



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

**(11) BR 112016014052-4 B1**



**(22) Data do Depósito:** 19/11/2014

**(45) Data de Concessão:** 27/07/2021

**(54) Título:** MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DE UM ÉSTER DE ISOHEXÍDEO E MÉTODO DE FABRICAÇÃO DE UM POLIÉSTER

**(51) Int.Cl.:** C07D 493/04.

**(30) Prioridade Unionista:** 18/12/2013 US 61/917,390; 20/12/2013 US 61/918,810.

**(73) Titular(es):** ARCHER DANIELS MIDLAND COMPANY.

**(72) Inventor(es):** KENNETH STENSRUD; ERIK HAGBERG; ERIN ROCKAFELLOW.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2014066301 de 19/11/2014

**(87) Publicação PCT:** WO 2015/094548 de 25/06/2015

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 16/06/2016

**(57) Resumo:** MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DE UM ÉSTER DE ISOHEXÍDEO, MISTURA DE PRODUTOS DE ÉSTER CONTENDO UM ÉSTER DE ISOHEXÍDEO E UM ÁCIDO DE BRØNSTED REDUTOR, E, MÉTODO DE FABRICAÇÃO DE UM POLIÉSTER São descritos um método para preparação de ésteres a partir de compostos de isohexídeo, e um meio pelo qual a formação de corpos coloridos que podem ser preparados in situ durante a esterificação de compostos de isohexídeo é prevenida ou as suas quantidades são minimizadas na mistura de produtos resultante.

MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DE UM ÉSTER DE  
ISOHEXÍDEO E MÉTODO DE FABRICAÇÃO DE UM POLIÉSTER

BENEFÍCIO DE PRIORIDADE

[001] O presente pedido reivindica o benefício de prioridade em relação ao Pedido Provisório dos E.U.A No.: 61/917,390, depositado a 18 de dezembro, 2013, e 61/918,810, depositado 20 de dezembro, 2013, os conteúdos dos quais são incorporados aqui por referência.

ÁREA DA INVENÇÃO

[002] A presente divulgação se relaciona com certos materiais bifuncionais cíclicos que são úteis como monômeros na síntese de polímeros, bem como plastificantes, tensioativos e compostos químicos intermédios. Em particular, a presente invenção diz respeito a ésteres de 1,4:3,6-dianidrohexitóis e métodos para sua preparação.

ANTECEDENTES

[003] Tradicionalmente, os polímeros e químicos para consumo têm sido preparados a partir de matéria-prima derivada de petróleo. À medida que os fornecimentos de petróleo se têm tornado crescentemente custosos e difíceis de aceder têm aumentado o interesse e investigação para desenvolver materiais alternativos renováveis ou "verdes" a partir de fontes biologicamente derivadas para químicos que servirão como alternativas comercialmente aceitáveis para contrapartidas derivadas de ou baseadas em petróleo, convencionais, ou para produção dos mesmos materiais como produzidos a partir de fontes não renováveis, fósseis.

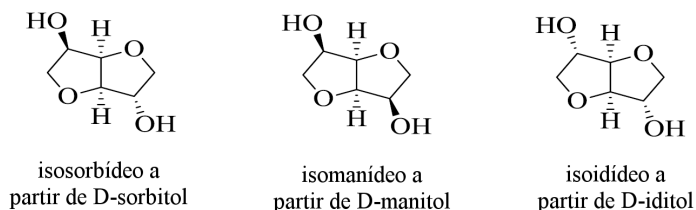
[004] Um dos tipos mais abundantes de matéria-prima alternativa biologicamente derivada ou renovável para tais materiais é os carboidratos. Os carboidratos, no entanto, são geralmente inapropriados para os processos industriais com temperatura elevada correntes. Em comparação com matérias-primas alifáticas ou aromáticas hidrofóbicas, baseadas em petróleo com um baixo grau de funcionalização, os carboidratos tais como açúcares são materiais hidrofílicos multifuncionalizados, complexos. Como consequência, os investigadores têm procurado produzir químicos biologicamente baseados que podem ser derivados de carboidratos, mas que são menos altamente funcionalizados, incluindo compostos bifuncionais mais estáveis, tais como ácido 2,5-furandicarboxílico (FDCA), ácido levulínico, e 1,4:3,6-dianidrohexitóis.

[005] Os 1,4:3,6-dianidrohexitóis (também referidos aqui como isohexídeos) são derivados de recursos renováveis a partir de polissacarídeos baseados em cereais. Os isohexídeos incorporam uma classe de furanodióis bicíclicos que derivam dos álcoois de açúcar reduzidos correspondentes, por exemplo, dependendo da quiralidade, D-sorbitol, D-manitol, e D-iditol são desidratados e ciclizados em A) isosorbídeo, B) isomanídeo, e C) isoidídeo, respectivamente, as estruturas dos quais estão ilustradas no Esquema A.

Esquema A:

A

B C



[006] Estas entidades moleculares têm recebido interesse considerável e são reconhecidos como moldes químicos orgânicos, valiosos para uma variedade de razões. Alguns atributos vantajosos incluem facilidade relativa de sua preparação e purificação, a economia inerente das matérias-primas genitoras usadas, devido não só às suas origens de biomassa renováveis, que origina grande potencial como substitutos para petroquímicos não renováveis, mas talvez o significativamente as bifuncionalidades quirais intrínsecas que permitem uma expansão virtualmente ilimitada de derivados a serem desenhados e sintetizados.

[007] Os isohexídeos são compostos por dois anéis de tetraidrofurano fundidos em *cis*, quase planares e em forma de V com um ângulo de 120° entre os anéis. Os grupos hidroxila estão situados nos carbonos 2 e 5 e posicionados dentro ou fora da molécula em forma de V. São designados, respectivamente, como *endo* ou *exo*. O isoidídeo tem dois grupos hidroxila *exo*, enquanto os grupos hidroxila são ambos *endo* em isomanídeo, e um grupo hidroxila *exo* e um *endo* em isosorbídeo. A presença dos substituintes *exo* aumenta a estabilidade do ciclo ao qual estão anexados. Igualmente, os grupos *exo* e *endo* exibem diferentes reatividades uma vez que são mais ou menos acessíveis dependendo dos requisitos estéricos da reação de derivatização.

[008] À medida que o interesse em químicos derivados de recursos naturais aumenta, as aplicações

industriais potenciais têm gerado interesse na produção e uso de isohexídeos. Por exemplo, na área de materiais poliméricos, as aplicações industriais têm incluído o uso destes dióis para sintetizar ou modificar policondensados. As suas características atrativas como monômeros estão ligadas à sua rigidez, quiralidade, não toxicidade, e ao fato de não serem derivados de petróleo. Por estas razões é possível a síntese de polímeros com elevada temperatura de transição vítrea com boa resistência termomecânica e/ou com propriedades óticas especiais. Igualmente, o caráter inócuo das moléculas abre a possibilidade de aplicações em empacotamento ou dispositivos médicos. Por exemplo, a produção de isosorbídeo a uma escala industrial com uma pureza satisfazendo os requisitos para fabricantes de polímeros poderia ser a base para o isosorbídeo emergir como um composto importante para aplicações de polímeros industriais. (Ver, p.ex., F. Fenouillot et al., "Polymers From Renewable 1,4:3,6-Dianhydrohexitols (Isosorbide, Isommanide and Isoidide): A Review," PROGRESS IN POLYMER SCIENCE, vol. 35, pp. 578-622 (2010); ou X. Feng et al., "Sugar-based Chemicals for Environmentally sustainable Applications," CONTEMPORARY SCIENCE OF POLYMERIC MATERIALS, Am. Chem. Society, Dec. 2010; ou plastificantes baseados em isosorbídeo, p.ex., Patente dos E.U.A. No. 6,395,810, os conteúdos de cada um são incorporados aqui por referência.)

[009] Uma das desvantagens comuns com o uso de isohexídeos para fabricar derivados de éster é a tendência das reações de síntese de gerarem corpos coloridos como um produto secundário ou como uma degradação de compostos de produtos secundários derivados da reação dos isohexídeos.

Tipicamente, os corpos coloridos são formados a temperaturas elevadas, na presença de oxigênio. Dado que os ésteres manifestam uma multitude de utilidades como plastificantes, dispersantes, lubrificantes, agentes aromatizantes, solventes etc., e que os ésteres de isohexídeo são comumente usados como plastificantes e polímeros, e suas variantes, estão sendo agressivamente sintetizados e estudados quanto ao desempenho intensificado em estas áreas *vis a vis* materiais correntes é desejável melhor processo para sintetizar produto de maior pureza com menos corpos coloridos. Uma forma de reduzir a formação de corpos coloridos seria ajudar os fabricantes a produzirem um produto final com melhor qualidade e mais puro.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0010] A presente divulgação se relaciona, em parte, com um método para preparação de ésteres a partir de éster de isohexídeo. Geralmente, o método envolve reação de um isohexídeo e um ácido orgânico, na presença de um catalisador de ácido de Brønsted redutor a uma temperatura até cerca de 250 °C, durante um tempo suficiente para produzir o éster de isohexídeo enquanto se limita a formação de corpos coloridos em uma mistura de produtos até um valor APHA de menos do que 230. O método inclui adicionalmente redução de corpos coloridos incumbentes ou compostos precursores geradores de cor em uma preparação do isohexídeo ou ácido orgânico antes da reação com o ácido de Brønsted redutor.

[0011] Características e vantagens adicionais do presente processo de purificação serão divulgadas na seguinte descrição detalhada. É entendido que tanto o sumário acima

mencionado como a seguinte descrição detalhada e exemplos são meramente representativos da invenção, e se destinam a proporcionar uma visão global para entendimento da invenção como reivindicada.

#### BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0012] A FIG. 1 ilustra uma síntese exemplar de ésteres de isosorbídeo de acordo com uma forma de realização do presente método.

[0013] A FIG. 2 mostra um cromatograma de resultados obtidos a partir de análise quantitativa conduzida por cromatografia gasosa (GC) de isômeros sintetizados de acordo com uma forma de realização da presente invenção.

[0014] A FIG. 3 é um gráfico mostrando a relação entre a percentagem de carga de catalisador de ácido fosfônico ( $\text{H}_3\text{PO}_3$ ) e seu impacto nos valores APHA e percentagem de conversão de isosorbídeo quando reagido a 175 °C, 7 horas.

[0015] A FIG. 4 mostra uma série de fotos do respectivo grau de atenuação da cor em misturas de produtos de éster de isohexídeo que foram reagidas com catalisador de  $\text{H}_3\text{PO}_3$  (175 °C, 7 h.), em comparação com solução de estoque de ácido 2-etil-hexanoico (2EH).

[0016] A FIG. 5 mostra fotos de atenuação da cor APHA em misturas de produtos de isohexídeo preparadas a partir de uma solução pré-distilada de 2EH (PHA 6) usando cargas de catalisador de ácido fosfônico de 1 % por peso e 5 % por peso, respectivamente a 205 °C, 7 horas.

[0017] A FIG. 6 é fotos dos resultados de um teste de estresse térmico a elevada temperatura para cerca de

10 g. de mistura de produtos de isosorbídeo, que foi sujeita a 200 °C durante 1 hora ao ar.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

SEÇÃO I. - DESCRIÇÃO

[0018] Como compostos derivados de biomassa que originam grande potencial como substitutos para petroquímicos não renováveis, os 1,4:3,6-dianidrohexitóis são uma classe de furanodióis bicíclicos que são valorizados como entidades moleculares renováveis. (Por conveniência, os 1,4:3,6-dianidrohexitóis serão referidos como "isohexídeos" na Descrição doravante.) Como referido acima, os isohexídeos são boas plataformas químicas que têm recebido recentemente interesse devido às suas bifuncionalidades quirais intrínsecas, que podem permitir uma expansão significativa tanto de compostos derivados existentes como de novos que podem ser sintetizados.

[0019] Os materiais de início de isohexídeos podem ser obtidos por métodos conhecidos de fabricação de, respectivamente, isosorbídeo, isomanídeo, ou isoidídeo. O isosorbídeo e o isomanídeo podem ser derivados da desidratação dos álcoois de açúcar correspondentes, D-sorbitol e D-manitol. Como um produto comercial, o isosorbídeo está também facilmente disponível de um fabricante. O terceiro isômero, isoidídeo, pode ser produzido a partir de L-idose, que raramente existe na natureza e não pode ser extraída de biomassa vegetal. Por esta razão, os investigadores têm explorado ativamente diferentes metodologias de síntese de isoidídeo. Por exemplo, o material de início de isoidídeo pode ser preparado por epimerização a partir de isosorbídeo. Em L. W. Wright, J. D. Brandner, J.



*Org. Chem.*, 1964, 29 (10), pp. 2979-2982, a epimerização é induzida por meio de catálise com Ni, usando níquel suportado em terra diatomácea. A reação é conduzida sob condições relativamente severas, tais como uma temperatura de 220 °C a 240 °C a uma pressão de 15,20 MPa (150 atmosferas). A reação alcança um estado estável após cerca de duas horas, com uma mistura de equilíbrio contendo isoidídeo (57-60 %), isosorbídeo (30-36 %) e isomanídeo (5-7-8 %). Resultados comparáveis foram obtidos quando se começou a partir de isoidídeo ou isomanídeo. Se descobriu que o aumento do pH até 10-11 tinha um efeito de aceleração, bem como com o aumento da temperatura e concentração do catalisador de níquel. Uma divulgação similar pode ser encontrada na Patente dos E.U.A. No. 3,023,223, que propõe isomerizar isosorbídeo ou isomanídeo. Mais recentemente, P. Fuertes propôs um método para obtenção de L-iditol (precursor de isoidídeo), por fracionamento cromatográfico de misturas de L-iditol e L-sorbose (Publicação de Patente dos E.U.A. No. 2006/0096588; Patente dos E.U.A. No. 7,674,381 B2). O L-iditol é preparado começando a partir de sorbitol. Em um primeiro passo, o sorbitol é convertido por fermentação em L-sorbose, que é subsequentemente hidrogenado em uma mistura de D-sorbitol e L-iditol. Esta mistura é depois convertida em uma mistura de L-iditol e L-sorbose. Após separação da L-sorbose, o L-iditol pode ser convertido em isoidídeo. Assim, o sorbitol é convertido em isoidídeo em uma reação de quatro passos, em um rendimento de cerca de 50 %. (Ver, p.ex., Pedido de Patente Internacional WO13125950). Os conteúdos das referências citadas são incorporados aqui por referência.

#### A. PREPARAÇÃO DE ÉSTERES DE ISOHEXÍDEO

[0020] A esterificação de Fischer-Speier é o protocolo padrão corrente para preparação industrial de ésteres. A esterificação de Fischer-Speier incorpora um processo direto para a acilação direta de álcoois com ácidos carboxílicos empregando catalisadores de ácido de Brønsted ou Lewis. No entanto, a cor é problemática quando se convertem substratos termicamente sensíveis tais como isohexídeos na presença de catalisadores de ácido fortes. O desejo é minimizar as operações unitárias de processamento a jusante por desenvolvimento de um catalisador que possa fornecer rendimentos relativamente elevados (p.ex.,  $\geq 55\%$ -60 %) de ésteres alvo enquanto se minimiza a formação ou acreção de corpos coloridos.

[0021] Em contraste com protocolos de esterificação comerciais convencionais, que envolvem tipicamente pelo menos dois passos operacionais - uma reação de síntese seguida por purificação ou descoloração (p.ex., cristalização, destilação e/ou cromatografia) do produto -, o método de esterificação de acordo com a presente invenção é mais simples. O método envolve uma operação de passo único. Na área comercial existe um desejo de eliminar o processamento a jusante inteiramente. Consequentemente, um processo que possa fabricar ou um produto que tenha ou se aproxime da ausência de cor (assim chamada "branco de água"), ou produto que esteja dentro de especificações de cor toleráveis, em uma única reação sem necessidade adicional de purificação posterior seria algo vantajoso em termos de custo e eficácia.

[0022] Para propósitos de determinação de níveis aceitáveis de cor na mistura de produtos se emprega o padrão

de cor APHA, nomeado segundo a American Public Health Association e definido por ASTM D1209, incorporada aqui por referência. (Se destinava originalmente a descrever a cor de água de desperdício, mas o seu uso se tem expandido para incluir outras aplicações industriais.) APHA é similar ao teste da escala de cor de Hazen, que usa uma solução de platina-cobalto (Pt/Co), onde a cor da água poderia ser usada como uma medida da concentração de material dissolvido e particulado. As impurezas podem ser profundamente coloridas, por exemplo compostos orgânicos dissolvidos tais como taninas podem resultar em cores marrom-escuro. A escala de cor APHA é de 0 a 500, onde 0 é incolor e 500 é o mais colorido.

[0023] Uma característica da presente invenção é a capacidade de reduzir ou eliminar corpos coloridos que podem ser fabricados *in situ* durante a esterificação de um composto de isohexídeo. A formação de corpos coloridos é prevenida ou as suas quantidades são minimizadas na mistura de produtos resultantes. O método envolve: reação de um isohexídeo e um ácido carboxílico, na presença de um catalisador de ácido de Brønsted redutor durante um tempo suficiente para originar uma mistura de produtos que exiba um valor APHA de menos do que 230. Tipicamente, a mistura de produtos exibe um valor APHA de  $\leq 185$ , desejavelmente o valor APHA é  $\leq 150$ .

[0024] O isohexídeo pode ser pelo menos um de: isosorbídeo, isomanídeo, e isoidídeo. O ácido orgânico pode ser pelo menos um ácido alcanoico, ácido alquenoico, ácido alquinoico e aromático, tendo  $C_2$ - $C_{26}$ . O isohexídeo é transformado em um éster correspondente a uma taxa de

conversão de pelo menos 40 %, desejavelmente a taxa de conversão é cerca de 50 % ou maior.

[0025] A esterificação é realizada a uma temperatura em uma gama de cerca de 150 °C ou 160 °C a cerca de 240 °C ou 250 °C. Tipicamente, a temperatura de reação está em uma gama de cerca de 170 °C ou 175 °C a cerca de 205 °C ou 220 °C.

[0026] O catalisador de ácido de Brønsted redutor está presente em uma quantidade de pelo menos 0,5 % por peso em relação à quantidade de isohexídeo. Em certas formas de realização, quando a quantidade de catalisador de ácido de Brønsted redutor é > 5,0 % por peso, a mistura de produtos contém predominantemente diésteres. Em outras formas de realização, quando o catalisador de ácido de Brønsted redutor está presente em uma quantidade de cerca de 2,5 % por peso a cerca de 5,0 % por peso, a mistura de produtos contém uma razão de cerca de 1:1 de monoésteres e diésteres. Ainda em outras formas de realização, quando a quantidade de catalisador de ácido de Brønsted redutor está presente em uma quantidade < 2,5 % por peso, a mistura de produtos contém predominantemente monoésteres.

[0027] A Tabela 1 lista várias espécies de ácido convencionais que têm valor comercial ou potencial como exemplos comparativos em termos de cor do produto, carga de catalisador, e taxa de conversão em relação a um ácido de Brønsted redutor. Os métodos descritos aqui são exemplificados pelo uso de ácido fosfônico ( $\text{H}_3\text{PO}_3$ ) também conhecido como ácido fosforoso como o ácido de Brønsted redutor. Na Tabela 1, os exemplos comparativos tenderam a gerar produtos de cor escura com valor APHA acima de 250.

[0028] Tabela 1. Valores de Catalisador, Carga de Catalisador, Percentagem (%) de conversão de Isosorbídeo, Cor APHA

Catalisador	Carga (% por peso vs. isosorbídeo)	APHA	% de conversão de isosorbídeo
Autocatálise	0,0	500	23,39
2EH de Sn (II)	9,9	500	66,23
2EH de Sn (II)	5,1	500	42,11
SnCl <sub>2</sub> de (butil) <sub>2</sub>	5,2	500	38,66
HaCl <sub>4</sub>	5,4	500	52,83
Sn(laurato) <sub>2</sub> de (butil) <sub>2</sub>	5,1	306	35,28
ZrCl <sub>4</sub>	5,4	500	42,16
ZrCl <sub>4</sub>	5,1	500	47,98
Sn(maleato) de (butil) <sub>2</sub>	5,3	319	38,48
SnCl <sub>4</sub>	5,7	500	88,55
SnCl <sub>4</sub>	5,7	277	87,99
BiCl <sub>3</sub>	5,7	500	36,33
La(OTf) <sub>3</sub>	1,0	500	82,49
Óxido de dibutilestanho (IV)	5,7	281	31,88
Fe(OTf) <sub>3</sub>	1,0	500	69,91
<i>Mistura pré-reação</i>		96	
<i>Ácido fosforoso</i>	11,6	131	93,99
<i>Ácido fosforoso</i>	6,7	145	83,73
<i>Ácido fosforoso</i>	4,9	153	74,08
<i>Ácido fosforoso</i>	3,6	168	58,79
<i>Ácido fosforoso</i>	1,3	180	40,92
<i>Ácido fosforoso</i>	0,6	196	28,43

[0029] Certos catalisadores de ácido de Brønsted ou Lewis fortes (p.ex., H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) produzirão corpos coloridos.

Descobrimos que a inclusão de um ácido de Brønsted redutor e um ou mais ácidos de Brønsted e/ou Lewis que efetuam conversão elevada de isosorbídeo nos mono e diésteres de ácido 2-etilhexanoico correspondentes pode também mitigar concomitantemente o acúmulo de corpos coloridos no produto. A tintura de cor da mistura de produtos da esterificação diminui com um aumento na concentração do catalisador de ácido de Brønsted redutor.

[0030] Uma espécie de ácido de Brønsted redutor particular é ácido fosfônico ( $\text{H}_3\text{PO}_3$ ), também conhecido como ácido fosforoso, que é um sólido cristalino, comercialmente disponível, barato, e possui uma acidez forte ( $\text{pK}_a \sim 1$ ). Este material evidencia tanto atividade catalítica elevada no contexto de esterificações de Fischer como atenuação de cor pronunciada da mistura de produtos. Até à data acreditamos que o ácido fosfônico não tem recebido atenção significativa a este respeito, como um ácido de Brønsted na catálise de acilação de isohexídeo com ácidos carboxílicos, dizendo respeito à mitigação da cor de produtos ou dizendo respeito a conversões elevadas de isohexídeo. Adicionalmente, em este momento, o ácido fosfônico é um que manifesta tanto elevada reatividade como diminuição concomitante da cor.

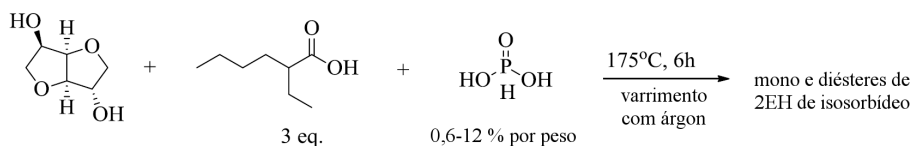
[0031] Consequentemente foi surpreendente descobrir que, embora um ácido de Brønsted, o ácido fosfônico não só ajuda a catalisar e aumentar a taxa de conversão para fabricar ésteres a partir de isohexídeos, mas também ajuda a reduzir significativamente o desenvolvimento de corpos coloridos indesejados na mistura de produtos quando usado em quantidades suficientes (p.ex.,  $\geq 1,0$  % por peso; preferencialmente  $\geq 1,5$  % por peso ou  $2,0$  % por peso). O

ácido fosfônico manifesta atividade catalítica altamente eficaz (~80 %-95 %) (i.e., eficácia similar àquela exibida por cloretos de estanho, ~87 %-89 %), na esterificação de isosorbídeo em mono e diésteres de ácido 2-etilhexanoico, de acordo com uma forma de realização particular.

[0032] O ácido fosfônico provou originar conversão elevada de isosorbídeo nos mono- e diésteres correspondentes, enquanto exibiu também propriedades antioxidantes pronunciadas que controlam e inibem eficazmente a formação ou acúmulo de corpos coloridos na mistura de produtos.

[0033] O ácido fosfônico funciona como um catalisador para a reação de acilação, bem como proporciona um agente redutor poderoso em solução que ajuda a mitigar a formação de corpos coloridos. Embora não para ser limitado pela teoria se acredita que o ácido fosfônico pode interagir com precursores de corpos coloridos para prevenir a sua transição para entidades coloridas. O esquema 1 ilustra uma forma de realização da reação. A reação é realizada pura.

[0034] Esquema 1. Esterificação de Fischer catalisada por ácido fosfônico ( $\text{H}_3\text{PO}_3$ ) de isosorbídeo em mono- e diésteres de ácido 2-etilhexanoico (2EH).



[0035] De acordo com o presente método, a taxa de conversão de isohexídeo nos seus ésteres correspondentes é cerca de pelo menos 40 %-50 %. Tipicamente, a taxa de conversão de isohexídeo é cerca de 55 % ou maior, mais

tipicamente cerca de 65 % ou 70 % ou maior (p.ex., cerca de 75 %, 80 %, 84 %, 87 %, 90 %, 92 %, 95 %, ou maior).

[0036] Embora o método descrito aqui seja exemplificado com ácido 2-etilhexanoico, o método é adequado para uso com qualquer ácido orgânico desejado para esterificação com isohexídeo, incluindo ácido alcanoico, alquenoico, e ácidos aromáticos de C<sub>2</sub> a C<sub>26</sub> em tamanho, contanto que o ácido orgânico seja solúvel na mistura reacional.

[0037] Se relata que o ácido fosfônico se decompõe em ácido fosfórico e fosfina a 200 °C, e no entanto não parece afetar adversamente o processo de esterificação/mitigação de corpos coloridos a esta temperatura, como demonstrado pelos resultados na Tabela 2, onde o isosorbídeo manifestou conversão completa nos ésteres correspondentes, principalmente diésteres, com acreção de cor mínima a partir de reações levadas a cabo a 205 °C durante 7 h.

TABELA 2. ESTERIFICAÇÃO DE ISOSORBÍDEO CATALISADA POR H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub> COM

[0038] Ácido 2-EtilHexanoico (2EH) Destilado, 205 °C, 7 h.

Amostra	Comparação	Carga (% por peso vs. isosorbídeo)	APHA (cor)	% de conversão de isosorbídeo
1.	2EH não destilado pré-mistura reacional		96	
2.	2EH destilado pré-mistura		6	



	reacional			
3.	Autocatálise	0	263	57 @ 5 h
4.	Ácido Fosfônico	1,20	136-138	85 @ 5 h
5.	Ácido Fosfônico	5,48	98	100 @ 5 h

[0039] Como parte do processo para minimizar a cor se pode ou pré-purificar os reagentes de início, por exemplo, por destilação do ácido alcanóico (se pode também usar ácidos alquenoico ou alquinoico) antes da esterificação ou realizar cromatografia posterior, entre outras técnicas de purificação. O resultado do uso de ácido fosfônico na mistura de produtos a uma concentração de cerca de 1 % por peso (APHA 136-138) e 5 % por peso (APHA 98), respectivamente, manifesta atenuação da cor relativamente boa em comparação com o valor da autocatálise (APHA 263), e foi muito mais próximo em cor em relação àquela da solução de 2EH destilada límpida (APHA 6).

[0040] Uma característica única de ácido fosfônico é que não só catalisa a reação, mas tem potencial favorável como agente redutor, e pode assim oxidar adicionalmente em ácido fosfórico. Na área de esterificação de isohexídeo, o ácido fosfônico é o único catalisador daqueles rastreados até à data que discerne tanto conversão elevada de isosorbídeo como mitigação da cor. Além do mais, não foi distinguido nenhum precedente na literatura para tal comportamento (catálise agressiva, mediação da cor).

[0041] Outros têm usado ácido hipofosforoso ( $H_3PO_2$ ), uma solução aquosa. A cinética da reação pode ser similar àquela do ácido hipofosforoso e fosfônico pois cada um tem pKa próximo de 1. Catálises comparativas para estes ácidos, no entanto, sugerem que a química que cada um dos

ácidos exibe na mitigação da cor é provavelmente similar. O ácido hipofosforoso se degrada a 130 °C, e pode ser obtido somente como uma solução aquosa a 50 %, a qual, devido à presença de água, não funcionaria de um modo similar como ácido fosfônico no presente sistema de reação.

[0042] Como um método exemplar, o presente protocolo de síntese para esterificação catalisada por ácido de isohexídeos (p.ex., isosorbídeo) com um ácido carboxílico (p.ex., ácido 2-etilhexanoico) envolve: Um frasco de fundo redondo de 500 mL, com três tubuladuras, equipado com uma barra de agitação magnética revestida com PTFE, cônica é carregado com 50 g de isosorbídeo (0,342 mol), 148 g de ácido 2-etilhexanoico (1,026 mol) e catalisador de ácido a 5 % por peso (em relação a isosorbídeo). As tubuladuras do frasco estão equipadas com uma armadilha de Dean-Stark, borda de argon, e um septo de borracha furado centralmente por um termopar de aço inoxidável. O frasco é imerso em um banho de óleo e aquecido até 175 °C com uma varrimento com argon vigoroso, simultâneo. Alíquotas são retiradas a cada hora e analisadas por cromatografia gasosa. A reação é terminada às 7 horas. A Figura 1 ilustra uma forma de realização do presente método para síntese de monoésteres de 2EH de isosorbídeo.

[0043] A Figura 2 é um cromatograma representativo dos resultados obtidos a partir de análise quantitativa conduzida por cromatografia gasosa (GC) dos dois conjuntos de quatro isômeros sintetizados de acordo com a reação acima.

[0044] A ação recíproca de três fatores - carga de catalisador, temperatura, e tempo - parece facilitar a

operação da reação de esterificação para originar baixas quantidades de corpos coloridos, o que leva a um produto mais límpido e minimiza uma necessidade de purificações a jusante. Contraintuitivos em relação a observações convencionais nas quais um catalisador de ácido em quantidades maiores tende a gerar mais corpos coloridos, uma das vantagens e resultados inesperados do uso de ácido fosfônico é que, à medida que a carga de catalisador de ácido aumenta, a manifestação de corpos coloridos tende a diminuir. A Figura 3 é um gráfico mostrando a relação entre a percentagem de carga de catalisador de ácido fosfônico ( $\text{H}_3\text{PO}_3$ ) e seu impacto nos valores APHA e percentagem de conversão de isosorbídeo quando reagido a 175 °C, 7 horas. À medida que a concentração de catalisador de ácido aumenta de 1,3 % por peso a 11,6 % por peso, o valor da cor APHA da mistura de produtos diminui de 181 a 137, e a taxa de conversão aumenta de cerca de 45 % a cerca de 94 %.

[0045] A Figura 4 mostra várias fotos de produto de isosorbídeo que sofreram acilação de acordo com o presente processo. As fotos acompanhantes destacam o papel dual efeito catalítico e remoção de oxigênio do ácido fosfônico. Em comparação com o ácido 2-etilhexanoico de estoque A, com valor de tintômetro APHA de 96, as amostras de mistura de produtos reagidas (a 175 °C durante 7 h) com ácido fosfônico a carga de catalisador de B a 1 % por peso, C a 2,5 % por peso, D a 5 % por peso e E a 10 % por peso, respectivamente, mostram cor diminuída (valor APHA de 192, 175, 145, e 137, respectivamente), enquanto aumentaram os rendimentos de conversão de isosorbídeo de 43,56 %, 55,22 %, 86,52 %, a 99,39 %, respectivamente. Por outras palavras, com maiores

quantidades de catalisadores, se pode alcançar maior rendimento ou conversão do isohexídeo enquanto se mantém ainda uma solução límpida com boa qualidade de cor com valor APHA de menos do que cerca de 200. Os resultados de teste para este fenômeno estão resumidos nas Tabelas 1 e 3, que são reagidos a 205 °C e 175 °C, respectivamente, durante 7 horas.

[0046] Tabela 3. Resultados da Catálise com  $H_3PO_3$ : Esterificação de Ácido 2-EtilHexanoico com Isosorbídeo, 175 °C, 7 h.

Amostra	Carga (% por peso vs. isosorbídeo)	APHA (cor)	% de Conversão de isosorbídeo	Exo/Endo (média)	Exo/Endo (desvio padrão)	% de CV
1. <i>Ex.</i>	0	96				
2.	11,6	137	93,99	4,05	0,07	1,59
3.	6,7	145	87,73	3,95	0,08	2,02
4.	4,9	151	85,92	4,09	0,08	2,02
5.	3,6	168	58,79	4,02	0,10	2,37
6.	1,3	181	44,92	3,96	0,08	2,00

[0047] N.B.: A mistura de produtos de amostras de catalisadores tipicamente usada manifesta APHA > 275.

[0048] Adicionalmente, os resultados na Tabela 3 sugerem que o ácido fosfônico exibe maior regiosseletividade para o exo-OH em relação ao endo-OH de uma molécula de isohexídeo em uma razão de cerca de 4:1.

[0049] A Figura 5 é fotos que mostram a diminuição no valor da cor APHA em misturas de produto de isohexídeo associadas a um aumento na carga de catalisador de ácido fosfônico de 1 % por peso e 5 % por peso,

respectivamente (APHA 136, 98), em comparação com uma solução pré-destilada de 2EH (APHA 6) a 205 °C, 7 horas.

[0050] A Figura 6 mostra fotos dos resultados de testes de estresse térmico a elevada temperatura para explorar o potencial de remoção de oxigênio do catalisador de ácido para mitigação da cor. A amostra de teste contém cerca de 10 g. da mistura de produtos de isosorbídeo, que foi sujeita a 200 °C durante 1 hora ao ar. Os resultados sugerem uma janela de bom desempenho de remoção de oxigênio e/ou capacidade de incapacitar os precursores de corpos coloridos gerados a partir da decomposição oxidativa térmica de isosorbídeo em termos da quantidade de ácido fosfônico adicionado a uma mistura de isosorbídeos. Uma amostra de produto de isosorbídeo que não contém ácido fosfônico exibe cor límpida muito clara (APHA ~76), enquanto a quantidades de ácido fosfônico de cerca de 90.000 ppm (900 mg) a solução exibe uma cor escura profunda (APHA 500). A cargas de ácido fosfônico de cerca de 100 ppm, 300 ppm, 1000 ppm, respectivamente, a cor da solução clareia com concentração crescente (APHA > 500, 278, 191, 158, respectivamente). No entanto, a uma concentração de cerca de 40.000 ppm (400 mg), a cor da solução escurece (APHA 465) novamente. Isto sugere que a janela tem um limite inferior e superior para a quantidade de ácido fosfônico entre cerca de 2.000 ppm (0,2 % por peso) (APHA 98) e cerca de 5.000 ppm (0,5 % por peso) ou cerca de 10.000 ppm (1,0 % por peso) que é eficaz na manutenção do controle do desenvolvimento de corpos coloridos em um nível relativamente baixo, a um valor APHA entre cerca de 76 e cerca de 105.

[0051] Tabela 4, Esterificação Catalisada por Ácido Fosfônico de Isohexídeos com Ácido 2-EtilHexanoico.

Isohexídeo	Carga de Catalisador (% por peso v. isohexídeo)	APHA (puro, tintômetro)	Percentagem (%) de conversão de isohexídeo	
Isosorbídeo	4,9	151	85,92	
Isomanídeo	5,3	210	75,27	
Isoidídeo*	5,2	187	99,69	

\*~80 % de pureza, saturado com THF

[0052] No que diz respeito aos três isohexídeos particulares apresentados na Tabela 4, o isosorbídeo (APHA 151) mostra o melhor desempenho quando reagido usando catalisador de ácido fosfônico, com melhor atenuação da cor melhor em relação a isoidídeo (APHA187) ou isomanídeo (APHA 210). Isto pode ser um resultado da natureza de isomanídeo e isoidídeo. Isomanídeo é muito mais termo-oxidativamente instável do que isosorbídeo. Não obstante, um valor APHA de 210 para isomanídeo é produção de cor muito mais baixa do que típico. Normalmente, quando o isomanídeo é esterificado com catalisador convencional, o produto manifestaria um valor da cor APHA de bem mais do que 500. Em outro exemplo, o isomanídeo reage com ácido fosfônico a 7,6 % por peso (vs. isomanídeo), e origina conversão de isomanídeo de 89,44 % ao longo de 7 horas a 175 °C (APHA 210). A amostra de isoidídeo particular mostrada na Tabela é cerca de 80 % pura, contendo uma quantidade significativa de THF, que é uma espécie que é prontamente suscetível a decomposição termo-oxidativa, e consequentemente geração de corpos coloridos. Acreditamos que, para uma amostra de isoidídeo de maior pureza (p.ex., pureza próxima de 100 %), se verá uma redução maior na cor do que aquela indicada. O produto de isoidídeo teria coloração

comparável com ou melhor do que aquela da amostra de isosorbídeo.

[0053] Os poliésteres podem ser fabricados a partir dos ésteres de isohexídeo (p.ex., ésteres de isosorbídeo) tendo um valor APHA de  $\leq 150$  preparados de acordo com o presente método. Consequentemente se pode empregar um método de fabricação de um poliéster por obtenção de um monômero de éster de isohexídeo preparado de acordo com os métodos descritos aqui, e polimerização do referido monômero de éster de isohexídeo sozinho ou com um monômero adicional.

[0054] A presente invenção foi descrita em geral e em detalhe a título de exemplos. As pessoas peritas na técnica entendem que a invenção não está limitada necessariamente às formas de realização especificamente divulgadas, mas que podem ser feitas modificações e variações sem se afastar do escopo da invenção como definido pelas seguintes reivindicações ou seus equivalentes, incluindo outros componentes equivalentes presentemente conhecidos, ou a serem desenvolvidos, que podem ser usados dentro do escopo da presente invenção. Portanto, a não ser que as mudanças se afastem de outro modo do escopo da invenção, as mudanças devem ser interpretadas como estando incluídas aqui.

### REIVINDICAÇÕES

1. MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DE UM ÉSTER DE ISOHEXÍDEO, caracterizado por compreender: reação de um isohexídeo e um ácido orgânico, na presença de um catalisador de ácido de Brønsted redutor a uma temperatura de 150°C até 250 °C, durante um tempo suficiente para produzir o éster de isohexídeo enquanto se limita a formação de corpos coloridos em uma mistura de produtos até um valor APHA de  $\leq 185$ , em que o catalisador de ácido de Brønsted redutor é o ácido fosfônico ( $\text{H}_3\text{PO}_3$ ).

2. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender adicionalmente redução de corpos coloridos ou compostos precursores geradores de cor em uma preparação do isohexídeo ou ácido orgânico antes da reação com o ácido de Brønsted redutor.

3. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pela redução de corpos coloridos ou compostos precursores ser feita por purificação do ácido orgânico por pelo menos uma de cromatografia, cristalização ou destilação.

4. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo referido isohexídeo ser pelo menos um de: isosorbídeo, isomanídeo e isoidídeo.

5. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo referido ácido ser pelo menos um de ácido alcanoico, ácido alquenoico, e ácido aromático, tendo  $\text{C}_2\text{-C}_{26}$ .

6. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo referido ácido ser ácido 2-etilhexanoico.

7. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a referida mistura de produtos exibir um valor APHA de  $\leq 150$ .



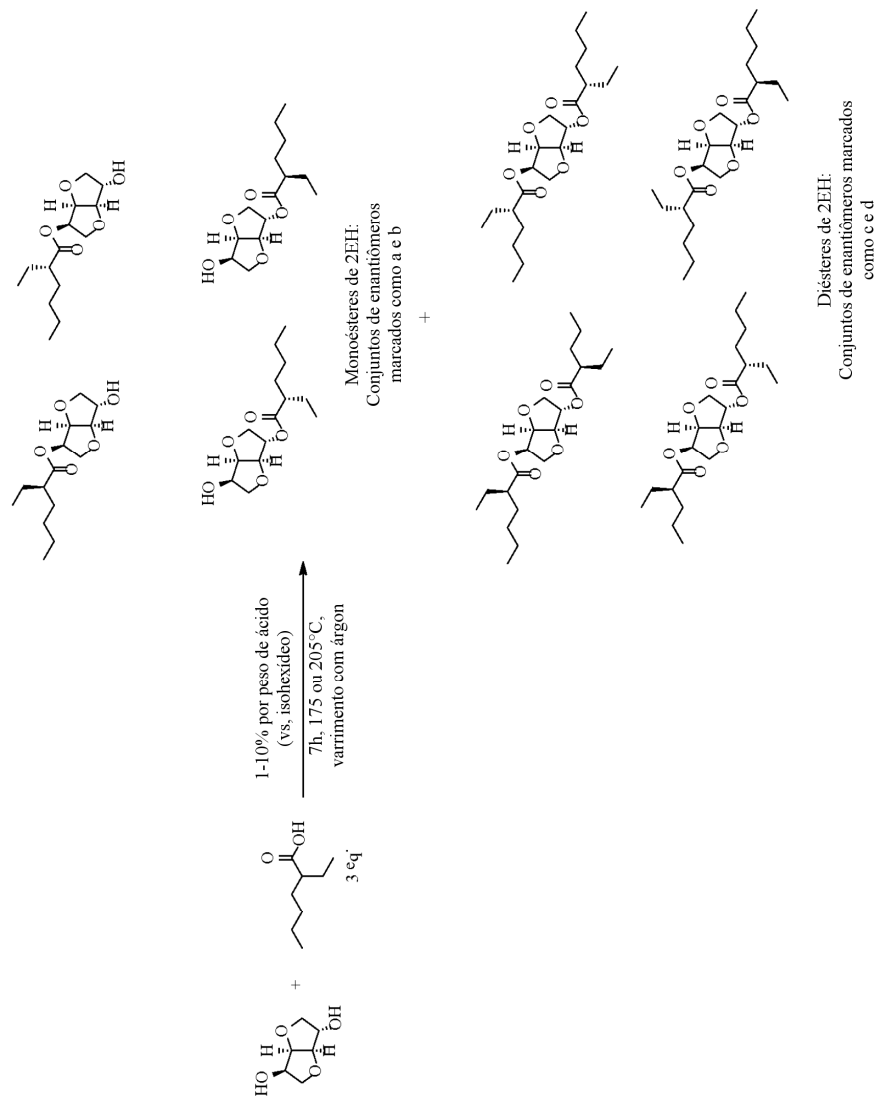
8. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo referido catalisador de ácido de Brønsted redutor estar presente em uma quantidade de  $> 5,0$  % por peso de uma mistura de reação do referido isohexídeo e ácido orgânico.

9. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo referido catalisador de ácido de Brønsted redutor estar presente em uma quantidade de cerca de  $2,5$  % por peso a cerca de  $5,0$  % por peso de uma mistura de reação do referido isohexídeo e ácido orgânico.

10. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo referido catalisador de ácido de Brønsted redutor estar presente em uma quantidade  $< 2,5$  % por peso de uma mistura de reação do referido isohexídeo e ácido orgânico.

11. MÉTODO DE FABRICAÇÃO DE UM POLIÉSTER, caracterizado por compreender obtenção de um monômero de éster de isohexídeo preparado de acordo com o método conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 ou 4, e polimerização do referido monômero de éster de isohexídeo sozinho ou com um monômero adicional.

**FIG. 1**



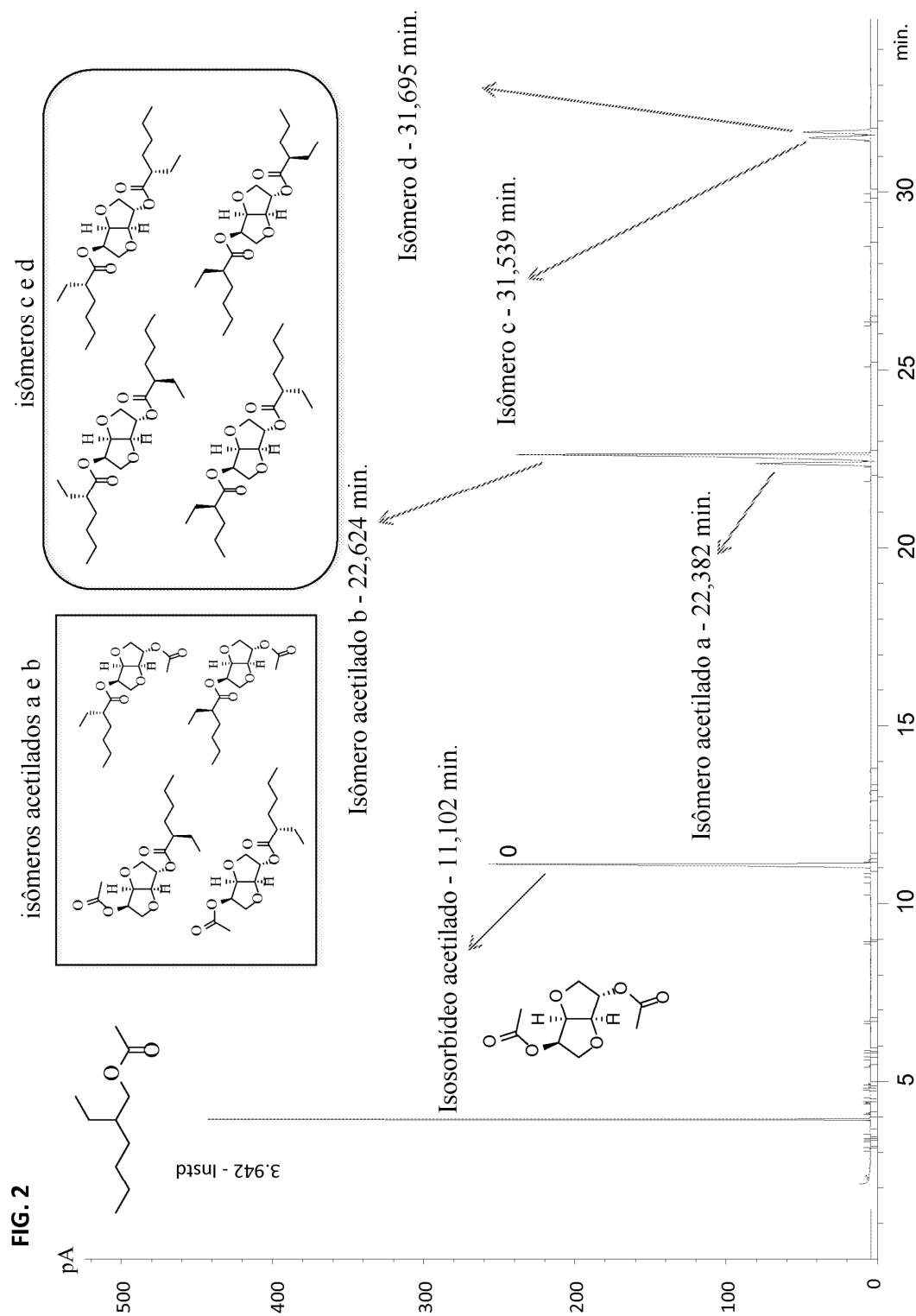
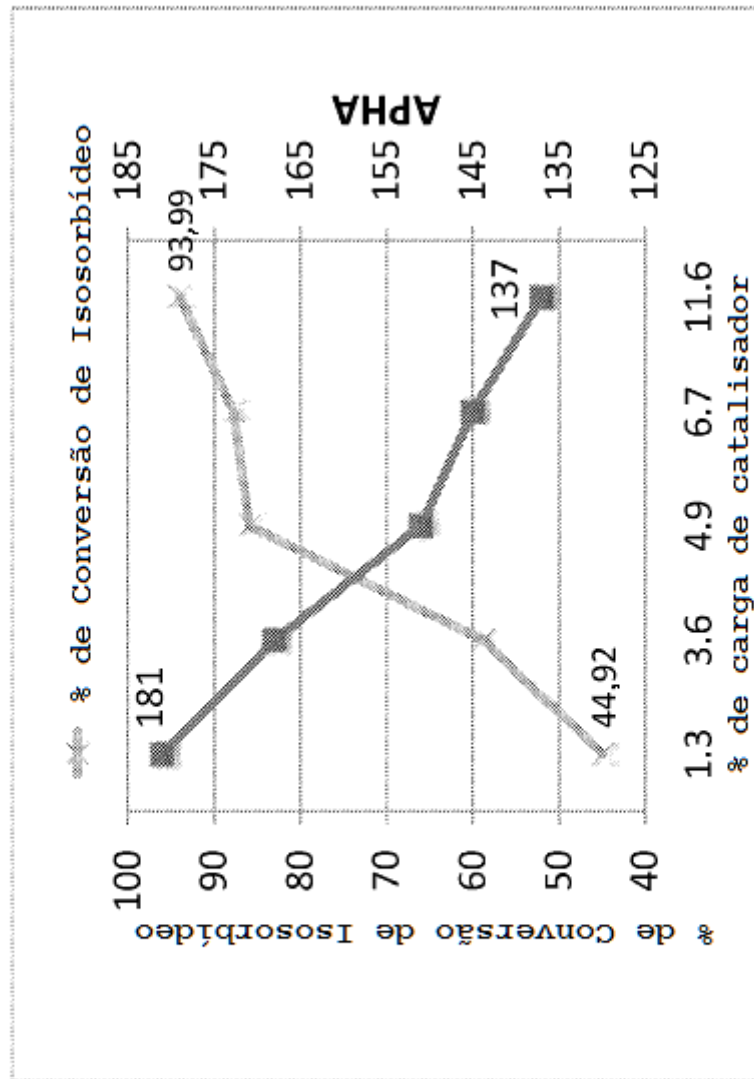


FIG. 3



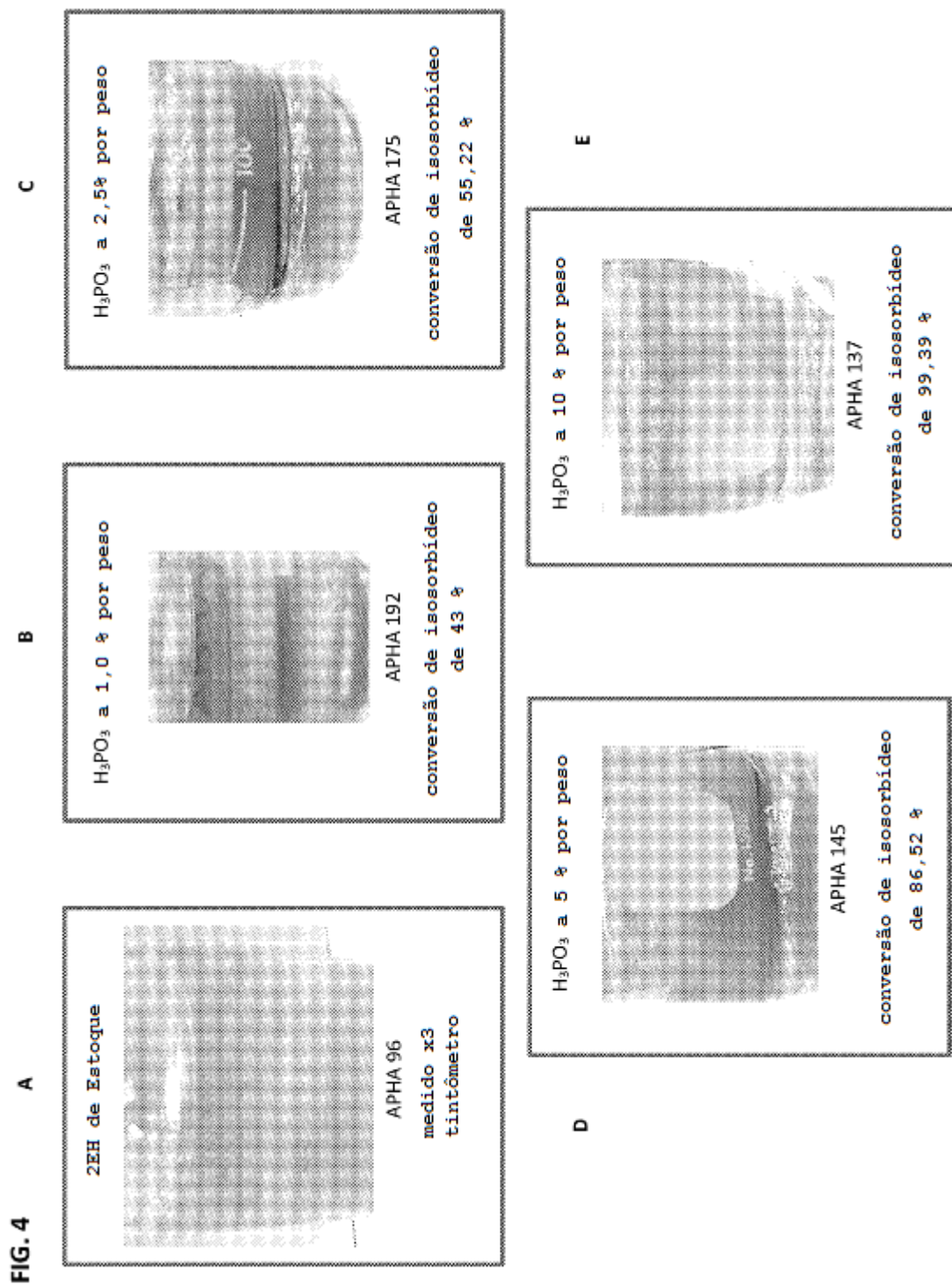


FIG. 5

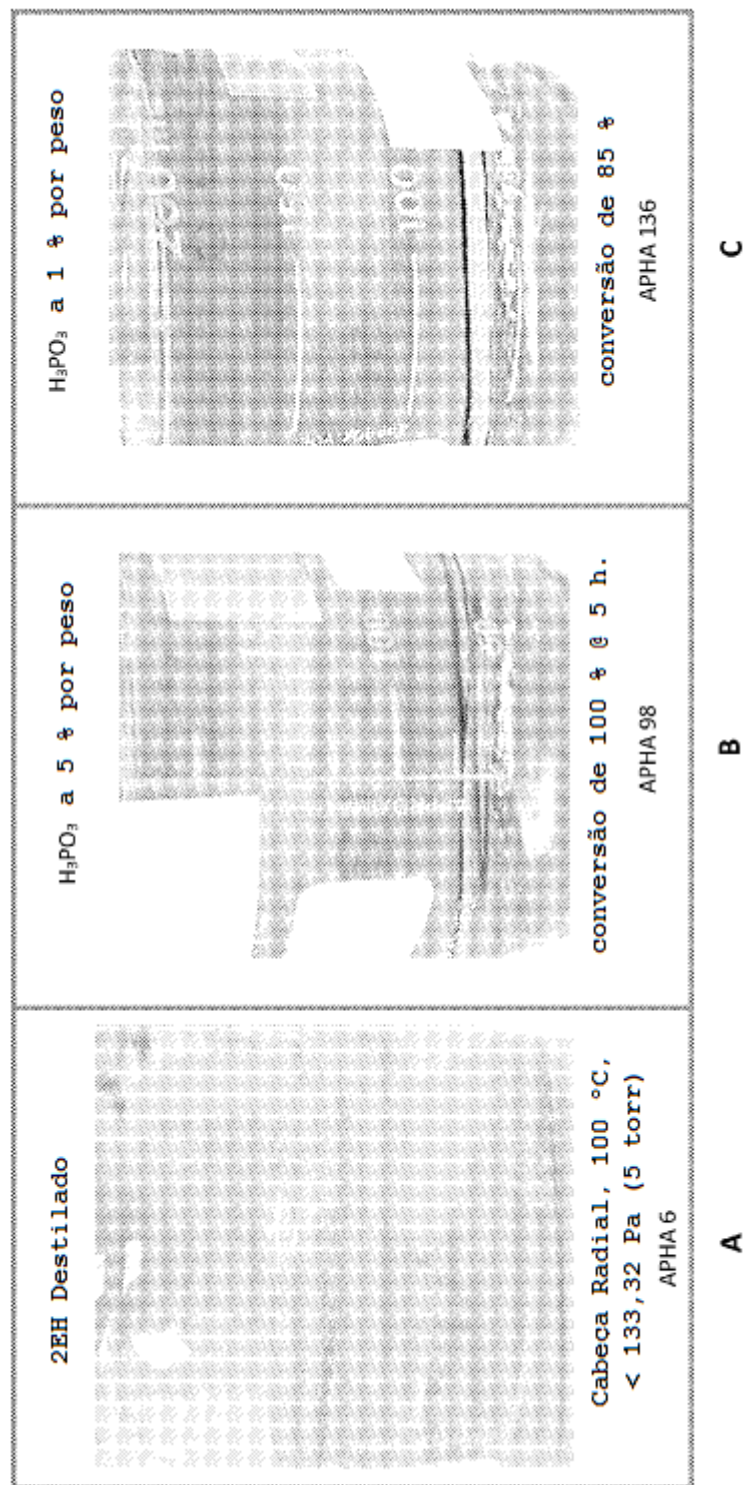


FIG. 6

