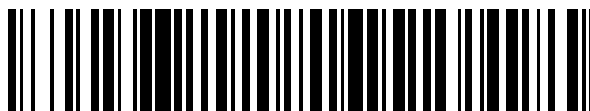


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 170**

51 Int. Cl.:

C07B 39/00 (2006.01)

C07C 17/16 (2006.01)

C07D 207/16 (2006.01)

C07D 209/48 (2006.01)

C07H 19/073 (2006.01)

C07C 67/307 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2006 E 06729424 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 1842841**

54 Título: **Procedimiento para la producción de un derivado de flúor**

30 Prioridad:

18.03.2005 JP 2005079641

28.12.2005 JP 2005379257

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.10.2013

73 Titular/es:

**CENTRAL GLASS COMPANY, LIMITED (100.0%)
5253 OAZA OKIUBE
UBE-SHI, YAMAGUCHI-KEN 755-000, JP**

72 Inventor/es:

**ISHII, AKIHIRO;
OOTSUKA, TAKASHI;
YASUMOTO, MANABU;
TSURUTA, HIDEYUKI;
INOMIYA, KENJIN;
UEDA, KOJI y
MOGI, KAORI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 425 170 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Procedimiento para la producción de un derivado de flúor.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a reacciones industriales de fluoración, las cuales son adecuadas para producciones a gran escala, usando fluoruro de sulfurilo. En particular, se refiere a procedimientos de producción de fluoro derivados ópticamente activos, los cuales son compuestos intermedios importantes de medicinas, compuestos agroquímicos y materiales ópticos, específicamente derivados 4-fluoroprolina, derivados 2'-desoxi-2'-fluorouridina y derivados α -fluorocarboxilatos ópticamente activos.

Antecedentes de la invención

10 La reacción de fluoración, la cual es la diana de la presente invención, se clasifica en una reacción de deshidrofluoración en la que se reemplaza un grupo hidroxilo por un átomo de flúor. Como ejemplos típicos de reacción relacionados con la presente invención es posible citar: 1) un procedimiento (publicación 1 de patente y publicación 2 de patente) en el cual se hace reaccionar un sustrato que tiene un grupo hidroxilo con un fluoruro de perfluoroalcanosulfonilo, tal como fluoruro de perfluorobutanosulfonilo, en presencia de una base orgánica especial,
15 fuertemente básica, tal como DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno); 2) un procedimiento (publicación 1 no de patente) en el cual se hace reaccionar un sustrato que tiene un grupo hidroxilo con fluoruro de perfluorobutanosulfonilo, en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, y "una sal o complejo que comprende una base orgánica y fluoruro de hidrógeno" tal como el complejo trietilamina tris(fluoruro de hidrógeno); y
20 3) un procedimiento (publicación 3 de patente) en el cual se hace reaccionar 1, β -D-arabinofuranosiluracilo en forma 3',5'-hidroxil protegida, con un agente de trifluorometanosulfonilación, tal como fluoruro de trifluorometanosulfonilo, en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, para convertirlo en 2'-triflato, seguido por reacción con un agente de fluoración que comprende "una sal o complejo que comprende una base orgánica y fluoruro de hidrógeno" tal como el complejo trietilamina tris(fluoruro de hidrógeno). Además, hay un informe de 4) un procedimiento
25 (publicación 2 no de patente) en el cual se convierte un grupo hidroxilo en un fluorosulfato, seguido por remplazamiento con un anión fluoruro.

Publicación 1 de patente: memoria descriptiva de la patente de EE.UU. 5760255.

Publicación 2 de patente: memoria descriptiva de la patente de EE.UU. 6248889.

Publicación 3 de patente: folleto de la publicación internacional 2004/089968 (publicación de la solicitud de patente japonesa 2004-323518).

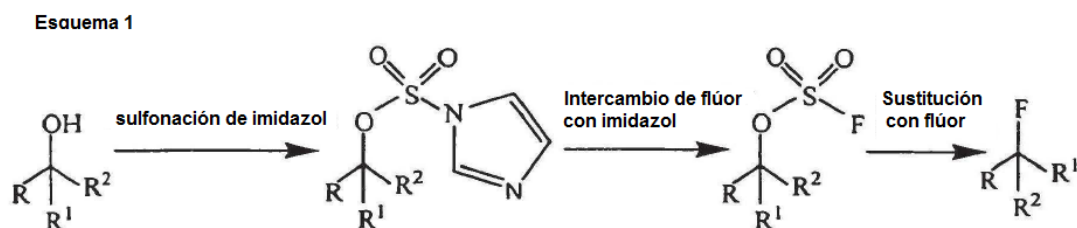
30 Publicación 1 no de patente: Organic Letters (EE.UU.), 2004, Vol. 6, nº 9, p. 1465-1468.

Publicación 2 no de patente: Tetrahedron Letters (Gran Bretaña), 1996, Vol. 37, nº 1, p. 17-20.

Sumario de la invención

35 Es un objeto de la presente invención proporcionar una reacción de fluoración industrial. En los procedimientos de la publicación 1 de patente y de la publicación 2 de patente fue necesario usar un fluoruro de perfluoroalcanosulfonilo de cadena larga, el cual no es preferible en el uso industrial, y una base orgánica especial de alto precio. En la reacción de deshidrofluoración que usa un fluoruro de perfluoroalcanosulfonilo se produce estequiométricamente como subproducto un ácido perfluoroalcanosulfónico en forma de una sal de una base orgánica. Por lo tanto, el tratamiento del residuo ácido era un gran problema para llevar a cabo la reacción a escala industrial. En particular, se ha indicado que los derivados de ácidos perfluoroalcanosulfónicos de cadena larga que tienen un número de
40 átomos de carbono de 4 ó mayor tienen una persistencia a largo plazo en el medio ambiente y son tóxicos, y por lo tanto su uso industrial es limitado (véase, por ejemplo, FARUMASHIA vol. 40, nº 2, 2004, con respecto a los derivados del ácido perfluorooctanosulfónico). Asimismo, en el procedimiento de la publicación 1 no de patente había un problema similar usando el fluoruro de perfluorobutanosulfonilo de cadena larga. Por otra parte, el procedimiento de la publicación 3 no de patente es un procedimiento superior que es capaz de evitar problemas de
45 persistencia a largo plazo en el medio ambiente y de toxicidad ya que usa fluoruro de perfluorometanosulfonilo que tiene un número de átomos de carbono de 1. La producción industrial de fluoruro de perfluorometanosulfonilo es, sin embargo, limitada en comparación con la de fluoruro de perfluorobutanosulfonilo y fluoruro de perfluorooctanosulfonilo. Por lo tanto, su obtención en gran cantidad no fue necesariamente fácil. El procedimiento de la publicación 2 no de patente no fue una reacción de fluoración directa (véase el esquema 1) debido a su
50 necesidad de transcurrir a través de sulfato de imidazol con el fin de convertir el derivado hidroxil en el fluorosulfato.

[Fórmula química 1]



5 Como se mencionó anteriormente en la presente memoria, ha habido una fuerte demanda de una nueva reacción de fluoración que sea fácil de operar a escala industrial, para producir un fluoro derivado representado por la fórmula [2] mencionada posteriormente.

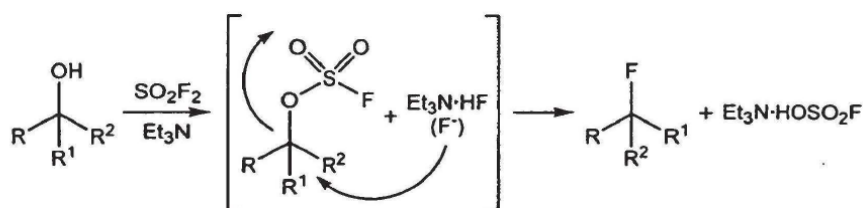
10 Antes de la presente solicitud, el presente solicitante ha registrado la solicitud de patente japonesa 2004-130375, la solicitud de patente japonesa 2004-184099, la solicitud de patente japonesa 2004-215526 y la solicitud de patente japonesa 2004-237883. En estas solicitudes, los presentes inventores han clarificado que los fluoro derivados pueden producirse con buen rendimiento haciendo reaccionar hidroxí derivados particulares con fluoruro de trifluorometanosulfonilo en presencia de una base orgánica o en presencia de una base orgánica y "una sal o complejo que comprende una base orgánica y fluoruro de hidrógeno". Sin embargo, de manera similar al procedimiento de la publicación 3 de patente, cada uno de los procedimientos de estas solicitudes usa fluoruro de trifluorometanosulfonilo. Por lo tanto, desde el punto de vista de un suministro industrial estable, ha habido una
15 demanda para desarrollar una nueva reacción de fluoración en lugar de ésta.

Desde el anterior punto de vista, los presentes inventores han llevado a cabo un ansioso examen para encontrar una nueva reacción de fluoración que sea fácil de operar a escala industrial. Como resultado, los presentes inventores han obtenido el hallazgo de que el fluoruro de sulfurilo (SO_2F_2), que es ampliamente usado como fumigante, es extremadamente preferible para someter a un hidroxí derivado, el cual es la diana de la presente invención, a una deshidrofluoración, alcanzando de este modo una solución a la tarea. Esto es, se encontró que puede producirse con buen rendimiento un fluoro derivado representado por la fórmula [2] posteriormente mencionada haciendo reaccionar un hidroxí derivado representado por la fórmula [1] posteriormente mencionada con fluoruro de sulfurilo en presencia de una base orgánica o en presencia de una base orgánica y "una sal o complejo que comprende una base orgánica y fluoruro de hidrógeno". No ha habido ningún informe del uso de fluoruro de sulfurilo como un agente de deshidrofluoración.
20

En el procedimiento de la presente invención es posible llevar a cabo continuamente una fluorosulfonación y una sustitución con flúor en un depósito de reacción sin aislar un fluorosulfato que es un compuesto intermedio de reacción. Como se muestra en el esquema 2, la característica de la presente invención es que puede convertirse un hidroxí derivado en un fluorosulfato usando fluoruro de sulfurilo y que puede efectivamente usarse como fuente de flúor de la sustitución con flúor "una sal o complejo que comprende una base orgánica y fluoruro de hidrógeno", que ha sido estequiométricamente producida(o) como un subproducto en el sistema de reacción en la etapa de esta fluorosulfonación. Además, como se muestra en el esquema 3, la fluorosulfonación también puede llevarse a cabo en presencia "una sal o complejo que comprende una base orgánica y fluoruro de hidrógeno". En comparación con el procedimiento mostrado en el esquema 2, también se encontró que el fluoro derivado puede obtenerse con alto rendimiento y selectividad.
25

[Fórmula química 2]

Esquema 2

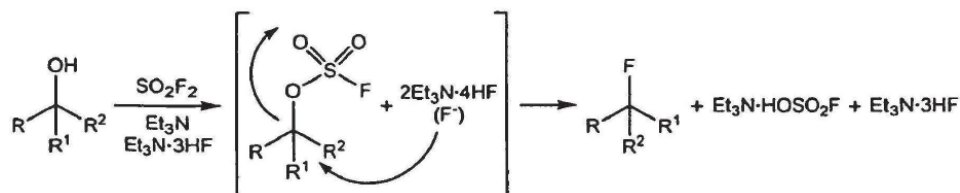


Un ejemplo en el que trietilamina (1 equivalente) ha sido usada como la base orgánica.

40

[Fórmula química 3]

Esquema 3

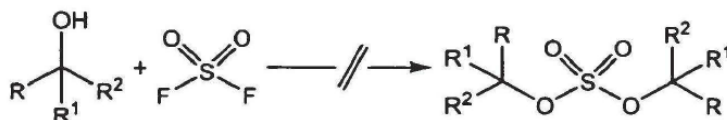


5 Un ejemplo en el que trietilamina (1 equivalente) ha sido usada como la base orgánica y en el que un complejo de trietilamina tris(fluoruro de hidrógeno) (1 equivalente) ha sido usado como "la sal o complejo que comprende una base orgánica y fluoruro de hidrógeno".

10 El fluoruro de sulfurilo, que se usa como un agente de deshidroxifluoración en la presente invención, tiene dos sitios de reacción con el grupo hidroxilo. Sin embargo, se encontró que, en el caso de usar como hidroxil derivados, derivados 4-hidroxiprolina, los cuales son hidroxil derivados particularmente ópticamente activos, derivados 1,β-D-arabinofuranosiluracilo, derivados α-hidroxicarboxilatos ópticamente activos, y derivados de alcoholes primarios, casi no se da un sulfato disustituido (véase el esquema 4) y que la sustitución con flúor transcurre bien a través del fluorosulfato diano. Los presentes inventores han clarificado que tal problema no ocurre con el fluoruro de perfluoroalcanosulfonilo y que el fluoruro de sulfurilo puede usarse preferiblemente como un agente de deshidroxifluoración.

[Fórmula química 4]

Esquema 4

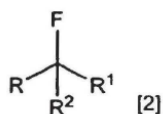


20 Además, los presentes inventores han encontrado que, en el caso de usar como hidroxil derivado un compuesto ópticamente activo, se invierte la estereoquímica de un fluoro derivado obtenido mediante la reacción con fluoruro de sulfurilo, cambio provocado por la quiralidad del átomo de carbono que está covalentemente unido con el grupo hidroxilo. En la presente reacción de deshidroxifluoración se considera que la fluorosulfonación transcurre con inversión de la estereoquímica. Una reacción de deshidroxifluoración acompañada con tal inversión de la estereoquímica está ya también descrita en un procedimiento de la publicación 2 de patente que usa un fluoruro de perfluoroalcanosulfonilo. Sin embargo, el grupo ácido fluorosulfúrico es vastamente inferior al grupo ácido perfluoroalcanosulfónico en su capacidad como grupo saliente [Synthesis (Alemania) 1982, vol. 2, pp. 85-126]. Por lo tanto, no estaba claro si, usando fluoruro de sulfurilo, en una reacción de deshidroxifluoración de un sustrato con cadena, cuya estereoquímica es difícil de controlar, particularmente un derivado α-hidroxicarboxilato ópticamente activo representado por la fórmula [9] posteriormente mencionada, la reacción transcurre o no con un alto porcentaje de transcripción de asimetría. En contraste con esto, los presentes inventores encontraron que una deshidroxifluoración que usa fluoruro de sulfurilo de la presente invención transcurre bien en condiciones de reacción muy suaves y que se obtiene un α-hidroxicarboxilato ópticamente activo representado por la fórmula [10] posteriormente mencionada, el cual es de una pureza óptica extremadamente elevada, mediante la reflexión de la pureza óptica del derivado α-hidroxicarboxilato ópticamente activo representado por la fórmula [9] posteriormente mencionada, el cual se usa como sustrato materia prima.

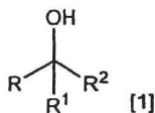
35 Además, no estaba claro si los fluorosulfatos que se obtienen por conversión mediante fluorosulfonación de un derivado 4-hidroxiprolina representado por la fórmula [5] posteriormente mencionada y un derivado 1,β-D-arabinofuranosiluracilo representado por la fórmula [7] posteriormente mencionada, y que se corresponden con los respectivos sustratos materia prima, tienen suficientes capacidades como grupos salientes. Asimismo, en contraste con esto, los presentes inventores han encontrado que una reacción de deshidroxifluoración que usa el fluoruro de sulfurilo de la presente invención puede usarse preferiblemente como el procedimiento para producir un derivado 4-fluoroprolina representado por la fórmula [6] posteriormente mencionada y un derivado 2'-desoxi-2'-fluorouridina representado por la fórmula [8] posteriormente mencionada.

45 Esto es, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para deshidroxifluorar hidroxil derivados. El procedimiento según la presente invención puede ser cualquiera de los siguientes procedimientos primero a séptimo.

El primer procedimiento es un procedimiento para producir un fluoro derivado, el cual está representado por la fórmula [2],

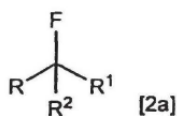


haciendo reaccionar un hidroxi derivado, el cual está representado por la fórmula [1],

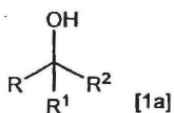


5 con fluoruro de sulfurilo (SO_2F_2) en presencia de una base orgánica. En la fórmula [1] y en la fórmula [2] cada uno de R, R^1 y R^2 es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo anillo aromático, o un grupo alcoxicarbonilo, en los que el grupo alquilo sustituido se define como un grupo alquilo, en el cual un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo alquilo inferior-amino, un grupo alquilo inferior-tio, un grupo ciano, un grupo aminocarbonilo (CONH_2), un grupo insaturado, un grupo anillo aromático, una base tipo ácido nucleico, un grupo anillo aromático-oxi, un grupo heterocíclico alifático, un grupo hidroxilo protegido, un grupo amino protegido, un grupo tiol protegido o un grupo carboxilo protegido ha sido sustituido en el mismo en cualquier número y en cualquier combinación sobre cualquier átomo de carbono del grupo alquilo, en los que "inferior" quiere decir de C_1 - C_6 de cadena lineal o ramificada.

15 El segundo procedimiento es un procedimiento para producir un fluoro derivado, el cual está representado por la fórmula [2a],

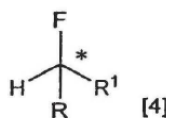


haciendo reaccionar un hidroxi derivado, el cual está representado por la fórmula [1a],

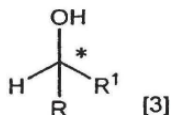


20 con fluoruro de sulfurilo (SO_2F_2) en presencia de una base orgánica. En la fórmula [1a] y en la fórmula [2a] cada uno de R, R^1 y R^2 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo anillo aromático, o un grupo alcoxicarbonilo; el grupo alquilo se define como un grupo alquilo de C_1 - C_{16} de cadena lineal o ramificada; el grupo alquilo sustituido se define como un grupo alquilo, en el cual un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo alquilo inferior-amino, un grupo alquilo inferior-tio, un grupo ciano, un grupo aminocarbonilo (CONH_2), un grupo insaturado, un grupo anillo aromático, una base tipo ácido nucleico, un grupo anillo aromático-oxi, un grupo heterocíclico alifático, un grupo hidroxilo protegido, un grupo amino protegido, un grupo tiol protegido o un grupo carboxilo protegido ha sido sustituido en el mismo en cualquier número y en cualquier combinación sobre cualquier átomo de carbono del grupo alquilo, en los que "inferior" quiere decir de C_1 - C_6 de cadena lineal o ramificada; cualquiera de los átomos de carbono en sí mismos de cualquiera de dos grupos alquilo o alquilo sustituido puede formar un enlace covalente para tener un anillo alifático, y los átomos de carbono del anillo alifático pueden estar parcialmente reemplazados con un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno para tener un anillo alifático heterocíclico; el grupo anillo aromático se define como un grupo hidrocarburo aromático o un grupo heterocíclico aromático que contiene un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre; el grupo alcoxicarbonilo se define como un grupo alcoxicarbonilo que comprende un grupo alcoxi de C_1 - C_{12} de cadena lineal o ramificada, y cualquiera de los átomos de carbono en sí mismos del grupo alcoxi y de cualquier grupo alquilo o alquilo sustituido pueden formar un enlace covalente para tener un anillo lactona.

El tercer procedimiento es un procedimiento para producir un fluoro derivado ópticamente activo, el cual está representado por la fórmula [4],

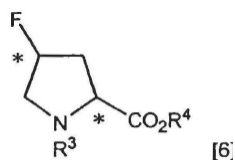


haciendo reaccionar un hidroxido derivado ópticamente activo, el cual está representado por la fórmula [3],

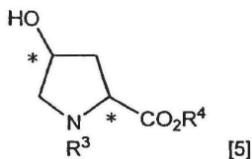


5 con fluoruro de sulfurilo (SO_2F_2) en presencia de una base orgánica. En la fórmula [3] y en la fórmula [4] cada uno de R y R^1 es independientemente un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido o un grupo alcóxicarbonilo; * representa un átomo de carbono asimétrico (R y R^1 no tienen el mismo sustituyente); el grupo alquilo se define como un grupo alquilo de C_1 - C_{16} de cadena lineal o ramificada; el grupo alquilo sustituido se define como un grupo alquilo, en el cual un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo alquilo inferior-amino, un grupo alquilo inferior-tio, un grupo ciano, un grupo aminocarbonilo (CONH_2), un grupo insaturado, un grupo anillo aromático, una base tipo ácido nucleico, un grupo anillo aromático-oxi, un grupo heterocíclico alifático, un grupo hidroxilo protegido, un grupo amino protegido, un grupo tiol protegido o un grupo carboxilo protegido ha sido sustituido en el mismo en cualquier número y en cualquier combinación sobre cualquier átomo de carbono del grupo alquilo, en los que "inferior" quiere decir de C_1 - C_6 de cadena lineal o ramificada; cualquiera de los átomos de carbono en sí mismos de dos grupos alquilo o alquilo sustituido puede formar un enlace covalente para tener un anillo alifático, y los átomos de carbono del anillo alifático pueden estar parcialmente reemplazados con un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno para tener un anillo alifático heterocíclico; el grupo alcóxicarbonilo se define como un grupo alcóxicarbonilo que comprende un grupo alcoxi de C_1 - C_{12} de cadena lineal o ramificada, y cualquiera de los átomos de carbono en sí mismos del grupo alcoxi y de cualquier grupo alquilo o alquilo sustituido pueden formar un enlace covalente para tener un anillo lactona; la estereoquímica del átomo de carbono, al cual está covalentemente unido el grupo hidroxilo, se invierte por medio de la reacción.

El cuarto procedimiento es un procedimiento para producir un derivado 4-fluoroprolina, el cual está representado por la fórmula [6],

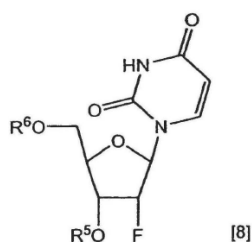


haciendo reaccionar un derivado 4-hidroxiprolina, el cual está representado por la fórmula [5],

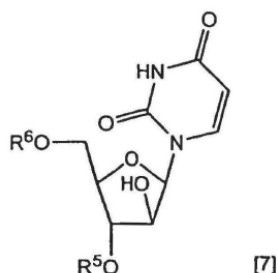


25 con fluoruro de sulfurilo (SO_2F_2) en presencia de una base orgánica. En la fórmula [5] y en la fórmula [6], R^3 representa un grupo protector del grupo amino secundario, R^4 representa un grupo protector del grupo carboxilo, * representa un átomo de carbono asimétrico y la estereoquímica de la posición 4 se invierte por medio de la reacción y la estereoquímica de la posición 2 se mantiene.

30 El quinto procedimiento es un procedimiento para producir un derivado 2'-desoxi-2'-fluorouridina, el cual está representado por la fórmula [8],

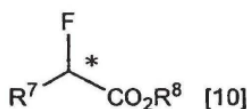


haciendo reaccionar un derivado 1,β-D-arabinofuranosiluracilo, el cual está representado por la fórmula [7],

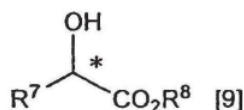


- 5 con fluoruro de sulfurilo (SO₂F₂) en presencia de una base orgánica. En la fórmula [7] y en la fórmula [8] cada uno de R⁵ y R⁶ representa independientemente un grupo protector del grupo hidroxilo.

El sexto procedimiento es un procedimiento para producir un derivado α-fluorocarboxilato ópticamente activo, el cual está representado por la fórmula [10],

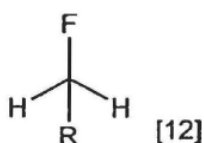


- 10 haciendo reaccionar un derivado α-hidroxicarboxilato ópticamente activo, el cual está representado por la fórmula [9],

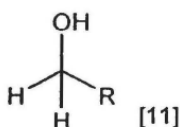


- 15 con fluoruro de sulfurilo (SO₂F₂) en presencia de una base orgánica. En la fórmula [9] y en la fórmula [10] R⁷ representa un grupo alquilo o alquilo sustituido de C₁-C₁₂, R⁸ representa un grupo alquilo de C₁-C₈, cualquiera de los átomos de carbono en sí mismos del grupo alquilo o del grupo alquilo sustituido de R⁷ y R⁸ pueden formar un enlace covalente para tener un anillo lactona; * representa un átomo de carbono asimétrico y la estereoquímica de la posición α se invierte durante la reacción.

El séptimo procedimiento es un procedimiento para producir un derivado monofluorometilo, el cual está representado por la fórmula [12],



- 20 haciendo reaccionar un derivado alcohol primario, el cual está representado por la fórmula [11],



- 25 con fluoruro de sulfurilo (SO₂F₂) en presencia de una base orgánica. En la fórmula [11] y en la fórmula [12], R representa un grupo alquilo o un grupo alquilo sustituido; el grupo alquilo se define como un grupo alquilo de C₁-C₁₆ de cadena lineal o ramificada; el grupo alquilo sustituido se define como un grupo alquilo, en el cual un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo alquilo inferior-amino, un grupo alquilo inferior-tio, un grupo ciano, un grupo aminocarbonilo (CONH₂), un grupo insaturado, un grupo anillo aromático, una base tipo ácido nucleico, un grupo anillo aromático-oxi, un grupo heterocíclico alifático, un grupo hidroxilo protegido, un grupo amino protegido, un grupo tiol protegido o un grupo carboxilo protegido ha sido sustituido en el mismo en

cualquier número y en cualquier combinación sobre cualquier átomo de carbono del grupo alquilo, en los que "inferior" quiere decir de C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada.

En cada uno de los anteriores procedimientos primero a séptimo, la reacción puede llevarse a cabo haciendo que esté presente en el sistema "una sal o complejo que comprende una base orgánica y fluoruro de hidrógeno".

5 Descripción detallada

Los puntos ventajosos de la reacción de fluoración de la presente invención se describen en lo que sigue, en comparación con la técnica anterior.

10 Con relación a los procedimientos de la publicación 1 de patente, publicación 2 de patente, publicación 1 no de patente y publicación 3 de patente, no es necesario usar fluoruros de perfluoroalcanosulfonilo que dan problemas de tratamiento de residuos, persistencia a largo plazo en el medioambiente y toxicidad, y en la presente invención es posible usar fluoruro de sulfurilo, el cual se usa ampliamente como fumigante.

En la presente invención se produce estequiométricamente ácido fluorosulfúrico como una sal de una base orgánica. Sin embargo, es posible tratar fácilmente el ácido para convertirlo en fluorita (CaF₂) como un residuo final. Así, es extremadamente preferible para una reacción de fluoración a escala industrial.

15 Además, el resto perfluoroalquilo del fluoruro de perfluoroalcanosulfonilo no se incorpora finalmente al producto diana. Uno que tenga un menor contenido de flúor es industrialmente ventajoso en tanto y cuanto tenga suficiente capacidad de sulfonilación y de grupo saliente. Desde tal punto de vista el fluoruro de sulfurilo es también vastamente superior.

20 No es necesario usar una base orgánica especial, de alto precio, tal como DBU. En la presente invención es posible usar una base orgánica de bajo precio, tal como trietilamina, que es de uso industrial común.

Con relación al procedimiento de la publicación 2 no de patente, no es necesario proceder a través de sulfato de imidazol. En la presente invención es posible convertir directamente un hidroxí derivado en un fluorosulfato usando fluoruro de sulfurilo.

25 Además, usando fluoruro de sulfurilo se ha encontrado un nuevo efecto ventajoso de la invención. En una reacción de deshidroxifluoración que use un fluoruro de perfluoroalcanosulfonilo, una sal de un ácido perfluoroalcanosulfónico y una base orgánica está contenida estequiométricamente en el líquido de reacción cuando ésta ha terminado. La sal, particularmente una sal derivada de un ácido perfluoroalcanosulfónico que tenga un número de átomos de carbono de 5 ó más, tiene una solubilidad extremadamente alta en el disolvente orgánico. Así, los presentes inventores han encontrado que existe el problema de que no es posible separar efectivamente la sal y de este modo se impone una carga a la operación de purificación, incluso si se lleva a cabo una operación de tratamiento posterior que en general se usa en las síntesis orgánicas, tal como el lavado de la capa orgánica con agua o una disolución acuosa de un álcali. Además, una sal de un ácido perfluoroalcanosulfónico y una base orgánica puede actuar en algunos casos como un catalizador ácido. Así, fue necesario separar eficientemente la sal con el fin de producir un compuesto que tuviera un grupo funcional ácido lábil. Realmente, si está contenida una gran cantidad de una sal de un ácido perfluorobutanosulfónico y una base orgánica en una etapa de purificación por destilación de un producto bruto de un derivado 4-fluoroprolina representado por la fórmula [6], en el cual el grupo protector del grupo amino secundario es un grupo terc-butoxicarbonilo (Boc), se encuentra considerablemente una reacción de desbutoxicarbonilación. Por tanto, no era posible recuperar el producto diana con buen rendimiento. Por otra parte, una sal del ácido fluorosulfúrico y una base orgánica, la cual se produce como subproducto en la presente invención, tiene una solubilidad en agua extremadamente alta. Por lo tanto, puede separarse perfectamente por lavado de la capa orgánica con agua o una disolución acuosa de un álcali. Puesto que casi no supone una carga para la operación de purificación, se encontró que era extremadamente preferible para una reacción de fluoración industrial.

45 Una reacción de fluoración que tenga las características descritas en la presente invención no ha sido descrita en absoluto en los campos técnicos relacionados. Es extremadamente útil como una reacción de fluoración industrial ya que es de selectividad muy alta y casi no produce como subproductos impurezas que sean difíciles de separar. En particular, puede ser extremada y preferiblemente usada para un procedimiento de producción industrial de fluoro derivados ópticamente activos, los cuales son compuestos intermedios importantes de medicinas, agroquímicos y materiales ópticos, especialmente derivados 4-fluoroprolina, derivados 2'-desoxi-2'-fluorouridina y derivados α -fluorocarboxilato ópticamente activos. Es capaz de producirlos notable y eficientemente en comparación con los procedimientos de producción convencionales.

50 En lo que sigue, se describe en detalle una reacción de fluoración que usa el fluoruro de sulfurilo de la presente invención.

55 La presente invención se lleva a cabo haciendo reaccionar un hidroxí derivado representado por la fórmula [1] con fluoruro de sulfurilo en presencia de una base orgánica o en presencia de una base orgánica y "una sal o complejo que comprende una base orgánica y fluoruro de hidrógeno". Es posible llevar a cabo continuamente la fluorosulfonilación y la sustitución de flúor en un depósito de reacción sin aislar un fluorosulfato que es el compuesto

intermedio de reacción. En la fluorosulfonilación, se mantiene la estereoquímica del grupo hidroxilo y la estereoquímica se invierte en la subsiguiente sustitución con flúor. Por lo tanto, se obtiene un derivado 4-fluoroprolina representado por la fórmula [6] en configuración 4S/2R a partir del derivado 4-fluoroprolina representado por la fórmula [5] en configuración 4R/2R. Similarmente, la configuración 4R/2R a partir de la configuración 4S/2R, la configuración 4S/2S a partir de configuración 4R/2S y la configuración 4R/2S a partir de configuración 4S/2S. El derivado α -fluorocarboxilato ópticamente activo representado por la fórmula [10] en configuración S en la posición α se obtiene a partir del derivado α -fluorocarboxilato ópticamente activo representado por la fórmula [9] en configuración R en la posición α . Similarmente, la configuración R en la posición α se obtiene a partir de la configuración S en la posición α .

5 Cada uno de R, R¹ y R² del hidroxil derivado representado por la fórmula [1] es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo anillo aromático o un grupo alcocarbonilo.

10 Cuando R, R¹ y R² del hidroxil derivado representado por la fórmula [1] son grupos alquilo, grupos alquilo sustituido, grupos anillo aromático o grupos alcocarbonilo diferentes de átomos de hidrógeno, también pueden tener un resto ópticamente activo causado por la quiralidad del átomo de carbono o eje. En estos casos, la derivado 4-fluoroprolina del resto ópticamente activo se mantiene durante la reacción de fluoración de la presente invención.

15 El grupo alquilo de R, R¹ y R² del hidroxil derivado representado por la fórmula [1a] se define como "un grupo alquilo de C₁-C₁₆ de cadena lineal o ramificada".

20 El grupo alquilo de R, R¹ y R² del hidroxil derivado representado por la fórmula [1a] se define como "un grupo alquilo, en el cual un átomo de halógeno de flúor, cloro, bromo y yodo; un grupo alcoxi inferior, tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi y un grupo propoxi; un grupo haloalcoxi inferior, tal como un grupo fluorometoxi, un grupo clorometoxi y un grupo bromometoxi; un grupo alquilo inferior-amino, tal como un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino y un grupo dipropilamino; un grupo alquilo inferior-tio, tal como un grupo metiltio, un grupo etiltio y un grupo propiltio; un grupo ciano; un grupo aminocarbonilo (CONH₂); un grupo insaturado, tal como un grupo fenilo y un grupo naftilo; una base tipo ácido nucleico, tal como un residuo de adenina, un residuo de guanina, un residuo de hipoxantina, un residuo de xantina, un residuo de uracilo, un residuo de timina y un residuo de citosina; un grupo anillo aromático-oxi, tal como un grupo fenoxi y un grupo naftoxi; un grupo heterocíclico alifático, tal como un grupo piperidilo, un grupo piperidino y un grupo morfolilo; un grupo hidroxilo protegido, un grupo amino protegido, un grupo tiol protegido o un grupo carboxilo protegido, ha sido sustituido en el mismo en cualquier número y en cualquier combinación sobre cualquier átomo de carbono del grupo alquilo".

30 En la presente memoria descriptiva, cada uno de los siguientes términos se usa teniendo el siguiente significado. "Inferior" quiere decir C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada. En el caso de que el "grupo insaturado" sea un doble enlace, puede estar en una isomería geométrica de configuración E o Z. El "grupo anillo aromático" también puede ser un grupo heterocíclico aromático (que contiene un esqueleto condensado) que contiene un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre tales como un grupo furilo, un grupo pirrolilo y un grupo tienilo, diferentes de los grupos hidrocarburos aromáticos. La "base tipo ácido nucleico" puede estar protegida con un grupo protector que en general se usa en el campo de la síntesis de sustancias relacionadas con ácidos nucleicos (por ejemplo, como un grupo protector del grupo hidroxilo, es posible mencionar grupos acilo tales como el grupo acetilo y el grupo benzoilo; grupos alquilo tales como el grupo metoximetilo y el grupo alilo; y grupos aralquilo tales como el grupo bencilo y el grupo trifenilmetilo. Como un grupo protector del grupo amino es posible mencionar grupos acilo tales como el grupo acetilo y el grupo benzoilo y grupos aralquilo tales como el grupo benzoilo. Además, en estos grupos protectores el átomo de halógeno, el grupo alquilo inferior o el grupo alcoxi inferior pueden estar sustituidos). Además, el átomo de hidrógeno, el grupo hidroxilo y el grupo amino de la "base tipo ácido nucleico" pueden estar reemplazados con un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alqueno inferior, un grupo nitro. Como "grupos protectores del grupo hidroxilo, grupo amino, grupo tiol y grupo carboxilo" es posible usar grupos protectores descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc. En el "grupo insaturado", "grupo anillo aromático", "grupo anillo aromático-oxi" y "grupo heterocíclico aromático", es posible sustituir el grupo alquilo inferior, el átomo de halógeno, el grupo haloalquilo inferior, el grupo alcoxi inferior, el grupo alquilo inferior-amino, el grupo alquilo inferior-tio, el grupo ciano, el grupo aminocarbonilo, el grupo hidroxilo protegido, el grupo amino protegido, el grupo tiol protegido o el grupo carboxi protegido.

55 El grupo alquilo y el grupo alquilo sustituido de R, R¹ y R² del hidroxil derivado representado por la fórmula [1a] también puede ser un anillo alifático, tal como un anillo de ciclopentano y un anillo de ciclohexano, por formación de un enlace covalente cualquiera de los átomos de carbono de cualquiera de dos grupos alquilo o grupos alquilo sustituido. También pueden ser un anillo alifático heterocíclico, tal como un anillo de pirrolidina (que también contiene un grupo amino secundario protegido), un anillo de piperidina (que también contiene un grupo amino secundario protegido), un anillo de oxolano y un anillo de oxano, en los cuales los átomos de carbono del anillo alifático han sido parcialmente reemplazados con átomos de nitrógeno o de oxígeno.

60 El grupo anillo aromático de R, R¹ y R² del hidroxil derivado representado por la fórmula [1a] se define como "un grupo aromático hidrocarburo, tal como un grupo fenilo, un grupo naftilo y un grupo antrilo, o un grupo heterocíclico aromático que contiene un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre, tal como un grupo furilo,

un grupo pirrolilo, un grupo tienilo, un grupo benzofurilo, un grupo indolilo y un grupo benzotienilo". En estos grupos hidrocarburos aromáticos y grupos heterocíclicos aromáticos, también es posible sustituir un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo alquilo inferior-amino, un grupo alquilo inferior-tio, un grupo ciano, un grupo aminocarbonilo, un grupo insaturado, un grupo anillo aromático, un grupo anillo aromático-oxi, un grupo heterocíclico alifático, un grupo hidroxilo protegido, un grupo amino protegido, un grupo tiol protegido o un grupo carboxilo protegido.

Un grupo alcoxicarbonilo de R, R¹ y R² del hidroxilo derivado representado por la fórmula [1a] se define como "un grupo alcoxicarbonilo que comprende un grupo alcoxi de C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificada". Cualquiera de los átomos de carbono del grupo alcoxi y de cualquier grupo alquilo o grupo alquilo sustituido puede formar un enlace covalente para tener un anillo lactona.

Cada uno de R y R¹ del hidroxilo derivado ópticamente activo representado por la fórmula [3] es independientemente un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido o un grupo alcoxicarbonilo. * Representa un átomo de carbono asimétrico (R y R' no tienen el mismo sustituyente). El grupo alquilo se define como un grupo alquilo de C₁-C₁₆ de cadena lineal o ramificada. El grupo alquilo sustituido se define como un grupo alquilo, en el cual un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo alquilo inferior-amino, un grupo alquilo inferior-tio, un grupo ciano, un grupo aminocarbonilo (CONH₂), un grupo insaturado, un grupo anillo aromático, una base tipo ácido nucleico, un grupo anillo aromático-oxi, un grupo heterocíclico alifático, un grupo hidroxilo protegido, un grupo amino protegido, un grupo tiol protegido o un grupo carboxilo protegido, ha sido sustituido en el mismo en cualquier número y en cualquier combinación sobre cualquier átomo de carbono del grupo alquilo. Cualquiera de los átomos de carbono en sí mismos de dos grupos alquilo o alquilo sustituido puede formar un enlace covalente para tener un anillo alifático, y los átomos de carbono del anillo alifático pueden estar parcialmente reemplazados con un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno para tener un anillo heterocíclico alifático. El grupo alcoxicarbonilo se define como un grupo alcoxicarbonilo que comprende un grupo alcoxi de C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificada, y cualquiera de los átomos de carbono en sí mismos del grupo alcoxi y de cualquier grupo alquilo o alquilo sustituido pueden formar un enlace covalente para tener un anillo lactona.

Como el grupo alquilo o alquilo sustituido de R del derivado alcohol primario representado por la fórmula (11), el grupo alquilo se define como un grupo alquilo de C₁-C₁₆ de cadena lineal o ramificada. El grupo alquilo sustituido se define como un grupo alquilo, en el cual un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo alquilo inferior-amino, un grupo alquilo inferior-tio, un grupo ciano, un grupo aminocarbonilo (CONH₂), un grupo insaturado, un grupo anillo aromático, una base tipo ácido nucleico, un grupo anillo aromático-oxi, un grupo heterocíclico alifático, un grupo hidroxilo protegido, un grupo amino protegido, un grupo tiol protegido o un grupo carboxilo protegido, ha sido sustituido en el mismo en cualquier número y en cualquier combinación sobre cualquier átomo de carbono del grupo alquilo.

La reacción de deshidrofluoración de la presente invención llega a ser particularmente efectiva para la producción de fluoro derivados de alta pureza óptica, los cuales se requieren para compuestos intermedios importantes de medicinas, agroquímicos y materiales ópticos. Con el fin de maximizar este efecto, la selección del sustrato materia prima es importante. Específicamente, aunque puede aplicarse a derivados alcoholes terciarios ópticamente activos, los cuales son estéricamente voluminosos, los derivados alcoholes secundarios ópticamente activos (que se corresponden con hidroxilo derivados ópticamente activos representados por la fórmula [3]), de los cuales puede esperarse que tengan un alto porcentaje de transcripción de asimetría, son aún más preferibles. Además, los sustituyentes del derivado alcohol secundario ópticamente activo (correspondiente a R y R' del hidroxilo derivado ópticamente activo representado por la fórmula [3]) son preferiblemente un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido y un grupo alcoxicarbonilo, en comparación con grupos tipo anillo aromático, los cuales se espera que estén acompañados por una racemización parcial transcurriendo a través de un estado de transición, tal como el ion carbonio de la posición bencilo, en el curso de la sustitución con flúor del fluorosulfato como el compuesto intermedio de reacción.

Debido a la utilidad del producto a obtener, el número de átomos de carbono del grupo alquilo es en general preferiblemente 1 a 14, particularmente más preferiblemente 1 a 12. Los sustituyentes del grupo alquilo sustituido son preferiblemente una base tipo ácido nucleico, un grupo hidroxilo protegido, un grupo amino protegido y un grupo carboxilo protegido. Es preferible que dos grupos alquilo o alquilo sustituidos formen un anillo heterocíclico alifático. El número de átomos de carbono del grupo alcoxi del grupo alcoxicarbonilo es en general preferiblemente 1 a 10, particularmente más preferiblemente 1 a 8.

Además, la estereoquímica del átomo de carbono asimétrico del derivado alcohol secundario ópticamente activo (correspondiente al hidroxilo derivado ópticamente activo representado por la fórmula [3]) puede ser de configuración R o S. La relación de exceso enantiomérico (%ee) no está particularmente limitada. Es suficiente usar uno que tenga 90%ee o más. En general, es preferible 95%ee o más, y particularmente 97%ee es más preferible.

En el desarrollo de medicinas que tengan nueva efectividad, se reconoce que un "grupo monofluorometilo" es un resto importante. Así, los derivados tipo alcohol primario (correspondientes al derivado alcohol primario representado por la fórmula [11]), los cuales pueden producir eficientemente derivados monofluorometilo (correspondientes al derivado monofluorometilo representado por la fórmula [12]), también son sustratos preferibles.

Específicamente, el hidroxilo derivado ópticamente activo representado por la fórmula [3], el derivado 4-hidroxirolina representado por la fórmula [5], el derivado 1,β-D-arabinofuranosiluracilo representado por la fórmula [7], el derivado α-hidroxicarboxilato ópticamente activo representado por la fórmula [9] y el derivado alcohol primario representado por la fórmula [11] son particularmente preferibles como el hidroxilo derivado representado por la fórmula [1]. Estos son respectivamente convertidos en el fluoro derivado ópticamente activo representado por la fórmula [4], el derivado 4-fluoroprolina representado por la fórmula [6], el derivado 2'-desoxi-2-fluorouridina representado por la fórmula [8], el derivado α-hidroxicarboxilato ópticamente activo representado por la fórmula [10] y el derivado monofluorometilo representado por la fórmula [12], por medio de la reacción de fluoración de la presente invención.

Como el grupo protector R³ del grupo amino secundario del derivado 4-hidroxirolina representado por la fórmula [5], es posible mencionar el grupo benciloxicarbonilo (Z), el grupo terc-butoxicarbonilo (Boc), el grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), el grupo 3-nitro-2-piridibasulfenilo (Npys) y el grupo p-metoxibenciloxicarbonilo [Z(MeO)]. De éstos, los grupos benciloxicarbonilo (Z) y terc-butoxicarbonilo (Boc) son preferibles y, particularmente, el grupo terc-butoxicarbonilo (Boc) es más preferible.

Como el grupo protector R⁴ del grupo carboxilo del derivado 4-hidroxirolina representado por la fórmula [5], es posible mencionar el grupo metilo (Me), el grupo etilo (Et), el grupo terc-butilo (t-Bu), el grupo tricloroetilo (Tce) y el grupo fenacilo (Pac), el grupo bencilo (Bzl), el grupo 4-nitrobencilo [Bzl(4-NO₂)] y el grupo 4-metoxibencilo [Bzl(4-MeO)]. De éstos, los grupos metilo (Me), etilo (Et) y bencilo (Bzl) son preferibles y, particularmente, el grupo metilo (Me) y el grupo etilo (Et) son más preferibles.

Es posible producir el derivado 4-hidroxirolina representado por la fórmula [5] a partir de 4-hidroxirolina comercial ópticamente activa siguiendo la referencia de la 4ª edición de Jikken Kagaku Koza 22 Organic Synthesis IV Acid, Amino acid, Peptide (Maruzen, 1992, pp. 193-309). Dependiendo de una combinación del grupo protector R³ del grupo amino secundario y el grupo protector R⁴ del grupo carboxilo, hay productos comerciales, y también es posible usar éstos.

Del derivado 4-hidroxirolina representado por la fórmula [5], es posible convertir fácilmente un hidrocloreto del éster de metilo de 4-hidroxirolina ópticamente activo en uno en el que el grupo protector R³ del grupo amino secundario sea un grupo terc-butoxicarbonilo (Boc) y en el que el grupo protector R⁴ del grupo carboxilo sea un grupo metilo (Me), según Tetrahedron Letters (Reino Unido), 1988, Vol. 39, No. 10, p. 1169-1172.

Como estereoquímica del átomo de carbono asimétrico del derivado 4-hidroxirolina representado por la fórmula [5], cada una de las posiciones 2 y 4 puede tomar independientemente la configuración R o S. Como una combinación de estereoquímica, hay una forma 4R/2R, una forma 4S/2R, una forma 4R/2S o una forma 4S/2S. La relación de exceso enantiomérico (%ee) o de exceso diastereomérico (%de) de cada estereoisómero no está particularmente limitada. Es suficiente usar 90%ee ó 90%de o mayor, normalmente preferiblemente 95%ee ó 95%de o mayor, particularmente más preferiblemente 97%ee ó 97%de o mayor.

Como los grupos protectores R⁵ y R⁶ de los grupos hidroxilo del derivado 1-β-D-arabinofuranosiluracilo representado por la fórmula [7], es posible mencionar el grupo tritilo (grupo trifenilmetilo), el grupo tetrahidropiranilo (grupo THP) y el grupo tetrahidrofuranilo (grupo THF). De éstos, los grupos tetrahidropiranilo (grupo THP) y tetrahidrofuranilo (grupo THF) son preferibles, y particularmente el grupo tetrahidropiranilo (grupo THP) es más preferible. Es posible producir el derivado 1-β-D-arabinofuranosiluracilo representado por la fórmula [7] siguiendo la referencia Chem. Pharm. Bull. (Japón), 1994, Vol. 42, No. 3, p. 595-598 y Khim. Geterotsikl. Soedin. (Rusia), 1996, No. 7, p. 975-977. Es posible obtener uno en el cual los grupos hidroxilo de las posiciones 3' y 5' estén protegidos selectivamente, siguiendo los procedimientos de estas publicaciones.

Como R⁷ del derivado α-hidroxicarboxilato ópticamente activo representado por la fórmula [9], es posible mencionar el grupo metilo, el grupo etilo, el grupo propilo, el grupo butilo, el grupo amilo, el grupo hexilo, el grupo heptilo, el grupo octilo, el grupo nonilo, el grupo decilo, el grupo undecilo y el grupo laurilo. El grupo alquilo que tiene un número de átomos de carbono de 3 ó mayor puede ser uno de cadena lineal o ramificada. Sobre cualquier átomo de carbono del grupo alquilo, es posible sustituir uno o cualquier combinación de dos de los grupos tipo hidrocarburo aromático, tales como el grupo fenilo y el grupo naftilo, grupos tipo hidrocarburo insaturado, tales como el grupo vinilo, grupos alcoxi de C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, grupos ariloxi, tales como el grupo fenoxi, átomos de halógeno (flúor, cloro, bromo y yodo), grupos carboxilo protegidos, grupos amino protegidos o grupos hidroxilo protegidos. Como grupos protectores del grupo carboxilo, grupo amino y grupo hidroxilo, similares a los anteriores, es posible usar grupos los protectores descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc. Específicamente, es posible mencionar el grupo éster como el grupo protector del grupo carboxilo. Es posible mencionar el grupo bencilo, los grupos acilo (grupo acetilo, grupo cloroacetilo, grupo benzoilo y grupo 4-metilbenzoilo) y el grupo ftaloilo como el grupo protector del grupo amino. Como el grupo protector del grupo amino es posible mencionar el grupo bencilo, el grupo 2-tetrapiranilo, grupos acilo (grupo acetilo, grupo cloroacetilo, grupo benzoilo y grupo 4-metilbenzoilo) y grupos sililo (grupo trialkilsililo, grupo alquilarilsililo). En particular, como el grupo protector del grupo 1,2-dihidroxi es posible mencionar un grupo protector que forme 2,2-dimetil-1,3-dioxolano.

Aunque el procedimiento de producción, el cual es la diana de la presente invención, puede usarse incluso en el caso de que R^7 del derivado α -hidroxicarboxilato ópticamente activo representado por la fórmula [9] sea un grupo tipo hidrocarburo aromático, la pureza óptica del producto diana, el derivado α -hidroxicarboxilato ópticamente activo (R^7 = un grupo hidrocarburo aromático) representado por la fórmula [10], disminuye significativamente, en comparación con el caso en el que R^7 sea un grupo alquilo o un grupo alquilo sustituido. Por lo tanto, es preferible un grupo alquilo o un grupo alquilo sustituido como R^7 del derivado α -hidroxicarboxilato ópticamente activo representado por la fórmula [9].

Como R^8 del derivado α -hidroxicarboxilato ópticamente activo representado por la fórmula [9], es posible mencionar el grupo metilo, el grupo etilo, el grupo propilo, el grupo butilo, el grupo amilo, el grupo hexilo, el grupo heptilo, el grupo octilo. El grupo alquilo que tiene un número de átomos de carbono de 3 ó mayor puede ser un de cadena lineal o ramificada. Además, cualquiera de los átomos de carbono en sí mismos del grupo alquilo o del grupo alquilo sustituido de R^7 y R^8 del derivado α -hidroxicarboxilato ópticamente activo representado por la fórmula [9] puede formar un enlace covalente para tener un anillo lactona.

La estereoquímica del átomo de carbono asimétrico del derivado α -hidroxicarboxilato ópticamente activo representado por la fórmula [9] puede ser la configuración R o S. La relación de exceso enantiomérico (%ee) no está particularmente limitada. Es suficiente usar una que tenga 90%ee o mayor. En general, es preferible 95%ee o mayor, y particularmente es más preferible 97%ee.

El derivado α -hidroxicarboxilato ópticamente activo representado por la fórmula [9] puede producirse similarmente a partir de varios α -aminoácidos comerciales ópticamente activos con referencia a Synthetic Communications (EE.UU.), 1991, Vol. 21, No. 21, p. 2165-2170. En los ejemplos se usó un producto comercial como (S)-lactato de etilo.

Es posible conseguir la reacción en la presente invención poniendo en contacto cualquiera de los hidroxí derivados anteriormente mencionados con fluoruro de sulfurilo en presencia de una base orgánica o en presencia de una base orgánica y "una sal o complejo que comprende una base orgánica y fluoruro de hidrógeno" seguido por una mezcla suficiente a la presión y temperatura predeterminadas posteriormente mencionadas.

La cantidad de fluoruro de sulfurilo (SO_2F_2) usada no está particularmente limitada. Es suficiente usar 1 mol o más, normalmente preferiblemente 1-10 moles, particularmente más preferiblemente 1-5 moles, con relación a 1 mol del hidroxí derivado representado por la fórmula [1].

Como la base orgánica, es posible mencionar trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, tri-n-propilamina, piridina, 2,3-lutidina, 2,4-lutidina, 2,5-lutidina, 2,6-lutidina, 3,4-lutidina, 3,5-lutidina, 2,3,4-colidina, 2,4,5-colidina, 2,5,6-colidina, 2,4,6-colidina, 3,4,5-colidina y 3,5,6-colidina. De éstas, son preferibles la trietilamina, diisopropiletilamina, tri-n-propilamina, piridina, 2,3-lutidina, 2,4-lutidina, 2,6-lutidina, 3,4-lutidina, 3,5-lutidina, 2,4,6-colidina, y 3,5,6-colidina. En particular, son más preferibles la trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,4-lutidina, 2,6-lutidina, 3,5-lutidina, y 2,4,6-colidina.

La cantidad de la base orgánica usada no está particularmente limitada. Es suficiente usar 1 mol o más, normalmente preferiblemente 1-20 moles, con relación a 1 mol del hidroxí derivado representado por la fórmula [1].

A continuación se explica en detalle "una sal o complejo que comprende una base orgánica y fluoruro de hidrógeno", la cual se puede usar en los procedimientos primero a séptimo.

Como la base orgánica de "la sal o complejo que comprende una base orgánica y fluoruro de hidrógeno", es posible mencionar trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, tri-n-propilamina, piridina, 2,3-lutidina, 2,4-lutidina, 2,5-lutidina, 2,6-lutidina, 3,4-lutidina, 3,5-lutidina, 2,3,4-colidina, 2,4,5-colidina, 2,5,6-colidina, 2,4,6-colidina, 3,4,5-colidina y 3,5,6-colidina. De éstas, son preferibles la trietilamina, diisopropiletilamina, tri-n-propilamina, piridina, 2,3-lutidina, 2,4-lutidina, 2,6-lutidina, 3,4-lutidina, 3,5-lutidina, 2,4,6-colidina, y 3,5,6-colidina. En particular, son más preferibles trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,4-lutidina, 2,6-lutidina, 3,5-lutidina, y 2,4,6-colidina.

La relación molar de base orgánica a fluoruro de hidrógeno de "la sal o complejo que comprende una base orgánica y fluoruro de hidrógeno" está en un intervalo de 100:1 a 1:100, normalmente preferiblemente 50:1 a 1:50, particularmente más preferiblemente 25:1 a 1:25. Además, es muy conveniente usar "un complejo que comprenda 1 mol de trietilamina y 3 moles de fluoruro de hidrógeno" y "un complejo que comprenda ~ 30% (~ 10% en moles) de piridina y ~ 70% (~ 90% en moles) de fluoruro de hidrógeno", los cuales son comercializados por Aldrich (Aldrich, catálogo general 2003-2004).

La cantidad de "la sal o complejo que comprende una base orgánica y fluoruro de hidrógeno" no está particularmente limitada. Es suficiente usar 0,3 moles o más, normalmente preferiblemente 0,5 – 50 moles, particularmente más preferiblemente 0,7 – 25 moles, en términos del anión fluoruro (F^-), con relación a 1 mol del hidroxí derivado representado por la fórmula [1].

Como disolvente de reacción, es posible mencionar la serie de hidrocarburos alifáticos tales como n-hexano, ciclohexano y n-heptano; la serie de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y mesitileno; la serie de hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano; la serie de éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano y terc-butil metil éter; la serie de ésteres tales como acetato de etilo y acetato de n-butilo; la serie de amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; la serie de nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; dimetilsulfóxido. De éstos, son preferibles n-heptano, tolueno, mesitileno, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, propionitrilo y dimetilsulfóxido. En particular, son preferibles tolueno, propionitrilo y dimetilsulfóxido. En particular, son más preferibles tolueno, mesitileno, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida y acetonitrilo. Es posible usar estos disolventes de reacción solos o en combinación.

La cantidad del disolvente de reacción usada no está particularmente limitada. Es suficiente usar 0,1 L (litros) o más, normalmente preferiblemente 0,1-20 L, particularmente más preferiblemente 0,1-10 L, con relación a 1 mol del hidroxi derivado representado por la fórmula [1].

La temperatura no está particularmente limitada. Es suficiente llevarla a cabo en un intervalo de -100 a +100°C, normalmente preferiblemente -80 a +80°C, particularmente preferiblemente -60 a +60°C. En el caso de llevar a cabo la reacción a una temperatura que no sea menor que el punto de ebullición (-49,7°C) del fluoruro de sulfurilo, es posible usar un reactor resistente a la presión.

La presión no está particularmente limitada. Es suficiente llevarla a cabo en un intervalo de presión atmosférica a 2 MPa, normalmente preferiblemente de presión atmosférica a 1,5 MPa, particularmente más preferiblemente de presión atmosférica a 1 MPa. Por lo tanto, es preferible llevar a cabo la reacción usando un reactor resistente a la presión fabricado de un material tal como acero inoxidable (SUS) o vidrio (revestimiento de vidrio).

El tiempo de reacción no está particularmente limitado. Es suficiente llevarlo a cabo en un intervalo de 0,1 a 72 horas. Puesto que depende del sustrato y de las condiciones de reacción, es preferible determinar como el punto final el tiempo en el cual la materia prima casi ha desaparecido, mientras que se sigue el progreso de la reacción mediante un medio analítico tal como cromatografía de gases, cromatografía de líquidos o RMN.

El tratamiento posterior no está particularmente limitado. Normalmente, es posible obtener un producto bruto vertiendo el líquido de la reacción terminada en agua o en una disolución acuosa de una base inorgánica (por ejemplo, hidrógeno-carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio) de metal alcalino, seguido por extracción con un disolvente orgánico (por ejemplo, tolueno, mesitileno, cloruro de metileno o acetato de etilo). Una sal formada por ácido fluorosulfúrico y una base orgánica o una sal de metal alcalino del ácido fluorosulfúrico, que se produce como subproducto del fluoruro de sulfurilo, tiene una distribución en agua notablemente alta. Por lo tanto, es posible separar eficientemente estas sales mediante una sencilla operación tal como lavar con agua y obtener el fluoro derivado diana representado por la fórmula [2] con una alta pureza química. Según la necesidad, puede purificarse para que tenga una mayor pureza química por tratamiento con carbón activado, destilación o recristalización.

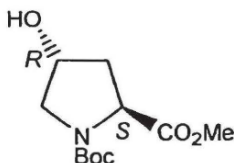
Ejemplos

En lo que sigue, se explican específicamente mediante ejemplos realizaciones de la presente invención. Sin embargo, la presente invención no está limitada a estos ejemplos.

Ejemplo 1

Se cargó un reactor resistente a la presión fabricado de acero inoxidable (SUS) con 2,45 g (9,99 mmol, 1,00 eq) de derivado 4-hidroxiprolina representado por la siguiente fórmula,

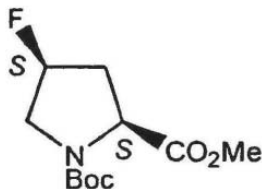
[Fórmula química 19]



10,0 mL de acetonitrilo y 1,10 g (10,87 mmol, 1,09 eq) de trietilamina, seguido por disminución de la temperatura interna a -40°C y luego borboteo de 2,00 g (19,60 mmol, 1,96 eq) de fluoruro de sulfurilo desde un cilindro. La temperatura interna se retornó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas y 20 minutos. Por medidas de cromatografía de gases se encontró que la conversión de la reacción fue 100%. El líquido de la reacción terminada se vertió sobre una disolución acuosa de carbonato de potasio [preparada a partir de 2,80 g (20,26 mmol, 2,03 eq) de carbonato de potasio y 50,0 mL de agua], seguido por extracción dos veces con 50,0 mL de acetato de etilo. La

capa orgánica recuperada se concentró a presión reducida, seguido por secado a vacío, obteniendo de este modo un producto bruto del derivado 4-fluoroprolina representado por la siguiente fórmula,

[Fórmula química 20]



5 como una sustancia semejante a un aceite de color marrón. La cantidad recuperada del producto bruto fue ligeramente mayor que el peso del rendimiento teórico. Por medidas de cromatografía de gases, se encontró que la selectividad del producto bruto fue 82,4% (las tres principales clases de impurezas se denominaron impurezas A-C, la impureza A, la impureza B y la impureza C estaban contenidas respectivamente en un 8,2%, 3,3% y 4,9%). Los datos instrumentales del producto bruto del derivado 4-fluoroprolina obtenido se muestran en lo que sigue
10 (asignados como una mezcla de isómeros E/Z resultante del grupo NBoc). Por ¹⁹F-RMN se encontró que el producto bruto no contenía en absoluto una sal (FSO₃H.Et₃N o FSO₃K) derivada del ácido fluorosulfúrico.

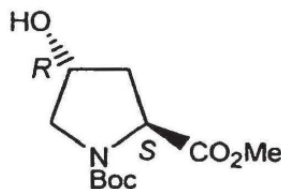
¹H-RMN (sustancia patrón: Me₄Si, disolvente deuterado: CDCl₃), δ ppm: 1,43&1,49 (s x 2, 9H totales), 1,95-2,55 (2H totales), 3,51-3,94 (2H totales), 3,75 (s, 3H), 4,36-4,58 (1H total), 5,10-5,31 (1H total).

¹⁹F-RMN (sustancia patrón: C₆F₆, disolvente deuterado: CDCl₃), δ ppm: -11,27 (1F total).

15 Ejemplo 2

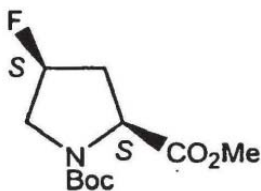
Se cargó un reactor resistente a la presión fabricado de acero inoxidable (SUS) con 2,45 g (9,99 mmol, 1,00 eq) de derivado 4-hidroxiprolina representado por la siguiente fórmula,

[Fórmula química 21]



20 13,0 mL de acetonitrilo, 3,50 g (34,59 mmol, 3,46 eq) de trietilamina y 1,60 g (9,92 mmol, 0,99 eq) de complejo trietilamina tris(flúoruro de hidrógeno), seguido por disminución de la temperatura interna a -40°C y luego borboteo de 2,00 g (19,60 mmol, 1,96 eq) de flúoruro de sulfurilo desde un cilindro. La temperatura interna se retornó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. Por medidas de cromatografía de gases se encontró que la conversión de la reacción fue 100%. El líquido de la reacción terminada se vertió sobre una disolución acuosa de carbonato de potasio [preparada a partir de 6,30 g (45,58 mmol, 4,56 eq) de carbonato de potasio y 100,0 mL de agua], seguido por extracción dos veces con 100,0 mL de acetato de etilo. La capa orgánica recuperada se concentró a presión reducida, seguido por secado a vacío, obteniendo de este modo un producto bruto del derivado 4-fluoroprolina representado por la siguiente fórmula,

[Fórmula química 22]

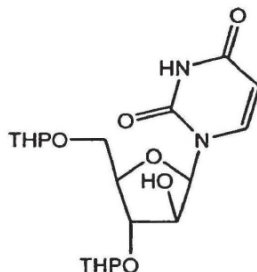


30 como una sustancia semejante a un aceite de color marrón. La cantidad recuperada del producto bruto fue ligeramente mayor que el peso del rendimiento teórico. Por medidas de cromatografía de gases, se encontró que la selectividad del producto bruto fue 91,0% (las tres principales clases de impurezas se denominaron impurezas A-C, la impureza A, la impureza B y la impureza C estaban contenidas respectivamente en un 6,4%, 2,4% y 0,1%). Los datos instrumentales del producto bruto del derivado 4-fluoroprolina obtenido fueron similares a los del ejemplo 1.
35

Ejemplo 3

Se cargó un reactor resistente a la presión fabricado de acero inoxidable (SUS) con 12,30 g (29,82 mmol, 1,00 eq) de derivado 1,β-D-arabinofuranosiluracilo representado por la siguiente fórmula,

[Fórmula química 23]



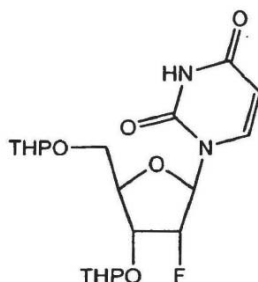
5

30,0 mL de acetonitrilo, 18,15 g (179,37 mmol, 6,02 eq) de trietilamina, y 19,30 g (119,71 mmol, 4,01 eq) de complejo trietilamina tris(fluoruro de hidrógeno), seguido por disminución de la temperatura interna a -40°C y luego borboteo de 10,00 g (97,98 mmol, 3,29 eq) de fluoruro de sulfurilo desde un cilindro. La temperatura interna se retornó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas y 30 minutos y luego a 40°C durante 5 horas y 30 minutos. Por medidas de cromatografía de líquidos se encontró que la conversión de la reacción no fue menor que 99%. El líquido de la reacción terminada se vertió sobre una disolución acuosa de carbonato de potasio [preparada a partir de 58,00 g (419,65 mmol, 14,07 eq) de carbonato de potasio y 300,0 mL de agua], seguido por extracción dos veces con 300,0 mL de acetato de etilo. La capa orgánica recuperada se lavó con 200,0 mL de salmuera al 10%, seguido por concentración a presión reducida y secado a vacío, obteniendo de este modo 12,83 g de un producto bruto de derivado 2'-desoxi-2'-fluorouridina representado por la siguiente fórmula,

10

15

[Fórmula química 24]



20

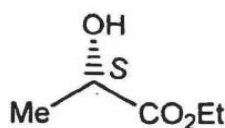
como una sustancia de color marrón semejante a un aceite. La cantidad recuperada del producto bruto fue ligeramente mayor que el peso del rendimiento teórico. Por medidas de cromatografía de líquidos, se encontró que la selectividad del producto bruto fue 83,2%. Los datos instrumentales del producto bruto del derivado 2'-desoxi-2'-fluorouridina obtenido se muestran en lo que sigue (se observaron cuatro clases de diastereómeros a partir de dos grupos THP).

¹⁹F-RMN (sustancia patrón: C₆F₆, disolvente deuterado: CDCl₃), δ ppm: -43,13 (dt, 51,9 Hz, 15,4 Hz), -42,50 (dt, 51,5 Hz, 15,4 Hz), -37,62 (dt, 51,5 Hz, 15,0 Hz), -37,55 (dt, 51,9 Hz, 15,0 Hz)/1F total.

25 Ejemplo 4

Se cargó un reactor resistente a la presión fabricado de acero inoxidable (SUS) con 9,60 g (81,27 mmol, 1,00 eq, pureza óptica; 98,4%ee) de un derivado α-hidroxicarboxilato ópticamente activo representado por la siguiente fórmula,

[Fórmula química 25]

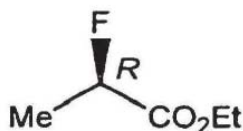


30

27,0 mL de mesitileno y 8,50 g (84,00 mmol, 1,03 eq) de trietilamina, seguido por disminución de la temperatura interna a -40°C y luego borboteo de 11,50 g (112,68 mmol, 1,39 eq) de fluoruro de sulfurilo desde un cilindro. La

temperatura interna se retornó a temperatura ambiente y se agitó durante 22 horas y 10 minutos. Por medidas de cromatografía de gases se encontró que la conversión de la reacción fue 100%. El líquido de la reacción terminada se vertió sobre una disolución acuosa de carbonato de potasio [preparada a partir de 7,90 g (57,16 mmol, 0,70 eq) de carbonato de potasio y 100,0 mL de agua], seguido por extracción dos veces con 45,0 mL de mesitileno. La capa orgánica recuperada se lavó con salmuera acidificada con ácido clorhídrico (preparada a partir de 95,0 mL de ácido clorhídrico 1N y 10,00 g de sal común), obteniendo de este modo 110,63 g de una disolución en mesitileno de un producto bruto de un derivado α -hidroxicarboxilato ópticamente activo representado por la siguiente fórmula,

[Fórmula química 26]



10 Por medidas de cromatografía de gases se encontró que la selectividad del producto bruto no fue menor que 99,0% (excepto mesitileno). La disolución de mesitileno del producto bruto se sometió a destilación fraccionada (81-90°C/20000 Pa), recuperando de este modo 26,82 g de una fracción principal. Mediante un espectro de ^1H -RMN se encontró que la fracción principal contenía 46,90 mmol del derivado α -hidroxicarboxilato ópticamente activo y la concentración de la fracción principal fue 21,0% en peso. El rendimiento total fue 58%. La pureza óptica y los datos

15 instrumentales de la fracción principal del derivado α -hidroxicarboxilato ópticamente activo se muestran en lo que sigue. Pureza óptica: 97,7%ee (se determinó llevando a cabo una reducción con un hidruro usando hidruro de litio y aluminio en exceso en tetrahidrofurano, dejando luego el (R)-2-fluoro-1-propanol obtenido en éster de Moser y realizando luego una cromatografía de gases. El porcentaje de transcripción de asimetría fue 99,3%).

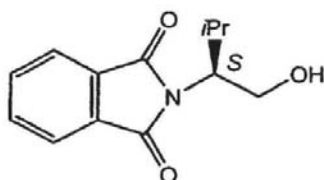
20 ^1H -RMN (sustancia patrón: Me_4Si , disolvente deuterado: CDCl_3), δ ppm: 1,32 (t, 7,2 Hz, 3H), 1,58 (dd, 23,6 Hz, 3H), 4,26 (q, 7,2 Hz, 2H), 5,00 (dq, 49,0 Hz, 6,9 Hz, 1H).

^{19}F -RMN (sustancia patrón: C_6F_6 , disolvente deuterado: CDCl_3), δ ppm: -21,88 (dq, 48,9 Hz, 24,4 Hz, 1F).

Ejemplo 5

Se cargó un reactor resistente a la presión fabricado de acero inoxidable (SUS) con 3,50 g (15,00 mmol, 1,00 eq) de un derivado alcohol primario representado por la siguiente fórmula,

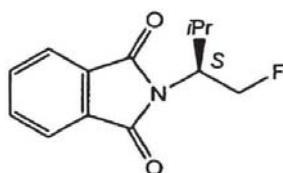
25 [Fórmula química 27]



30,0 mL de acetonitrilo, 8,35 g (82,52 mmol, 5,50 eq) de trietilamina, y 4,84 g (30,02 mmol, 2,00 eq) de complejo trietilamina tris(flúoruro de hidrógeno), seguido por disminución de la temperatura interna a -40°C y luego borboteo de 7,86 g (77,01 mmol, 5,13 eq) de fluoruro de sulfurilo desde un cilindro. La temperatura interna se retornó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora y 10 minutos. Se agitó adicionalmente a 60°C durante 39 horas y 30 minutos. Por medidas de cromatografía de gases se encontró que la conversión de la reacción fue 100%. Se añadieron 50,0 mL de agua al líquido de la reacción terminada, seguido por concentración a presión reducida, adición a continuación de 50,0 mL de agua al residuo concentrado y realización luego de una extracción con 100,0 mL de acetato de etilo. La capa orgánica recuperada se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por

35 concentración a presión reducida y secado a vacío, obteniendo de este modo 2,72 g de un producto bruto de derivado monofluorometilo representado por la siguiente fórmula,

[Fórmula química 28]



como una sustancia de color marrón oscuro semejante a un aceite. Por medidas de cromatografía de gases, se encontró que la selectividad del producto bruto fue 69,4%. Por ^{19}F -RMN y usando el método del patrón interno (sustancia patrón interno: C_6F_6) se encontró que el producto bruto contenía 3,45 mmol del derivado monofluorometilo. El rendimiento fue 23%. Los datos instrumentales del producto bruto del derivado monofluorometilo obtenido se muestran en lo que sigue.

^1H -RMN (sustancia patrón: Me_4Si , disolvente deuterado: CDCl_3), δ ppm: 0,90 (d, 6,8 Hz, 3H), 1,08 (d, 6,8 Hz, 3H), 2,44 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,76 (ddd, 46,6 Hz, 9,5 Hz, 4,8 Hz, 1H), 5,01 (dt, 46,6 Hz, 9,5 Hz, 1H), 7,74 (Ar-H, 2H), 7,86 (Ar-H, 2H).

^{19}F -RMN (sustancia patrón: C_6F_6 , disolvente deuterado: CDCl_3), δ ppm: -62,12 (dt, 13,3 Hz, 46,6 Hz, 1F).

- 10 Es posible producir el derivado alcohol primario del sustrato materia prima a partir de un valinol comercial ópticamente activo siguiendo la referencia Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc. El derivado monofluorometilo obtenido puede convertirse en 1-isopropil-2-fluoroetilamina ópticamente activa sin dañar la pureza óptica siguiendo como referencia el mismo libro.

Ejemplo 6

- 15 Se cargó un reactor resistente a la presión fabricado de acero inoxidable (SUS) con 1,39 g (7,98 mmol, 1,00 eq) de un derivado alcohol primario representado por la siguiente fórmula,

[Fórmula química 29]



- 20 16,0 mL de acetonitrilo, 4,45 g (43,98 mmol, 5,51 eq) de trietilamina, y 2,58 g (16,00 mmol, 2,01 eq) de complejo trietilamina tris(fluoruro de hidrógeno), seguido por disminución de la temperatura interna a -40°C y luego borboteo de 3,00 g (29,39 mmol, 3,68 eq) de fluoruro de sulfurilo desde un cilindro. La temperatura interna se retornó a temperatura ambiente y se agitó durante 19 horas y 15 minutos. Por medidas de cromatografía de gases se encontró que la conversión de la reacción fue 100%. Se añadieron 10,0 mL de agua al líquido de la reacción terminada, seguido por concentración de la disolución de acetonitrilo a presión reducida y realizando luego una extracción del residuo concentrado una sola vez con 10,0 mL de salmuera saturada, seguido por secado con sulfato de sodio anhidro, concentración a presión reducida y secado a vacío, obteniendo de este modo 0,36 g de un producto bruto de derivado monofluorometilo representado por la siguiente fórmula,

[Fórmula química 30]



- 30 como una sustancia de color marrón semejante a un aceite. Por medidas de cromatografía de gases, se encontró que la selectividad del producto bruto fue 98,6%. El rendimiento fue 26%. Los datos instrumentales del producto bruto del derivado monofluorometilo obtenido se muestran en lo que sigue.

^1H -RMN (sustancia patrón: Me_4Si , disolvente deuterado: CDCl_3), δ ppm: 1,42-1,88 (m, 10H), 3,35-3,52 (m, 2H), 3,70-3,88 (m, 2H), 4,45 (dt, 46,8 Hz, 6,1 Hz, 2H), 4,56 (m, 1H).

- 35 ^{19}F -RMN (sustancia patrón: C_6F_6 , disolvente deuterado: CDCl_3), δ ppm: -56,37 (septeto, 23,4 Hz, 1F).

Es posible producir el derivado alcohol primario del sustrato materia prima a partir de un 1,4-butanodiol comercial ópticamente activo siguiendo la referencia Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc. El derivado monofluorometilo obtenido puede convertirse en 4-fluoro-1-butanol siguiendo como referencia el mismo libro.

40 Ejemplo 7

Se cargó un reactor resistente a la presión fabricado de acero inoxidable (SUS) con 1,58 g (9,98 mmol, 1,00 eq) de un derivado alcohol primario representado por la siguiente fórmula,

[Fórmula química 31]



20,0 mL de acetonitrilo, 5,57 g (55,04 mmol, 5,52 eq) de trietilamina, y 3,22 g (19,97 mmol, 2,00 eq) de complejo trietilamina tris(fluoruro de hidrógeno), seguido por disminución de la temperatura interna a -40°C y luego borboteo de 2,04 g (19,99 mmol, 2,00 eq) de fluoruro de sulfurilo desde un cilindro. La temperatura interna se retornó a temperatura ambiente y se agitó durante 22 horas y 20 minutos. Por medidas de cromatografía de gases se encontró que la conversión de la reacción fue 100%. Se añadieron 20,0 mL de agua al líquido de la reacción terminada, seguido por la realización de una extracción una vez con 20,0 mL de acetato de etilo. La capa orgánica recuperada se lavó con 20,0 mL de agua y luego con 20,0 mL de salmuera saturada, seguido por secado con sulfato de sodio anhidro y concentración a presión reducida, obteniendo de este modo un producto bruto de un derivado monofluorometilo representado por la siguiente fórmula,

10 [Fórmula química 32]



como una sustancia de color marrón semejante a un aceite. Por medidas de cromatografía de gases, se encontró que la selectividad del producto bruto fue 94,2%. Por ^{19}F -RMN y usando el método del patrón interno (sustancia patrón interno: C_6F_6) se encontró que el producto bruto contenía 2,10 mmol del derivado monofluorometilo. El rendimiento fue 21%. Los datos instrumentales del producto bruto del derivado monofluorometilo obtenido se muestran en lo que sigue.

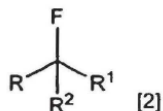
15 ^1H -RMN (sustancia patrón: Me_4Si , disolvente deuterado: CDCl_3), δ ppm: 0,89 (t, 6,8 Hz, 3H), 1,20-1,45 (m, 14H), 1,60-1,70 (m, 2H), 4,44 (dt, 47,6 Hz, 6,2 Hz, 2H).

^{19}F -RMN (sustancia patrón: C_6F_6 , disolvente deuterado: CDCl_3), δ ppm: -55,97 (septeto, 23,8 Hz, 1F).

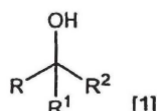
20 Como derivado alcohol primario del sustrato materia prima se usó un producto comercial.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un fluoro derivado, el cual está representado por la fórmula [2],

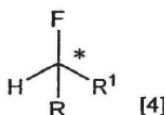


- 5 haciendo reaccionar un hidroxido derivado, el cual está representado por la fórmula [1],

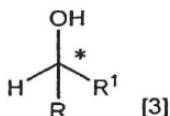


10 con fluoruro de sulfurilo (SO₂F₂) en presencia de una base orgánica. En la fórmula [1] y en la fórmula [2] cada uno de R, R¹ y R² es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo anillo aromático, o un grupo alcoxycarbonilo, en los que el grupo alquilo sustituido se define como un grupo alquilo, en el cual un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo alquilo inferior-amino, un grupo alquilo inferior-tio, un grupo ciano, un grupo aminocarbonilo (CONH₂), un grupo insaturado, un grupo anillo aromático, una base tipo ácido nucleico, un grupo anillo aromático-oxi, un grupo heterocíclico alifático, un grupo hidroxilo protegido, un grupo amino protegido, un grupo tiol protegido, o un grupo carboxilo protegido ha sido sustituido en el mismo en cualquier número y en cualquier combinación sobre cualquier átomo de carbono del grupo alquilo, en los que "inferior" quiere decir de C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada.

- 15
2. Un procedimiento para producir un fluoro derivado según la reivindicación 1, el cual se caracteriza porque en la reivindicación 1 la reacción se lleva a cabo fabricando "una sal o complejo que comprende una base orgánica y fluoruro de hidrógeno" presente adicionalmente en el sistema.
- 20
3. Un procedimiento para producir un fluoro derivado según la reivindicación 1, en el que el grupo alquilo se define como un grupo alquilo de C₁-C₁₆ de cadena lineal o ramificada; cualquiera de los átomos de carbono en sí mismos de cualquiera de dos grupos alquilo o alquilo sustituidos puede formar un enlace covalente para tener un anillo alifático, y los átomos de carbono del anillo alifático pueden estar parcialmente reemplazados con un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno para tener un anillo alifático heterocíclico; el grupo anillo aromático se define como un grupo hidrocarburo aromático o un grupo heterocíclico aromático que contiene un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre; el grupo alcoxycarbonilo se define como un grupo alcoxycarbonilo que comprende un grupo alcoxi de C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificada, y cualquiera de los átomos de carbono en sí mismos del grupo alcoxi y de cualquier grupo alquilo o alquilo sustituido pueden formar un enlace covalente para tener un anillo lactona.
- 25
4. Un procedimiento para producir un fluoro derivado según la reivindicación 3, el cual se caracteriza porque en la reivindicación 3 la reacción se lleva a cabo fabricando "una sal o complejo que comprende una base orgánica y fluoruro de hidrógeno" presente adicionalmente en el sistema.
- 30
5. Un procedimiento según la reivindicación 3 para producir un fluoro derivado ópticamente activo, el cual está representado por la fórmula [4],

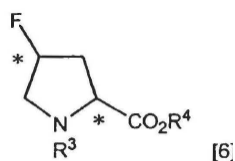


- 35 haciendo reaccionar un hidroxido derivado ópticamente activo, el cual está representado por la fórmula [3],

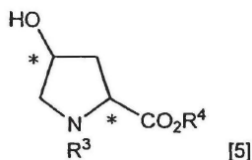


con fluoruro de sulfurilo (SO_2F_2) en presencia de una base orgánica. En la fórmula [3] y en la fórmula [4] cada uno de R y R^1 es independientemente un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido o un grupo alcóxicarbonilo; * representa un átomo de carbono asimétrico (R y R^1 no tienen el mismo sustituyente); el grupo alquilo se define como un grupo alquilo de C_1 - C_{16} de cadena lineal o ramificada; el grupo alquilo sustituido se define como un grupo alquilo, en el cual un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo alquilo inferior-amino, un grupo alquilo inferior-tio, un grupo ciano, un grupo aminocarbonilo (CONH_2), un grupo insaturado, un grupo anillo aromático, una base tipo ácido nucleico, un grupo anillo aromático-oxi, un grupo heterocíclico alifático, un grupo hidroxilo protegido, un grupo amino protegido, un grupo tiol protegido o un grupo carboxilo protegido ha sido sustituido en el mismo en cualquier número y en cualquier combinación sobre cualquier átomo de carbono del grupo alquilo, en los que "inferior" quiere decir de C_1 - C_6 de cadena lineal o ramificada; cualquiera de los átomos de carbono en sí mismos de dos grupos alquilo o alquilo sustituido puede formar un enlace covalente para tener un anillo alifático, y los átomos de carbono del anillo alifático pueden estar parcialmente reemplazados con un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno para tener un anillo alifático heterocíclico; el grupo alcóxicarbonilo se define como un grupo alcóxicarbonilo que comprende un grupo alcoxi de C_1 - C_{12} de cadena lineal o ramificada, y cualquiera de los átomos de carbono en sí mismos del grupo alcoxi y de cualquier grupo alquilo o alquilo sustituido pueden formar un enlace covalente para tener un anillo lactona; la estereoquímica del átomo de carbono, al cual está covalentemente unido el grupo hidroxilo, se invierte durante la reacción.

6. Un procedimiento para producir un fluoro derivado ópticamente activo según la reivindicación 5, el cual se caracteriza porque en la reivindicación 5 la reacción se lleva a cabo fabricando "una sal o complejo que comprende una base orgánica y fluoruro de hidrógeno" presente adicionalmente en el sistema.
7. Un procedimiento según la reivindicación 3 para producir un derivado 4-fluoroprolina, el cual está representado por la fórmula [6],

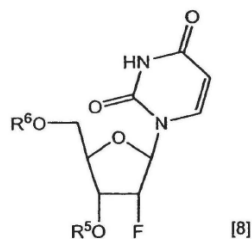


haciendo reaccionar un derivado 4-hidroxiprolina, el cual está representado por la fórmula [5],

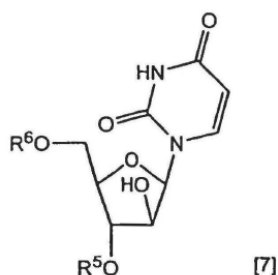


con fluoruro de sulfurilo (SO_2F_2) en presencia de una base orgánica. En la fórmula [5] y en la fórmula [6], R^3 representa un grupo protector del grupo amino secundario, R^4 representa un grupo protector del grupo carboxilo, * representa un átomo de carbono asimétrico y la estereoquímica de la posición 4 se invierte durante la reacción y la estereoquímica de la posición 2 se mantiene.

8. Un procedimiento para producir un derivado 4-hidroxiprolina según la reivindicación 7, el cual se caracteriza porque en la reivindicación 7 la reacción se lleva a cabo fabricando "una sal o complejo que comprende una base orgánica y fluoruro de hidrógeno" presente adicionalmente en el sistema.
9. Un procedimiento según la reivindicación 3 para producir un derivado 2'-desoxi-2'-fluorouridina, el cual está representado por la fórmula [8],

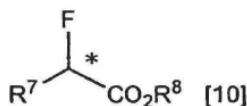


haciendo reaccionar un derivado 1,β-D-arabinofuranosiluracilo, el cual está representado por la fórmula [7],

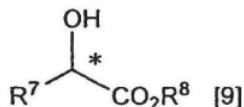


con fluoruro de sulfurilo (SO_2F_2) en presencia de una base orgánica. En la fórmula [7] y en la fórmula [8] cada uno de R^5 y R^6 representa independientemente un grupo protector del grupo hidroxilo.

- 5 **10.** Un procedimiento para producir un derivado 2'-desoxi-2'-fluorouridina según la reivindicación 9, el cual se caracteriza porque en la reivindicación 9 la reacción se lleva a cabo fabricando "una sal o complejo que comprende una base orgánica y fluoruro de hidrógeno" presente adicionalmente en el sistema.
- 11.** Un procedimiento según la reivindicación 3 para producir un derivado α -fluorocarboxilato ópticamente activo, el cual está representado por la fórmula [10],

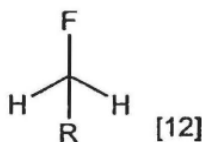


- 10 haciendo reaccionar un derivado α -hidroxicarboxilato ópticamente activo, el cual está representado por la fórmula [9],

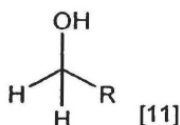


- 15 con fluoruro de sulfurilo (SO_2F_2) en presencia de una base orgánica. En la fórmula [9] y en la fórmula [10], R^7 representa un grupo alquilo o alquilo sustituido de C_1 - C_{12} , R^8 representa un grupo alquilo de C_1 - C_8 , cualquiera de los átomos de carbono en sí mismos del grupo alquilo o del grupo alquilo sustituido de R^7 y R^8 pueden formar un enlace covalente para tener un anillo lactona; * representa un átomo de carbono asimétrico y la estereoquímica de la posición α se invierte durante la reacción.

- 20 **12.** Un procedimiento para producir un derivado α -hidroxicarboxilato ópticamente activo según la reivindicación 11, el cual se caracteriza porque en la reivindicación 11 la reacción se lleva a cabo fabricando "una sal o complejo que comprende una base orgánica y fluoruro de hidrógeno" presente adicionalmente en el sistema.
- 13.** Un procedimiento según la reivindicación 3 para producir un derivado monofluorometilo, el cual está representado por la fórmula [12],



haciendo reaccionar un derivado alcohol primario, el cual está representado por la fórmula [11],



- 25 con fluoruro de sulfurilo (SO_2F_2) en presencia de una base orgánica. En la fórmula [11] y en la fórmula [12], R representa un grupo alquilo o un grupo alquilo sustituido; el grupo alquilo se define como un grupo alquilo de C_1 - C_{16} de cadena lineal o ramificada; el grupo alquilo sustituido se define como un grupo alquilo, en el cual un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo alquilo inferior-amino, un

- 5 grupo alquilo inferior-tio, un grupo ciano, un grupo aminocarbonilo (CONH₂), un grupo insaturado, un grupo anillo aromático, una base tipo ácido nucleico, un grupo anillo aromático-oxi, un grupo heterocíclico alifático, un grupo hidroxilo protegido, un grupo amino protegido, un grupo tiol protegido o un grupo carboxilo protegido ha sido sustituido en el mismo en cualquier número y en cualquier combinación sobre cualquier átomo de carbono del grupo alquilo, en los que "inferior" quiere decir de C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada.
14. Un procedimiento para producir un derivado monofluorometilo según la reivindicación 13, el cual se caracteriza porque en la reivindicación 13 la reacción se lleva a cabo fabricando "una sal o complejo que comprende una base orgánica y fluoruro de hidrógeno" presente adicionalmente en el sistema.