

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 513 091**

51 Int. Cl.:

C07C 67/317 (2006.01)

C07C 69/74 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2005 E 05727931 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 1731499**

54 Título: **Procedimiento para producir un compuesto éster 1,2-cis-2-fluorociclopropano-1-carboxílico**

30 Prioridad:

31.03.2004 JP 2004102746

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

24.10.2014

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**SATO, KOJI y
IMAI, MAKOTO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 513 091 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).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producir un compuesto éster 1,2-cis-2-fluorociclopropano-1-carboxílico

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un proceso para producir un compuesto fluorociclopropano que es útil como un intermedio para la producción de un compuesto de quinolona que sirve como un excelente medicamento o agroquímico.

10

Técnica anterior

Entre los nuevos agentes antibacterianos sintéticos de quinolona, los que tienen un grupo 1,2-cis-2-fluorociclopropilo como sustituyente en la posición 1 exhiben una fuerte actividad antibacteriana y una elevada seguridad, y por lo tanto se espera que sirvan como excelentes agentes antibacterianos sintéticos. Una materia prima necesaria para obtener un grupo 1,2-cis-2-fluorociclopropilo se prepara mediante el uso de ácido 1,2-cis-2-fluorociclopropano-1-carboxílico. Este compuesto se sintetiza mediante la descloración de éster 1-cloro-2-fluorociclopropano-1-carboxílico en dimetilsulfóxido en presencia de borohidruro de sodio (véase el Documento de Patente 1).

15

20

25

Sin embargo, tal descloración resultó ser tan problemática que cuando se realiza una reacción con agitación mediante una pala de agitación a escala industrial, la viscosidad de la mezcla de reacción aumenta bruscamente a medida que avanza la reacción y por tanto debilita la eficacia de la agitación, y como resultado la velocidad de reacción se ralentiza, por lo que se requiere un largo período de tiempo (varios días) hasta la finalización de dicha reacción. Además, tal descloración causó otro problema ya que cuando se realiza mediante el uso de dimetilsulfóxido que sirve como disolvente, la reacción produce sulfuro de dimetilo como un subproducto que tiene olor desagradable y por lo tanto termina empeorando el entorno de trabajo.

Documento de Patente 1: JP-A-1994-157418

30

El documento EP 0 712 831 A1 describe un procedimiento para producir éster 2-fluorociclopropano-1-carboxílico a partir de éster 2-fluoro-2-halo-ciclopropano-1-carboxílico mediante hidrogenolisis catalítica.

Descripción de la invención

35

Problemas a resolver por la invención

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento aplicable industrialmente para la producción de éster 1,2-cis-2-fluorociclopropano-1-carboxílico.

40

Medios para resolver los problemas

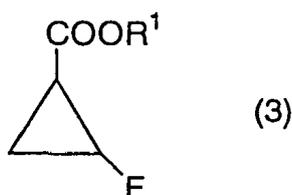
En vista de lo anterior, los autores de la presente invención realizaron estudios exhaustivos al respecto. Como resultado, encontraron que cuando un éster 2-fluorociclopropano-1-carboxílico que tiene, en la posición 1 o 2, un átomo de halógeno distinto de flúor se hace reaccionar con un agente reductor en presencia de un disolvente polar aprótico y una catalítica cantidad de un ácido de Lewis específico, se puede producir en gran cantidad y de manera selectiva un éster 1,2-cis-2-fluorociclopropano-1-carboxílico a temperatura más baja en el plazo de un corto período de tiempo. La presente invención se ha completado sobre la base de este hallazgo.

45

50

Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (3):

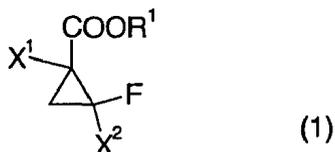
[F2]



[en donde R¹ representa un grupo alquilo C1-C8, un grupo arilo C6-C12, un grupo alqueno C2-C8, o un grupo aralquilo C7-C26], cuyo procedimiento se caracteriza porque comprende hacer reaccionar un

compuesto representado por la fórmula (1) :

[F1]



[en donde X¹ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; X² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; cuando uno de X¹ y X² es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, el otro es un átomo de hidrógeno; es decir, X¹ y X² no son simultáneamente átomos de hidrógeno; y R¹ tiene el mismo significado que se define en la fórmula (3)] con un agente reductor representado por la fórmula (2):



[en donde M¹ representa un átomo de metal alcalino; M² representa un átomo de metal alcalinotérreo o un átomo de cinc; R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo aciloxi C1-C8, o un grupo alcoxi C1-C6; m representa un número entero de 1 a 4; n representa un número entero de 0 a 3; y la suma de m y n es 4] en presencia de un disolvente polar aprótico, y uno o más ácidos de Lewis seleccionados entre haluros y sales de ácido trifluorometanosulfónico (triflatos) de un átomo seleccionado de entre boro, magnesio, aluminio, silicio, escandio, titanio, cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, cinc, galio, germanio, itrio, circonio, plata, cadmio, indio, estaño, antimonio, hafnio, plomo, bismuto, lantano, cerio, e iterbio; como se define adicionalmente mediante la reivindicación 1.

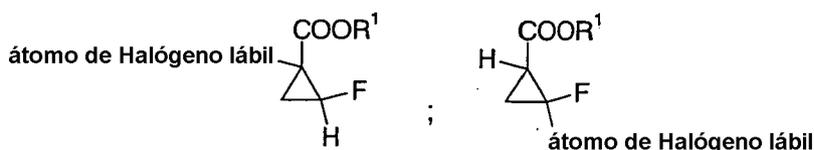
20 Efectos de la invención

De acuerdo con el procedimiento de producción de la presente invención, el tiempo requerido para la deshalogenación de un éster 2-fluorociclopropano-1-carboxílico que tiene, en la posición 1 o 2, un átomo de halógeno distinto de flúor puede ser reducido considerablemente, y se puede producir un éster 1,2-cis-2-fluorociclopropano-1-carboxílico de manera altamente selectiva con un alto rendimiento. El procedimiento de producción de la presente invención es industrialmente útil como procedimiento para producir ácido 1,2-cis-2-fluorociclopropano-1-carboxílico, que es una materia prima para la síntesis de nuevos agentes antibacterianos de quinolona.

30 Mejor modo de llevar a cabo la invención

Los compuestos de fórmula (1) (es decir, materia prima) se clasifican en dos tipos: uno es un compuesto en donde X¹, que puede ser un átomo de halógeno lábil (cloro, bromo, o yodo), está situado en el átomo de carbono (posición 1) al que está unido el radical éster carboxílico; y el otro es un compuesto en donde X², que puede ser un átomo de halógeno lábil, está situado en el átomo de carbono (posición 2) al que está unido el átomo de flúor. Cuando uno de X¹ y X² es un átomo de halógeno lábil, el otro es un átomo de hidrógeno. Esto excluye tanto el caso en el que cada uno de X¹ y X² es un átomo de hidrógeno y el caso en el que cada uno de X¹ y X² es un átomo de halógeno lábil. El átomo de halógeno representado por X¹ o X² es cloro, bromo, o yodo, y preferiblemente un átomo de cloro. Específicamente, dos tipos de compuestos de fórmula (1) son los siguientes.

[F3]



El grupo alquilo C1-C8 representado por R¹ es un grupo alquilo C1-C8 lineal, ramificado, o cíclico. Los ejemplos del grupo alquilo C1-C8 incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

Los ejemplos de grupo alqueno C2-C8 incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, 2-butenilo, 2-metilalilo, 1,1-dimetilalilo, 3-metil-2-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 4-pentenilo, hexenilo, y octenilo. R¹ puede representar adicionalmente ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, o ciclohexenilo.

El grupo arilo C6-C12 es fenilo o naftilo. El grupo arilo puede estar sustituido con un grupo alquilo C1-C6 tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, o terc-butilo; un grupo alcoxi C1-C6, tal como metoxi, etoxi, propoxi, o butoxi; un grupo ciano; un grupo nitro; cualquiera de los átomos de halógeno antes mencionados; un grupo amino; un grupo hidroxilo; o un grupo carboxilo. No se impone ninguna limitación concreta sobre la posición y el número de sustituyentes, pero el número de sustituyentes opcionales es de 1 a 3.

El "grupo aralquilo C7-C26" se refiere a un grupo aralquilo formado de cualquiera de los grupos arilo C6-C12 anteriormente mencionados y cualquiera de los grupos alquilo C1-C6 anteriormente mencionados. Los ejemplos de tal grupo aralquilo incluyen bencilo y fenetilo, y se prefiere un grupo bencilo. El grupo arilo que constituye el grupo aralquilo puede estar sustituido con cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente.

De los grupos anteriormente mencionados representados por R¹, se prefiere un grupo alquilo C1-C8, y es más preferido un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo grupo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, o un grupo terc-butilo, siendo particularmente preferido un grupo terc-butilo.

Cualquiera de los compuestos de fórmula (1) se puede producir a través de un método conocido. Por ejemplo, tal compuesto puede ser sintetizado fácilmente a partir de 1-cloro-ciclopropano-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo a través del método descrito en JP-A-1993-301827. Los compuestos (1) se clasifican en dos isómeros de acuerdo con la configuración del átomo de flúor en la posición 2 y el radical éster carboxílico en la posición 1; es decir, un isómero en el que el átomo de flúor en la posición 2 y el radical éster carboxílico en la posición 1 están en el mismo lado con respecto al plano del anillo de ciclopropano (en lo sucesivo, el isómero puede ser denominado como un "isómero cis"); y un isómero en el que el átomo de flúor en la posición 2 y el radical éster carboxílico en la posición 1 están en el lado opuesto con respecto al plano del anillo de ciclopropano (en lo sucesivo, el isómero puede ser denominado como un "isómero trans").

En la presente invención, un punto crítico es emplear las siguientes tres especies combinadas: un agente reductor de fórmula (2), un ácido de Lewis, y un disolvente polar aprótico. Cuando no se emplea una cualquiera de estas especies, un compuesto de fórmula (3) deja de ser producido de una manera altamente selectiva con un alto rendimiento en un corto período de tiempo. Por ejemplo, cuando no se emplea ningún ácido de Lewis, como se describe a continuación en los Ejemplos Comparativos 1 y 2, el rendimiento se vuelve bajo. Mientras tanto, cuando se emplea cualquier disolvente que no sea un disolvente polar aprótico, como se describe en los Ejemplos Comparativos 3 a 11, prácticamente no prosigue la reacción, o el rendimiento y la selectividad se vuelven bajos. Por lo tanto, cuando se emplea un disolvente polar aprótico, la reacción en el procedimiento de la presente invención se completa en un corto período de tiempo, y se alcanza un alto rendimiento. Por lo tanto, posiblemente, un disolvente polar aprótico no sirve sólo como disolvente de reacción, sino que actúa directamente sobre la deshalogenación reductora.

Los ejemplos del ácido de Lewis que se puede emplear en la presente invención incluyen haluros de un átomo seleccionado de entre boro, magnesio, aluminio, silicio, escandio, titanio (IV), cromo (II, III, o IV), manganeso, hierro (II o III), cobalto, níquel, cobre (I o II), cinc, galio, germanio, itrio, circonio, plata, cadmio, indio, estaño (II o IV), antimonio (III o IV), hafnio, plomo, bismuto, lantano, cerio, e iterbio; y sales de ácido trifluorometanosulfónico (triflatos) de tal átomo. De estos haluros, se prefiere un cloruro, y es más preferido cloruro de aluminio, cloruro de silano, cloruro de escandio, cloruro de cromo, cloruro de manganeso, cloruro de hierro (II o III), cloruro de cobalto, cloruro de níquel, cloruro de cobre (I o II), cloruro de germanio, cloruro de circonio, cloruro de plata, cloruro de indio, cloruro de estaño (II), cloruro de antimonio (III), cloruro de plomo, cloruro de bismuto, o un complejo de trifluoruro de boro éter, siendo particularmente preferidos cloruro de aluminio, cloruro de hierro (II), cloruro de cobalto, cloruro de plomo, cloruro de plata, o cloruro de indio. De los triflatos anteriormente mencionados, se prefiere triflato de escandio, triflato de cobre, triflato de plata, triflato de estaño, o triflato de hafnio, y son particularmente preferidos triflato de escandio, triflato de plata, o triflato de hafnio. Tal ácido de Lewis puede estar en forma de hidrato. Tal ácido de Lewis puede formar un complejo con un disolvente. Estos ácidos de Lewis se pueden emplear solos o combinando dos o más especies.

No se impone ninguna limitación particular sobre la cantidad de un ácido de Lewis que se va a emplear, pero su cantidad es preferiblemente de 0,01 a 100% en moles, de manera particularmente preferible de 0,1 a 10% en moles, con respecto a un compuesto de fórmula (1).

El agente reductor que se va a emplear en la presente invención es un compuesto de borohidruro metálico representado por la fórmula (2-1) o (2-2). Los ejemplos del átomo de metal alcalino mostrado en la fórmula (2-1) incluyen litio, sodio y potasio; y los ejemplos del átomo de metal alcalinotérreo mostrado en la fórmula (2-2) incluyen magnesio, calcio y estroncio. Asimismo, se emplea preferiblemente cinc. De estos átomos metálicos, se prefiere litio, sodio, calcio, o cinc, y es más preferido litio, sodio, o cinc, siendo particularmente preferido el sodio. Cuando n de la fórmula (2-1) o (2-2) es un número entero de 1 o más, el compuesto borohidruro de metal tiene un sustituyente R² seleccionado de entre un grupo ciano, un grupo aciloxi C1-C8, y un grupo alcoxi C1-C6. El sustituyente R² es

preferiblemente un grupo ciano o un grupo aciloxi C1-C8. Los ejemplos del grupo aciloxi C1-C8 incluyen formiloxi, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, valeriloxi, pivaloiloxi, benzoiloxi, bencilcarboniloxi, y trifluoroacetiloxi. El grupo alcoxi C1-C6 puede ser, por ejemplo, cualquiera de los anteriormente citados.

5 Los ejemplos específicos de tal compuesto borohidruro de metal incluyen borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de cinc, cianoborohidruro de sodio, y alcoxiborohidruro de sodio. El borohidruro de sodio es particularmente preferido. El grupo alcoxi del alcoxiborohidruro de sodio es preferiblemente un grupo alcoxi C1-C6 tal como metoxi, etoxi, o n-butoxi.

10 Tal compuesto borohidruro de metal puede ser uno disponible comercialmente. El compuesto borohidruro de metal que se va a emplear en la presente invención se pueden preparar durante su uso, ya que la mayoría de los compuestos borohidruro de metal (p. ej., borohidruro de cinc y cianoborohidruro de sodio) se pueden preparar fácilmente a partir de borohidruro de sodio y un compuesto metálico o un compuesto ciano. En la presente
15 se prepara en primer lugar el compuesto de borohidruro de metal, y con posterioridad se añade a la mezcla de reacción resultante un compuesto de fórmula (1).

La cantidad del agente reductor que se va a emplear es preferiblemente de 1,1 a 3 moles, particularmente de
20 manera preferible de 1,5 a 2 moles, basándose en 1 mol de un compuesto de fórmula (1).

Como se describió anteriormente, el procedimiento de producción de la presente invención se debe realizar en presencia de un disolvente polar aprótico seleccionado entre amidas disolventes tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAc), y N-metil-2-pirrolidona (NMP); disolventes de urea cíclicos tales como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidinona (DMPU); y ésteres de ácido acético.
25 Se prefieren las amidas disolventes o los disolventes de urea cíclicos, y los ejemplos específicos incluyen N,N-dimetilacetamida (DMAc), N-metil-2-pirrolidona (NMP), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H) pirimidinona (DMPU). De éstos, se prefieren las amidas disolventes, y es particularmente preferida la N,N-dimetilacetamida (DMAc).

30 Cuando, en un compuesto de fórmula (1), un átomo de halógeno lábil está unido al átomo de carbono al que está unido el radical éster carboxílico, se puede emplear un éster de ácido acético como disolvente polar aprótico.

Estos disolventes polares apróticos se pueden emplear solos o combinando dos o más especies.

35 En tanto se asegure la cantidad de disolvente polar aprótico anteriormente mencionado necesaria para llevar a cabo la reacción de la presente invención, se puede seleccionar y emplear cualquier disolvente que no sea el disolvente polar aprótico como disolvente de reacción. Tal disolvente de reacción es preferiblemente un disolvente aprótico. Los ejemplos del disolvente aprótico que se puede emplear incluyen éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, t-butil metil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, y dioxano; e hidrocarburos tales como ciclohexano, benceno, tolueno,
40 y xileno.

La cantidad del disolvente polar aprótico que se va a emplear es preferiblemente de 1 a 20 veces (v/p), particularmente preferiblemente de 3 a 10 veces (v/p), la de un compuesto de fórmula (1). El disolvente aprótico
45 anteriormente mencionado puede representar una parte de la cantidad anteriormente descrita de disolvente polar aprótico.

La temperatura de reacción es preferiblemente de 0 a 60 ° C, particularmente preferiblemente de 0 a 40°C. Cuando se genera una gran cantidad de calor durante el curso de la reacción, el procedimiento de producción puede llevarse
50 a cabo bajo refrigeración.

Una vez finalizada la reacción, un compuesto de fórmula (3) se recoge de la mezcla de reacción resultante a través de un procedimiento empleado normalmente. Por ejemplo, el compuesto se obtiene sometiendo la mezcla de reacción a la extracción, y la eliminación de sustancias inorgánicas través de la separación de la capa acuosa, seguido de la eliminación del disolvente de la capa orgánica por medio de evaporación. Si fuera necesario, el
55 producto objetivo obtenido de este modo se puede purificar adicionalmente por medio de, por ejemplo, destilación o cromatografía.

De acuerdo con el procedimiento de producción de la presente invención, a partir de una mezcla de isómeros cis y trans de un compuesto de fórmula (1), se puede producir un compuesto de fórmula (3) de tal manera que la razón de isómero cis/isómero trans se encuentre dentro de un intervalo de 80,3/19,7 a 97/3; es decir, el isómero cis de un compuesto de fórmula (3) se puede producir de una manera altamente selectiva. De acuerdo con el procedimiento de producción de la presente invención, el isómero innecesario (isómero trans) de un compuesto (1) se puede convertir en el isómero necesario (isómero cis) de un compuesto de fórmula (3), y el contenido de isómero cis del compuesto de fórmula (3) se puede aumentar. Además, la reacción se puede completar en un corto período de
60

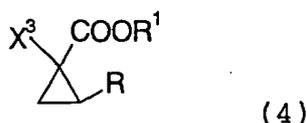
tiempo, y un producto objetivo se produce industrialmente de manera ventajosa.

En la práctica del procedimiento de la presente invención, no se impone ninguna limitación particular sobre el orden de adición de un agente reductor de fórmula (2) y un ácido de Lewis específico a un compuesto de fórmula (1). Cuando estos reactivos se añaden en cualquier orden, se puede permitir que prosiga la deshalogenación.

El ácido 1,2-cis-2-fluorociclopropano-1-carboxílico, que sirve como un intermedio para la síntesis de nuevos agentes antibacterianos de quinolona se puede producir fácilmente a través del siguiente procedimiento: un compuesto de fórmula (3) producido a través del procedimiento de producción de la presente invención es hidrolizado a través de una técnica empleada habitualmente, para formar de este modo ácido 2-fluorociclopropano-1-carboxílico, seguido de recristalización, suspensión, resolución óptica, y similares.

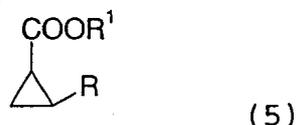
El procedimiento de la presente invención descrito anteriormente se puede aplicar, en lugar de a un compuesto representado por la fórmula (1), a un compuesto representado por la fórmula (4):

[F4]



[en donde R¹ tiene el mismo significado como se definió anteriormente; R representa un átomo de hidrógeno o COOR²; R² representa un grupo alquilo C1-C8, un grupo arilo C6-C12, un grupo alqueno C2-C8, o un grupo aralquilo C7-C26; y X³ representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo], por medio de lo cual se puede producir un compuesto representado por la fórmula (5):

[F5]



[en donde R¹ y R tienen los mismos significados que se han definido anteriormente].

R¹ de un compuesto representado por la fórmula (4) tiene el mismo significado como se define en el caso de un compuesto de fórmula (1). Cuando R es -COOR², se puede considerar que R² tiene el mismo significado que R¹.

En el procedimiento de la presente invención, la adición de un compuesto de fósforo puede activar los ácidos de Lewis anteriormente mencionados. No se impone ninguna limitación particular sobre el compuesto de fósforo que se va a añadir, con tal que pueda formar un complejo con cualquiera de los ácidos de Lewis mencionados anteriormente. Los ejemplos de tal compuesto de fósforo incluyen trifenilfosfina, 1,2-bis(difenilfosfina)etano, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, y N,N'-bis(salicilideno)etilendiamina. En el caso en el que se añade tal agente de activación, incluso cuando no se añade el disolvente polar aprótico anteriormente mencionado (por ejemplo, una amida), la deshalogenación prosigue.

Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación con más detalle con referencia a los Ejemplos y los Ejemplos de Referencia, que no deben considerar limitantes de la invención.

Las siguientes abreviaturas representan los disolventes y los grupos correspondientes.

NMP: N-metil-2-pirrolidona

DMAc: N, N-dimetilacetamida

DMI: 1,3-dimetil-2-imidazolidinona

DMPU: 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2 (1H) pirimidinona

THF: tetrahidrofurano

MTBE: metil t-butil éter

OTf: sal de ácido trifluorometanosulfónico

Ejemplo 1 Producción de 2-fluoro-ciclopropano-1-carboxilato de terc-butilo (3a)

Se disolvió borohidruro de sodio (8,75 g, 231,21 mmoles) en NMP (95 ml) agitando con una pala de agitación a temperatura ambiente. Con posterioridad, a la solución resultante se le añadió una solución en NMP (20 ml) de 1-cloro-2-fluoro-ciclopropano-1-carboxilato de terc-butilo (cis/trans = 62/38) (en lo sucesivo, el compuesto será referido como "compuesto (1a)") (30 g, 154,14 mmoles). Se añadió gradualmente una solución en NMP (35 ml) de hexahidrato de cloruro de cobalto (1,1 g, 4,62 mmoles) a la mezcla de reacción resultante enfriando con hielo. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla resultante se agitó con una pala de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, y a 40°C durante tres horas. Después de la terminación de la reacción, se añadió agua (120 ml) a la mezcla de reacción resultante a la misma temperatura, seguido de adición de ácido clorhídrico 5 N (30 ml). Con posterioridad, se añadió tolueno a la mezcla de reacción para la extracción. La capa de tolueno resultante se lavó con agua, y después se secó sobre sulfato de sodio, para producir de ese modo una solución de tolueno que contenía 24,3 g (rendimiento: 98%) del compuesto del título. El rendimiento se determinó por medio de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (lo mismo se aplicará de aquí en adelante).

Condiciones del análisis mediante HPLC: columna: MERCK Chromorith Performance RP-18 100-4,6 mm, fase móvil: pH 4,2 tampón de fosfato/acetronitrilo = 70/30: velocidad de flujo: 1,0 ml/min, longitud de onda de detección: 220 nm.

Se encontró que la razón cis/trans era de 94/6 a través de análisis de cromatografía de gases (GS).

Condiciones del análisis GS: detector: FDI, columna: Glscience NEUTRA BOND-5 (30 m x 0,25 mm), temperatura de la cámara de vaporización de la muestra: 250°C, temperatura de la unidad de detección: 250°C, gas portador: nitrógeno (80 kPa), hidrógeno (60 kPa), aire (50 kPa).

Ejemplo 2 Producción de 2-fluoro-ciclopropano-1-carboxilato de terc-butilo (3a)

Se disolvió Borohidruro de sodio (8,75 g, 231,21 mmoles) en NMP (95 ml) agitando con una pala de agitación a temperatura ambiente. Con posterioridad, a la solución resultante se le añadió una solución en NMP (15 ml) del compuesto (1a) (30 g, 154,14 mmoles). Se añadió gradualmente a la mezcla de reacción resultante una solución en NMP (40 ml) de cloruro de indio (340,9 mg, 1,54 mmoles) enfriando con hielo. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla resultante se agitó con una pala de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la terminación de la reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 N (150 ml) a la mezcla de reacción resultante a la misma temperatura. Con posterioridad, se añadió tolueno a la mezcla de reacción para la extracción. La capa de tolueno resultante se lavó con agua, y después se secó sobre sulfato de sodio, para producir de ese modo una solución de tolueno que contenía 21,0 g (rendimiento: 85%) del compuesto del título. Se encontró que la razón cis/trans era de 93/7 a través de análisis de cromatografía de gases.

Ejemplos 3 a 27 Producción de 2-fluorociclopropano-1-carboxilato de terc-butilo (3a)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el ácido de Lewis se cambió, el compuesto (1a) se empleó en una cantidad de 500 mg, y la reacción se realizó a 50°C, a fin de obtener el compuesto del título. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Ej.	Ácido de Lewis (0,1 eq. mol)	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento de compuesto (3a) (%)	Cis/trans
3	AlCl ₃	5	87	92/8
4	PdCl ₂	22	73	90/10
5	FeCl ₂	4	89	91/9
6	Sc(OTf) ₃	5	76	91/9
7	AgCl	6	74	91/9
8	PdCl ₂	6	85	91/9
9	SiCl ₄	7	81	90/10
10	SnCl ₂	18	73	91/9
11	Sn(OTf) ₂	18	72	90/10

Ej.	Ácido de Lewis (0,1 eq. mol)	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento de compuesto (3a) (%)	Cis/trans
12	CuCl	22	79	92/8
13	CuCl ₂	22	86	91/9
14	Cu(OTf) ₂	22	84	90/10
15	ZrCl ₄	24	61	93/7
16	FeCl ₃	21	86	91/9
17	SbCl ₃	22	77	91/9
18	BiCl ₃	22	77	91/9
19	MnCl ₂	22	67	91/9
20	ScCl ₃	24	59	92/8
21	NiCl ₂	18	77	92/8
22	CrCl ₃	21	66	92/8
23	CoCl ₂	1	96	91/9
24	GeCl ₄	21	79	90/10
25	AqOTf	22	80	91/9
26	Hf(OTf) ₄	22	60	91/9
27	BF ₃ ·Et ₂ O	9	79	93/7

Ejemplo 28 Producción de 2-fluoro-ciclopropano-1-carboxilato de terc-butilo (3a)

5 Se disolvió borohidruro de sodio (8,75 g, 231,21 mmoles) en DMAc (95 ml) agitando con una pala de agitación a temperatura ambiente. Con posterioridad, a la solución resultante se le añadió una solución en DMAc (15 ml) del compuesto (1a) (30 g, 154,14 mmoles). Se añadió gradualmente a la mezcla de reacción resultante una solución en DMAc (40 mL) de hexahidrato de cloruro de cobalto (183 mg, 0,77 mmoles) enfriando con hielo. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla resultante se agitó con una pala de agitación durante 1 hora y 30 minutos a la misma temperatura, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 40°C durante 10 1 hora y 30 minutos. Después de la terminación de la reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 N (150 ml) a la mezcla de reacción resultante a la misma temperatura. Con posterioridad, se añadió tolueno a la mezcla de reacción para la extracción. La capa de tolueno resultante se lavó con agua, y después se secó sobre sulfato de sodio, para producir de ese modo una solución de tolueno que contenía 24,7 g (rendimiento: 100%) del compuesto del título. Se encontró que la razón cis/trans era 92,5/7,5 a través de análisis de cromatografía de gases.

15 Ejemplos 29 a 32 Producción de 2-fluorociclopropano-1-carboxilato de terc-butilo (3a)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 28, excepto que el ácido de Lewis se cambió, el compuesto (1a) se empleó en una cantidad de 500 mg, y la reacción se realizó a 50°C, con el fin de obtener el compuesto del título. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Ej.	Ácido de Lewis (0,03 eq. mol)	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento de compuesto (3a) (%)	Cis/trans
29	InCl ₃	5	87	92/8
30	InCl ₃ ·4H ₂ O	5	88	93/7

Ej.	Ácido de Lewis (0,03 eq. mol)	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento de compuesto (3a) (%)	Cis/trans
31	CoCl ₂	1	98	92/8
32	BF ₃ ·Et ₂ O	6	89	94/6

Ejemplo 33 Producción de 2-fluoro-ciclopropano-1-carboxilato de terc-butilo (3a)

5 Se disolvió borohidruro de sodio (146,0 mg, 3,86 mmoles) en DMI (1 ml) agitando a temperatura ambiente. Con posterioridad, a la solución resultante se le añadió una solución en DMI (0,5 ml) del compuesto (1a) (500 mg, 2,57 mmoles). Se añadió gradualmente a la mezcla de reacción resultante una solución en DMI (1 ml) de hexahidrato de cloruro de cobalto (18,3 mg, 0,08 mmoles) enfriando con hielo. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 20 horas. Después de la terminación de la reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 N (2,5 ml) a la mezcla de reacción resultante a la misma temperatura. Con posterioridad, se añadió 10 tolueno a la mezcla de reacción para la extracción. La capa de tolueno resultante se lavó con agua, y después se secó sobre sulfato de sodio, para producir de ese modo una solución en tolueno que contenía 329,3 mg (rendimiento: 80%) del compuesto del título. Se encontró que la razón cis/trans era 95,5/4,5 a través de análisis de cromatografía de gases.

15 Ejemplo 34 Producción de 2-fluoro-ciclopropano-1-carboxilato de terc-butilo (3a)

Se disolvió borohidruro de sodio (146,0 mg, 3,86 mmoles) en DMPU (1 ml) agitando a temperatura ambiente. Con posterioridad, a la solución resultante se le añadió una solución en DMPU (0,5 ml) del compuesto (1a) (500 mg, 2,57 mmoles). Se añadió gradualmente a la mezcla de reacción resultante una solución en DMPU (1 ml) de hexahidrato 20 de cloruro de cobalto (18,3 mg, 0,08 mmoles) enfriando con hielo. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 20 horas. Después de la terminación de la reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 N (2,5 ml) a la mezcla de reacción resultante a la misma temperatura. Con posterioridad, se añadió tolueno a la mezcla de reacción para la extracción. La capa de tolueno resultante se lavó con agua, y después se secó sobre sulfato de sodio, para producir de ese modo una solución en tolueno que contenía 300,4 mg 25 (rendimiento: 73%) del compuesto del título. Se encontró que la razón cis/trans era 97/3 a través de análisis de cromatografía de gases.

Ejemplo 35 Producción de 2-fluoro-ciclopropano-1-carboxilato de terc-butilo (3a)

30 Se disolvió borohidruro de sodio (340,3 mg, 9,0 mmoles) en acetato de etilo (1 ml) agitando a temperatura ambiente. Con posterioridad, a la solución resultante se le añadió una solución en acetato de etilo (0,5 ml) del compuesto (1a) (500 mg, 2,57 mmoles). Se añadió gradualmente a la mezcla de reacción resultante una solución en acetato de etilo (1 ml) de hexahidrato de cloruro de cobalto (18,3 mg, 0,08 mmoles) enfriando con hielo. Después de la terminación 35 de la adición gota a gota, la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 40 horas. Después de la terminación de la reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 N (2,5 ml) a la mezcla de reacción resultante a la misma temperatura. Con posterioridad, se añadió tolueno a la mezcla de reacción para la extracción. La capa de tolueno resultante se lavó con agua, y después se secó sobre sulfato de sodio, para producir de ese modo una solución en tolueno que contenía 362,1 mg (rendimiento: 88%) del compuesto del título. Se encontró que la razón cis/trans era 80,3/19,7 por 40 análisis de cromatografía de gases.

Ejemplo comparativo 1 Producción de 2-fluorociclopropano-1-carboxilato de terc-butilo (3a)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que no se añadió hexahidrato de cloruro de cobalto, y la agitación con una pala de agitación se realizó a 70°C durante 18 horas después de la adición del compuesto (1a), con el fin de 45 obtener una solución en tolueno que contenía 15,1 g (rendimiento: 61%) del compuesto del título. Se encontró que la razón cis/trans era 92/8 a través del análisis de cromatografía de gases.

Ejemplo comparativo 2 Producción de 2-fluorociclopropano-1-carboxilato de terc-butilo (3a)

50 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que no se añadió de hexahidrato de cloruro de cobalto, y la agitación con una pala de agitación se realizó a 50°C durante 15 horas después de la adición del compuesto (1a), con el fin de obtener una solución en tolueno que contenía 2,47 g (rendimiento: 10%) del compuesto del título. Se encontró que la razón cis/trans era 90/10 a través de análisis de cromatografía de gases.

55 Ejemplo de referencia 1 Producción de ácido 1,2-cis-2-fluorociclopropano-1-carboxílico

A la solución en tolueno (150 mL) de 2-fluoro-ciclopropano-1-carboxilato de terc-butilo (3a) (12,4 g, cis/trans = 93/7) obtenida en el Ejemplo 2, se le añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (732,0 mg, 3,85 mmoles), y la

mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora y 30 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción resultante, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 3,5 N (30 ml) a la mezcla de reacción, y la capa orgánica resultante se separó. Se añadió a la capa acuosa ácido clorhídrico concentrado (6,2 ml) para ajustar el pH a aproximadamente 1. Con posterioridad, la capa acuosa se sometió a extracción con metil terc-butil éter, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida, para producir de ese modo ácido 2-fluoro-ciclopropano-1-carboxílico (6,75 g, cis/trans = 93/7) en forma de una sustancia oleosa. A la sustancia oleosa, se le añadió n-heptano (100 ml), seguido por suspensión a temperatura ambiente durante 30 minutos y a -15°C durante 1 hora y 30 minutos. Los cristales precipitados de este modo se recogieron mediante filtración y después se secaron, con el fin de obtener 6,43 g del compuesto del título en forma de cristales de color blancos. Los cristales se sometieron a análisis de cromatografía de gases, y se encontró que la razón cis/trans era 99,2/0,8.

Ejemplo 36 Producción de 2-fluoro-ciclopropano-1-carboxilato de etilo (3b)

Se añadió borohidruro de sodio (170 mg, 4,50 mmoles) a, y se disolvió en, N, N-dimetilacetamida (1,5 ml) a temperatura ambiente, seguido de adición de una solución en N,N-dimetilacetamida (1,0 ml) de 1-cloro-2-fluoro-ciclopropano-1-carboxilato de etilo (en lo sucesivo, el compuesto será referido como "compuesto (1b)") (cis/trans = 95/5) (500 mg, 3,00 mmoles). Se añadió hexahidrato de cloruro de cobalto (3,6 mg, 0,015 mmoles) a la solución resultante a la misma temperatura. Después de la terminación de la adición, la mezcla resultante se agitó a 40°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, toda la mezcla de reacción se diluyó con una fase móvil de HPLC hasta 50 ml, con el fin de obtener una solución que contenía 381,3 mg (rendimiento: 96%) del compuesto del título. El rendimiento se determinó por medio de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (lo mismo se aplicará más adelante).

Condiciones del análisis mediante HPLC: columna: GL-Ciencia Inertsil ODS-3V 4,6-150 mm, fase móvil: pH 7,0 tampón de fosfato/acetronitrilo = 70/30, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, longitud de onda de detección: 220 nm.

Se encontró que la razón cis/trans era 94/6 a través de análisis de cromatografía de gases (GS). Condiciones de análisis GS: detector: FDI, columna: GL-Science NEUTRA BOND-5 (30 m x 0,25 mm), temperatura del horno: 60 a 200°C, temperatura de la cámara de vaporización de la muestra: 250°C, temperatura de la unidad de detección: 250°C, gas portador: nitrógeno (80 kPa), hidrógeno (60 kPa), aire (50 kPa).

(1b, isómero cis); RMN ^1H (CD_3OD) δ : 4,87 (1H, ddd, J = 63,2, 6,8, 4,9 Hz), 4,29 (2H, c, J = 6,8 Hz), 2,45 (1H, ddd, J = 23,4, 8,8, 4,9 Hz), 1,61 (1H, ddd, J = 12,2, 8,8, 6,8 Hz), 1,33 (3H, t, J = 6,8 Hz).

(1b, isómero trans); RMN ^1H (CD_3OD) δ : 4,88 (1H, ddd, J = 64,5, 6,8, 4,9 Hz), 4,24 (2H, c, J = 7,3 Hz), 1,96 (1H, ddd, J = 15,1, 8,3, 6,8 Hz), 1,68 (1H, ddd, J = 21,5, 8,3, 4,4 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7,3 Hz).

(3b, isómero cis); RMN ^1H (CD_3OD) δ : 4,73 (1H, dm, J = 63,1Hz), 4,20 (2H, c, J = 7,1 Hz), 1,84-1,75 (2H, m), 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,18-1,11 (1H, m).

(3b, isómero trans); RMN ^1H (CD_3OD) δ : 4,80 (1H, dm, J = 63,5Hz), 4,14 (2H, c, J = 7,1 Hz), 2,11-2,04 (1H, m), 1,49-1,41 (1H, m), 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,34-1,24 (1H, m).

Ejemplo 37 Producción de 2-fluoro-ciclopropano-1-carboxilato de etilo (3b)

Se añadió borohidruro de sodio (51 mg, 1,35 mmoles) a, y se disolvió en, N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) a temperatura ambiente, seguido de adición de una solución en N,N-dimetilacetamida (1,0 ml) del compuesto (1b) (cis/trans = 6/94) (150 mg, 0,90 mmoles). Se añadió hexahidrato de cloruro de cobalto (1,2 mg, 0,005 mmoles) a la solución resultante a la misma temperatura. Después de la terminación de la adición, la mezcla resultante se agitó a 40°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, toda la mezcla de reacción se diluyó con una fase móvil de HPLC hasta 25 ml, con el fin de obtener una solución que contenía 93,8 mg (rendimiento: 79%) del compuesto del título. El rendimiento se determinó por medio de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (lo mismo se aplicará de aquí en adelante).

Condiciones del análisis mediante HPLC: columna: GL-Ciencia Inertsil ODS-3V 4,6-150 mm, fase móvil: pH 7,0 tampón fosfato/acetronitrilo = 70/30, velocidad de flujo 1,0 ml/min, longitud de onda de detección: 220 nm.

Se encontró que la razón cis/trans era 95/5 a través de análisis de cromatografía de gases (GS). Condiciones de análisis GS: detector: FDI, columna: GL-Science NEUTRA BOND-5 (30 m x 0,25 mm), temperatura del horno: 60 a 200°C, temperatura de la cámara de vaporización de la muestra: 250°C, temperatura de la unidad de detección: 250°C, gas portador: nitrógeno (80 kPa), hidrógeno (60 kPa), aire (50 kPa).

Ejemplo 38 Producción de 2-fluoro-ciclopropano-1-carboxilato de metilo (3c)

Se añadió borohidruro de sodio (186 mg, 4,92 mmoles) a, y se disolvió en, N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) a temperatura ambiente, seguido de adición de una solución en N,N-dimetilacetamida (1,0 ml) de 1-cloro-2 fluoro-ciclopropano-1-carboxilato de metilo (en lo sucesivo, el compuesto será referido como "compuesto (1c)") (cis/trans =

95/5) (500 mg, 3,27 mmoles). Se añadió hexahidrato de cloruro de cobalto (3,9 mg, 0,016 mmoles) a la solución resultante a la misma temperatura. Después de la terminación de la adición, la mezcla resultante se agitó a 40°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, toda la mezcla de reacción se diluyó con una fase móvil de HPLC hasta 50 ml, con el fin de obtener una solución que contenía 386,2 mg (rendimiento: 93%) del compuesto del título. El rendimiento se determinó por medio de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (lo mismo se aplicará más adelante).

Condiciones del análisis mediante HPLC: columna: GL-Science Inertsil ODS-3V 4,6-250 mm, fase móvil: pH 7,0 tampón fosfato/acetonitrilo = 70/30, velocidad de flujo: 1,0 mL/min, longitud de onda de detección: 220 nm.

Se encontró que la razón cis/trans era 95/5 a través de análisis de cromatografía de gases (GS). Condiciones de análisis GS: detector: FDI, columna: GL-Science NEUTRA BOND-5 (30 m x 0,25 mm), temperatura del horno: 60 a 200°C, temperatura de la cámara de vaporización de la muestra: 250°C, temperatura de la unidad de detección: 250°C, gas portador: nitrógeno (80 kPa), hidrógeno (60 kPa), aire (50 kPa).

(1c, isómero cis); RMN ^1H (CD_3OD) δ : 4,88 (1H, ddd, J = 63,0, 6,8, 4,9 Hz), 3,85 (3H, s), 2,46 (1H, ddd, J = 23,4, 8,8, 4,9 Hz), 1,63 (1H, ddd, J = 12,2, 8,8, 6,8 Hz).

(1c, isómero trans); RMN ^1H (CD_3OD) δ : 4,88 (1H, ddd, J = 64,5, 6,8, 4,4 Hz), 3,80 (3H, s), 1,98 (1H, ddd, J = 16,6, 8,3, 6,8 Hz), 1,69 (1H, ddd, J = 21,5, 8,3, 4,4 Hz).

(3c, isómero cis); RMN ^1H (CD_3OD) δ : 4,73 (1H, dtd, J = 64,7, 6,4, 3,9 Hz), 3,74 (3H, s), 1,86-1,75 (2H, m), 1,21-1,12 (1H, m)

(3c, isómero trans); RMN ^1H (CD_3OD) δ : 4,81 (1H, dddd, J = 64,0, 6,8, 3,4, 1,5 Hz), 3,69 (3H, s), 2,09 (1H, dddd, J = 17,3, 10,5, 6,8, 3,4 Hz), 1,47 (1H, dddd, J = 21,4, 10,5, 6,8, 3,4 Hz), 1,32 (1H, dc, J = 6,8, 1,3 Hz).

Ejemplo 39 Producción de 2-fluoro-ciclopropano-1-carboxilato de metilo (3c)

Se añadió borohidruro de sodio (112 mg, 2,96 mmoles) a, y se disolvió en, N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) a temperatura ambiente, seguido de adición de una solución en N,N-dimetilacetamida (1,0 ml) del compuesto (1c) (cis/trans = 2/98) (300 mg, 1,97 mmoles). Se añadió hexahidrato de cloruro de cobalto (2,8 mg, 0,010 mmoles) a la solución resultante a la misma temperatura. Después de la terminación de la adición, la mezcla resultante se agitó a 40°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, toda la mezcla de reacción se diluyó con una fase móvil de HPLC hasta 50 ml, con el fin de obtener una solución que contenía 232,7 mg (rendimiento: 69%) del compuesto del título. El rendimiento se determinó por medio de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (lo mismo se aplicará más adelante).

Condiciones del análisis mediante HPLC: columna: GL-Science Inertsil ODS-3V 4,6-250 mm, fase móvil: pH 7,0 tampón fosfato/acetonitrilo = 70/30, velocidad de flujo: 1,0 mL/min, longitud de onda de detección: 220 nm.

Se encontró que la razón cis/trans era 95/5 a través de análisis de cromatografía de gases (GS). Condiciones de análisis GS: detector: FDI, columna: GL-Science NEUTRA BOND-5 (30 m x 0,25 mm), temperatura del horno: 60 a 200°C, temperatura de la cámara de vaporización de la muestra: 250°C, temperatura de la unidad de detección: 250°C, gas portador: nitrógeno (80 kPa), hidrógeno (60 kPa), aire (50 kPa).

Ejemplo 40 Producción de 2-fluoro-ciclopropano-1-carboxilato de terc-butilo (3a)

Se añadió borohidruro de sodio (243 mg, 6,43 mmoles) a, y se disolvió en, N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) a temperatura ambiente, seguido de adición de una solución en N,N-dimetilacetamida (1,0 ml) de 2-cloro-2-fluorociclopropano-1-carboxilato de terc-butilo (cis/trans = 57/43) (en lo sucesivo, el compuesto será referido como "compuesto (1d)") (500 mg, 2,57 mmoles). Se añadió cloruro de cobalto (33,4 mg, 1,54 mmoles) a la solución resultante. Después de la terminación de la adición, la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 14 horas. Después de la terminación de la reacción, toda la mezcla de reacción se diluyó con una fase móvil de HPLC hasta 50 ml, con el fin de obtener una solución que contenía 344,6 mg (rendimiento: 84%) del compuesto del título. El rendimiento se determinó por medio de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (lo mismo se aplicará más adelante).

Condiciones del análisis mediante HPLC: columna: GL-Science Inertsil ODS-3V 4,6-150 mm, fase móvil: pH 7,0 tampón fosfato/acetonitrilo = 70/50, velocidad de flujo: 1,0 mL/min, longitud de onda de detección: 220 nm.

Se encontró que la razón cis/trans era 67/33 a través de análisis de cromatografía de gases (GS). Condiciones de análisis GS: detector: FDI, columna: GL-Science NEUTRA BOND-5 (30 m x 0,25 mm), temperatura del horno: 60 a 200°C, temperatura de la cámara de vaporización de la muestra: 250°C, temperatura de la unidad de detección: 250°C, gas portador: nitrógeno (80 kPa), hidrógeno (60 kPa), aire (50 kPa).

El compuesto (1d) se produjo a través de un procedimiento empleado normalmente. Específicamente, el compuesto (1d) se produjo a través del siguiente procedimiento: el 1-cloro-2-fluorociclopropano-1-carboxilato de etilo (compuesto (1b)) se hidroliza en condiciones alcalinas, para convertir de ese modo el compuesto (1b) en un

compuesto de ácido carboxílico correspondiente; y con posterioridad, el compuesto de ácido carboxílico se sometió a esterificación en t-butanol/cloruro de metileno en presencia de un catalizador de ácido sulfúrico.

(1d, isómero cis); RMN H^1 (CD_3OD) δ : 2,39 (1H, ddd, J = 10,1, 7,9, 1,1 Hz), 2,08 (1H, ddd, J = 32,0, 16,0, 8,0 Hz), 1,93-1,86 (1H, m), 1,47 (9H, s)

5 (1d, isómero trans); RMN H^1 (CD_3OD) δ : 2,55 (1H, ddd, J = 17,9, 9,6, 7,3 Hz), 1,90 (1H, ddd, J = 16,9, 9,3, 6,3 Hz), 1,93-1,86 (1H, m), 1,48 (9H, s)

(3a, isómero cis); RMN H^1 (CD_3OD) δ : 4,68 (1H, ddt, J = 66,2, 10,9, 3,5 Hz), 1,75-1,65 (2H, m), 1,48 (9H, s), 1,08-1,02 (1H, m)

10 (3a, isómero trans); RMN H^1 (CD_3OD) δ : 4,74 (1H, ddt, J = 64,3, 9,6, 1,7 Hz), 2,03-1,94 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,42-1,32 (1H, m).

Ejemplos 41 a 49 Producción de 2-fluorociclopropano-1-carboxilato de terc-butilo (3a)

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 40 mediante el uso del compuesto (1d) (500 mg), excepto que el ácido de Lewis se cambió, con el fin de obtener el compuesto del título. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

Ej.	Ácido de Lewis (0,1 eq. mol)	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento de compuesto (3a) (%)	Cis/trans
41	CoBr ₂	15	82	66/34
42	CoI ₂	15	81	66/34
43	FeCl ₂	3	82	60/40
44	AlCl ₃	5	94	61/39
45	PbCl ₂	5	92	64/36
46	AgCl	7	93	62/38
47	InCl ₃	14	92	63/37
48	In(OTf) ₃	22	85	66/34
49	Sc(OTf) ₃	22	81	66/34

Ejemplos Comparativos 3 a 11 Producción de 2-fluoro-ciclopropano-1-carboxilato de terc-butilo (3a)

20 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 40 mediante el uso del compuesto (1d) (500 mg), excepto que el disolvente se cambió, con el fin de obtener el compuesto del título. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

Ej. de Comp.	Disolvente	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento de compuesto (3a) (%)	Cis/trans
3	EtOH	22	7	82/18
4	2-Propanol	22	27	31/69
5	H ₂ O	22	0	-
6	MeOH	22	0	-
7	THF	22	0	-
8	MTBE	22	0	-
9	Tolueno	22	0	-
10	Ciclohexano	22	0	-

Ej. de Comp.	Disolvente	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento de compuesto (3a) (%)	Cis/trans
11	Heptano	22	0	-

Ejemplo comparativo 12 Producción de 2-fluorociclopropano-1-carboxilato de terc-butilo (3a)

5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 40, excepto que el compuesto (1d) fue remplazado por el compuesto (1a), y no se añadió cloruro de cobalto después de la adición del compuesto (1a), con el fin de obtener una solución que contenía 170,9 mg (rendimiento: 42%) del compuesto del título. Se encontró que la razón cis/trans era 71/29 a través de análisis de cromatografía de gases.

Ejemplo 50 Producción de 2-fluoro-ciclopropano-1-carboxilato de terc-butilo (3a)

10 Se añadió borohidruro de sodio (243 mg, 6,43 mmoles) a, y se disolvió en, N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) a temperatura ambiente, seguido de adición de una solución en N,N-dimetilacetamida (1,0 ml) del compuesto (1d) (500 mg, 2,57 mmoles). Se añadió cloruro de cobalto (33,4 mg, 1,54 mmoles) a la solución resultante. Después de la terminación de la adición, la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 21 horas. Después de la terminación de la
15 reacción, toda la mezcla de reacción se diluyó con una fase móvil de HPLC hasta 50 ml, con el fin de obtener una solución que contenía 375,9 mg (rendimiento: 91%) del compuesto del título. El rendimiento se determinó por medio de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (lo mismo se aplicará más adelante).

20 Condiciones del análisis mediante HPLC: columna: GL-Science Inertsil ODS-3V 4,6-150 mm, fase móvil: pH 7,0 tampón fosfato/acetonitrilo = 70/50, velocidad de flujo: 1,0 mL/min, longitud de onda de detección: 220 nm.

25 Se encontró que la razón cis/trans era 96/4 a través de análisis de cromatografía de gases (GS). Condiciones de análisis GS: detector: FDI, columna: GL-Science NEUTRA BOND-5 (30 m x 0,25 mm), temperatura del horno: 60 a 200°C, temperatura de la cámara de vaporización de la muestra: 250°C, temperatura de la unidad de detección: 250°C, gas portador: nitrógeno (80 kPa), hidrógeno (60 kPa), aire (50 kPa).

Ejemplo 51 Producción de ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (5a)

30 Se añadió borohidruro de sodio (161 mg, 4,25 mmoles) a, y se disolvió en, N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) a temperatura ambiente, seguido de adición de una solución en N,N-dimetilacetamida (1,0 ml) de 1-clorociclopropano-1-carboxilato de terc-butilo (en lo sucesivo, el compuesto será referido como "compuesto (4a)") (500 mg, 2,83 mmoles) a 10°C. Se añadió hexahidrato de cloruro de cobalto (3,3 mg, 0,014 mmoles) a la solución resultante. Después de la terminación de la adición, la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 21 horas. Después de la
35 terminación de la reacción, toda la mezcla de reacción se diluyó con una fase móvil de HPLC hasta 50 ml, con el fin de obtener una solución que contenía 320,3 mg (rendimiento: 80%) del compuesto del título. El rendimiento se determinó por medio de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (lo mismo se aplicará más adelante).

40 Condiciones del análisis mediante HPLC: columna: GL-Science Inertsil ODS-3V 4,6-150 mm, fase móvil: pH 7,0 tampón fosfato/acetonitrilo = 50/50, velocidad de flujo 1,0 ml/min, longitud de onda de detección: 220 nm.

45 El compuesto (4a) se produjo a través de un procedimiento empleado normalmente. Específicamente, el compuesto (4a) se produjo a través del siguiente procedimiento: el 1-cloro-1-(tetraclorovinil)ciclopropano se oxidó con peryodato de sodio en agua/acetonitrilo/tetracloruro de carbono en presencia de cloruro de rutenio, convirtiendo de este modo el ciclopropano en el ácido ácido 1-clorociclopropanocarboxílico; y, con posterioridad, el compuesto ácido carboxílico se sometió a esterificación en t-butanol/cloroformo en presencia de un catalizador de ácido sulfúrico.

(4a); RMN H^1 (CD_3OD) δ : 1,56 (2H, dd, J = 8,2, 5,0 Hz), 1,46 (9H, s), 1,30 (2H, dd, J = 8,3, 5,1 Hz).

(5a); RMN H^1 (CD_3OD) δ : 1,43 (9H, s), 0,82-0,78 (5H, m).

50 Ejemplo comparativo 13 Producción de ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (5a)

55 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 51, excepto que no se añadió hexahidrato de cloruro de cobalto después de la adición del compuesto (4a), con el fin de obtener una solución que contenía 0,0 mg (rendimiento: 0%) del compuesto del título.

Ejemplo 52 Producción de ciclopropano-1,2-dicarboxilato di-terc-butilo (5b)

60 Se añadió borohidruro de sodio (103 mg, 1,81 mmoles) a, y se disolvió en, N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) a temperatura ambiente, seguido de adición de una solución en N,N-dimetilacetamida (1,0 ml) de 1-clorociclopropano-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (cis/trans = 26/74) (en lo sucesivo, el compuesto será referido como "compuesto

(4b)¹) (500 mg, 1,81 mmoles) a 10°C. Se añadió hexahidrato de cloruro de cobalto (2,4 mg, 0,010 mmoles) a la solución resultante a la misma temperatura. Después de la terminación de la adición, la mezcla resultante se agitó a 40°C durante seis horas. Después de la terminación de la reacción, toda la mezcla de reacción se diluyó con una fase móvil de HPLC hasta 50 ml, con el fin de obtener una solución que contenía 418,8 mg (rendimiento: 96%) del compuesto del título. El rendimiento se determinó por medio de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (lo mismo se aplicará más adelante).

Condiciones del análisis mediante HPLC: columna: GL-Science Inertsil ODS-3V 4,6-150 mm, fase móvil: pH 7,0 tampón fosfato/acetonitrilo = 40/60, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, longitud de onda de detección: 220 nm.

Se encontró que la razón cis/trans era 99/1 a través de análisis de cromatografía de gases (GS). Condiciones de análisis GS: detector: FDI, columna: GL-Science NEUTRA BOND-5 (30 m x 0,25 mm), temperatura del horno: 60 a 200°C, temperatura de la cámara de vaporización de la muestra: 250°C, temperatura de la unidad de detección: 250°C, gas portador: nitrógeno (80 kPa), hidrógeno (60 kPa), aire (50 kPa).

El compuesto (4b) se produjo a través de un procedimiento empleado normalmente. Específicamente, el compuesto (4b) se produjo a través de la esterificación de ácido 2-cloro-2-terc-butoxicarbonil-1-ciclopropanocarboxílico en t-butanol/cloroformo en presencia de un catalizador de ácido sulfúrico.

(4b, isómero cis); RMN ¹H (CD₃OD) δ: 2,34 (1H, dd, J = 9,6, 7,7 Hz), 1,91 (1H, dd, J = 7,8, 6,3 Hz), 1,57 (1H, dd, J = 9,8, 6,3 Hz), 1,48 (18H, s).

(4b, isómero trans); RMN ¹H (CD₃OD) δ: 2,52 (1H, dd, J = 9,2, 7,9 Hz), 1,81 (1H, dd, J = 9,3, 5,9 Hz), 1,73 (1H, dd, J = 7,8, 5,9 Hz), 1,48 (18H, s).

(5b, isómero cis); RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,98 (1H, dd, J = 8,2, 6,7 Hz), 1,43 (18H, s), 1,39 (1H, ddd, J = 13,4, 6,9, 1,4 Hz), 1,11 (1H, ddd, J = 8,3, 4,7, 1,4 Hz).

(5b, isómero trans); RMN ¹H (CD₃OD) δ: 2,12 (2H, dt, J = 6,0, 3,5 Hz), 1,45 (18H, s), 1,39 (2H, dt, J = 6,1, 3,5 Hz).

Ejemplo comparativo 14 Producción de ciclopropano-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (5b)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 52, excepto que no se añadió hexahidrato de cloruro de cobalto después de la adición del compuesto (4b), con el fin de obtener una solución que contenía 1,3 mg (rendimiento: 0,3%) del compuesto del título.

Ejemplo 53 Producción de ciclopropano-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (5b)

Se añadió borohidruro de sodio (35,7 mg, 0,944 mmoles) a, y se disolvió en, N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) a temperatura ambiente, seguido de adición de una solución en N,N-dimetilacetamida (1,0 ml) de 1-bromociclopropano-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (cis/trans = 11/89) (en lo sucesivo, el compuesto será referido como "compuesto (4c)") (202 mg, 0,629 mmoles) a 10°C. Sin manipular la temperatura de la reacción, se añadió hexahidrato de cloruro de cobalto (0,7 mg, 0,003 mmoles) a la solución resultante. Después de la terminación de la adición, la mezcla resultante se agitó a 10°C durante 15 minutos. Después de la terminación de la reacción, la totalidad de la mezcla de reacción se diluyó con una fase móvil de HPLC hasta 20 ml, con el fin de obtener una solución que contenía 152,4 mg (rendimiento: 100%) del compuesto del título. El rendimiento se determinó por medio de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (lo mismo se aplicará más adelante).

Condiciones del análisis mediante HPLC: columna: GL-Science Inertsil ODS-3V 4,6-150 mm, fase móvil: pH 7,0 tampón fosfato/acetonitrilo = 40/60, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, longitud de onda de detección: 220 nm.

Se encontró que la razón cis/trans era 99/1 a través de análisis de cromatografía de gases (GS). Condiciones de análisis GS: detector: FDI, columna: GL-Science NEUTRA BOND-5 (30 m x 0,25 mm), temperatura del horno: 60 a 200°C, temperatura de la cámara de vaporización de la muestra: 250°C, temperatura de la unidad de detección: 250°C, gas portador: nitrógeno (80 kPa), hidrógeno (60 kPa), aire (50 kPa).

El compuesto (4c) se produjo a través de un procedimiento empleado normalmente. Específicamente, el compuesto (4c) se produjo a través de la reacción entre bromoacetato de terc-butilo y α-bromoacrilato de terc-butilo en N,N-dimetilformamida en presencia de hidruro de sodio que sirve como base.

(4c, isómero cis); RMN ¹H (CD₃OD) δ: 2,32 (1H, dd, J = 9,4, 7,2 Hz), 1,89 (1H, dd, J = 7,1, 6,6 Hz), 1,57 (1H, dd, J = 9,5, 6,6 Hz), 1,47 (18H, s).

(4c, isómero trans); RMN ¹H (CD₃OD) δ: 2,44 (1H, dd, J = 9,3, 7,8 Hz), 1,83 (1H, dd, J = 9,3, 5,9 Hz), 1,71 (1H, dd, J = 7,7, 6,0 Hz), 1,47 (18H, s).

Ejemplo 54 Producción de 2-fluoro-ciclopropano-1-carboxilato de terc-butilo (3a)

Se añadió borohidruro de sodio (292 mg, 7,71 mmoles) a y se suspendió en acetonitrilo (1,5 ml) a temperatura ambiente, seguido de adición de una solución en acetonitrilo (1,0 ml) del compuesto (1a) (cis/trans = 62/38) (500 mg,

2,57 mmoles). Se añadieron cloruro de cobalto (10 mg, 0,077 mmoles) y N,N-dimetilacetamida (14 μ l, 0,154 mmoles) a la solución resultante a la misma temperatura. Después de la terminación de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de la terminación de la reacción, toda la mezcla de reacción se diluyó con una fase móvil de HPLC hasta 50 ml, con el fin de obtener una solución que contenía 355,7 mg (rendimiento: 86%) del compuesto del título. El rendimiento se determinó por medio de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (lo mismo se aplicará más adelante).

Condiciones del análisis mediante HPLC: columna: GL-Science Inertsil ODS-3V 4,6-150 mm, fase móvil: pH 7,0 tampón fosfato/acetonitrilo = 50/50, velocidad de flujo: 1,0 mL/min, longitud de onda de detección: 220 nm.

Se encontró que la razón cis/trans era 81/19 a través de análisis de cromatografía de gases (GS). Condiciones de análisis GS: detector: FDI, columna: GL-Science NEUTRA BOND-5 (30 m x 0,25 mm), temperatura del horno: 60 a 200°C, temperatura de la cámara de vaporización de la muestra: 250°C, temperatura de la unidad de detección: 250°C, gas portador: nitrógeno (80 kPa), hidrógeno (60 kPa), aire (50 kPa).

Ejemplo comparativo 15 Producción de 2-fluorociclopropano-1-carboxilato de terc-butilo (3a)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 54, excepto que no se añadió N,N-dimetilacetamida después de la adición del compuesto (1a) y cloruro de cobalto, con el fin de obtener una solución que contenía 0,0 mg (rendimiento: 0%) del compuesto del título.

Ejemplo 55 Producción de terc-butilo 2-fluoro-ciclopropano-1-carboxilato de etilo (3a)

• [0078]

Se añadió borohidruro de sodio (146 mg, 3,86 mmoles) a, y se disolvió en, etanol (1,5 ml) a temperatura ambiente, seguido de adición de una solución en etanol (1,0 ml) del compuesto (1a) (cis/trans = 62/38) (500 mg, 2,57 mmoles). Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)cobalto (168 mg, 0,257 mmoles) a la solución resultante a la misma temperatura. Después de la terminación de la adición, la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 16 horas. Después de la terminación de la reacción, toda la mezcla de reacción se diluyó con una fase móvil de HPLC hasta 50 ml, con el fin de obtener una solución que contenía 307,9 mg (rendimiento: 75%) del compuesto del título. El rendimiento se determinó por medio de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

Condiciones de análisis de HPLC: columna: GL-Science Inertsil ODS-3V 4,6-150 mm, fase móvil: pH 7,0 tampón de fosfato/acetonitrilo = 50/50, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, longitud de onda de detección: 220 nm.

Se encontró que la razón cis/trans era 63/37 a través de análisis de cromatografía de gases (GS). Condiciones de análisis GS: detector: FDI, columna: GL-Science NEUTRA BOND-5 (30 m x 0,25 mm), temperatura del horno: 60 a 200°C, temperatura de la cámara de vaporización de la muestra: 250°C, temperatura de la unidad de detección: 250°C, gas portador: nitrógeno (80 kPa), hidrógeno (60 kPa), aire (50 kPa).

Ejemplo 56 Producción de 2-fluoro-ciclopropano-1-carboxilato de terc-butilo (3a)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 55 mediante el uso de compuesto (1a), excepto que se empleó acetonitrilo como disolvente, con el fin de obtener una solución que contenía 152,7 mg (rendimiento: 37%) del compuesto del título. Se encontró que la razón cis/trans era 72/28 a través de análisis de cromatografía de gases.

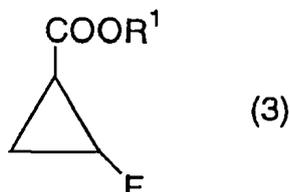
Aplicabilidad industrial

El empleo del procedimiento de la presente invención puede reducir considerablemente el tiempo requerido para la deshalogenación de un éster 2-ciclopropano-1-carboxílico que tiene, en la posición 1 o 2, un átomo de halógeno distinto de flúor, y aumentar el rendimiento de la reacción, en comparación con el caso de un método convencional. En particular, incluso cuando se emplea un aparato bajo el supuesto de la producción industrial, la reacción se puede completar en un corto período de tiempo. Por lo tanto, el procedimiento de la presente invención se puede emplear industrialmente como un procedimiento para producir una materia prima para la síntesis de nuevos agentes antibacterianos de quinolona.

REIVINDICACIONES

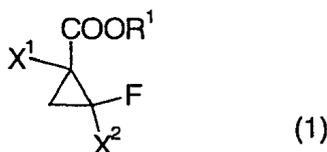
1. Un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (3):

[F2]



5 [en donde R¹ representa un grupo alquilo C1-C8 lineal, ramificado o cíclico;
un grupo alqueno C2-C8;
un grupo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo;
un grupo fenilo o naftilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo
10 alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno seleccionado
entre flúor, cloro, bromo y yodo, un grupo amino, un grupo hidroxilo, y un grupo carboxilo; o
un grupo fenilalquilo C1-C6 o naftilalquilo C1-C6, cuyos grupos fenilo y naftilo pueden estar sustituidos con
1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo ciano, un
grupo nitro, un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo, un grupo amino, un grupo
15 hidroxilo, y un grupo carboxilo],
cuyo procedimiento se **caracteriza porque** comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la
fórmula (1):

[F1]



20 [en donde X¹ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de
yodo; X² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo;
cuando uno de X¹ y X² es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, el otro es un átomo
de hidrógeno; es decir, X¹ y X² no son simultáneamente átomos de hidrógeno; y R¹ tiene el mismo
significado que se define en la fórmula (3)] con un agente reductor representado por la fórmula (2):



25 [en donde M¹ representa un átomo de metal alcalino; M² representa un átomo de metal alcalinotérreo o un
átomo de cinc; R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo aciloxi C1-C8, o un grupo
alcoxi C1-C6; m representa un número entero de 1 a 4; n representa un número entero de 0 a 3; y la suma
de m y n es 4] en presencia de un disolvente aprótico polar seleccionado entre amidas disolventes,
30 disolventes de urea cíclica y ésteres de ácido acético,
y uno o más ácidos de Lewis seleccionado entre haluros y sales de ácido trifluorometanosulfónico (triflatos)
de un átomo seleccionado de entre boro, magnesio, aluminio, silicio, escandio, titanio, cromo, manganeso,
hierro, cobalto, níquel, cobre, cinc, galio, germanio, itrio, circonio, plata, cadmio, indio, estaño, antimonio,
35 hafnio, plomo, bismuto, lantano, cerio, e iterbio.

2. Un procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X¹ es un átomo de cloro, un átomo
de bromo o un átomo de yodo, y X² es un átomo de hidrógeno.

3. Un procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X¹ es un átomo de hidrógeno, y X²
40 es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

4. Un procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X¹ es un átomo de hidrógeno, y X²
es un átomo de cloro.

5. Un procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X^1 es un átomo de cloro, y X^2 es un átomo de hidrógeno.
- 5 6. Un procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^1 es un grupo alquilo C1-C8 lineal, ramificado o cíclico.
7. Un procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el grupo alquilo C1-C8 es un grupo terc-butilo.
- 10 8. Un procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el disolvente aprótico es una amida disolvente o un disolvente de urea cíclica.
9. Un procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el disolvente aprótico es una amida disolvente.
- 15 10. Un procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la amida disolvente es uno o más disolventes seleccionados entre N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAc), y N-metil-2-pirrolidona.
- 20 11. Un procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el disolvente polar aprótico es uno o más disolventes seleccionados de entre N,N-dimetilacetamida (DMAc), N-metil-2-pirrolidona (NMP), 1,3 dimetil-2-imidazolidinona (DMI), y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H) pirimidinona (DMPU).
- 25 12. Un procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el disolvente polar aprótico es N,N-dimetilacetamida (DMAc).
13. Un procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el ácido de Lewis es cloruro de aluminio, cloruro de silano, cloruro de escandio, cloruro de cromo, cloruro de manganeso, cloruro de hierro (II o III), cloruro de cobalto, cloruro de níquel, cloruro de cobre (I o II), cloruro de germanio, cloruro de circonio, cloruro de plata, cloruro de indio, cloruro de estaño (II), cloruro de antimonio (III), cloruro de plomo, cloruro de bismuto, un complejo de trifluoruro de boro-éter, triflato de escandio, triflato de cobre, triflato de plata, triflato de estaño, o triflato de hafnio.
- 30 14. Un procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el ácido de Lewis es cloruro de aluminio, cloruro de hierro (II), cloruro de cobalto, cloruro de plomo, cloruro de plata, o cloruro de indio.
- 35 15. Un procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el agente reductor es borohidruro de sodio.
- 40 16. Un procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el compuesto representado por la fórmula (3) tiene una configuración cis.

45