 g) produzido era um material cristalino branco fino. A análise do sólido por GC indicou que ele era gama-cialotrina com uma razão de 1R alfa-S para 1R alfa-R de 86:14 (rendimento aproximado de 33%). A mistura da reação foi então diluída com hexano (950 mL) e a temperatura do reator foi aumentada para +8 ºC na camisa do reator, a massa reativa sendo uma pasta fluida bem pouco viscosa. No dia seguinte, removeu-se uma amostra de 4 mL da massa reativa e lavou-se com hexano, como anteriormente. O sólido branco resultante foi lavado com um pouco de hexano e secado por sucção. A análise por GC indicou que o material tinha uma razão de 1R alfa-S para 1R alfa-R de 94:6. Obteve-se um total de 0,5352 g de uma pasta através desta segunda filtração, que foi equalizada para um rendimento de aproximadamente 32% de gama-cialotrina (ponto de fusão 55-58 ºC).

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de gama-cialotrina caracterizado por compreender:

(a) clorar o ácido 1R cis-Z 3-(2-cloro-3,3,3-triflúor-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropano-carboxílico (V), para fornecer o cloreto do ácido 1R cis-Z 3-(2-cloro-3,3,3-triflúor-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropano-carboxílico (III);

(b) esterificar o cloreto do ácido 1R cis-Z 3-(2-cloro-3,3,3-triflúor-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropano-carboxílico (III) com 3-fenóxi-benzaldeído (IV) na presença de uma fonte de cianeto, usado em excesso entre 1,0 e 1,5 equivalentes molares no cloreto de ácido, para formar uma mistura diastereoisomérica de isômeros de 1R cialotrina (II); e

(c) epimerizar a mistura diastereoisomérica (II) sob condições nas quais o diastereoisômero menos solúvel (I) cristalize da solução,

em que as etapas (b) e (c) são combinadas em um processo de uma etapa realizado em um solvente ou em uma mistura de um solvente imiscível em água e uma solução aquosa da fonte de cianeto, em que o solvente é hexano, iso-hexano, heptano ou octano, e em que a temperatura das etapas combinadas b) e c) é de -10°C a 10°C.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a fonte de cianeto é um cianeto de metal alcalino, especialmente cianeto de sódio.