

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 414**

51 Int. Cl.:

C07C 67/307 (2006.01)

C07C 69/63 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.10.2007 PCT/EP2007/008944**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2008 WO08049531**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2007 E 07819014 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.01.2017 EP 2089351**

54 Título: **Procedimiento de fluoración estereoselectiva de una etapa para la preparación de 2-fluoropropionato**

30 Prioridad:

27.10.2006 EP 06022482

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

06.07.2017

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
ALFRED-NOBEL-STRASSE 50
40789 MONHEIM, DE**

72 Inventor/es:

**LUI, NORBERT y
PAZENOK, SERGII**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 622 414 T3

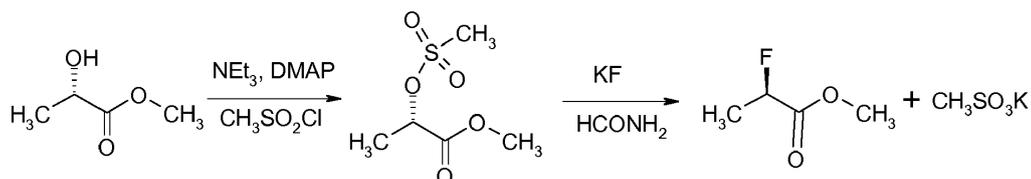
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

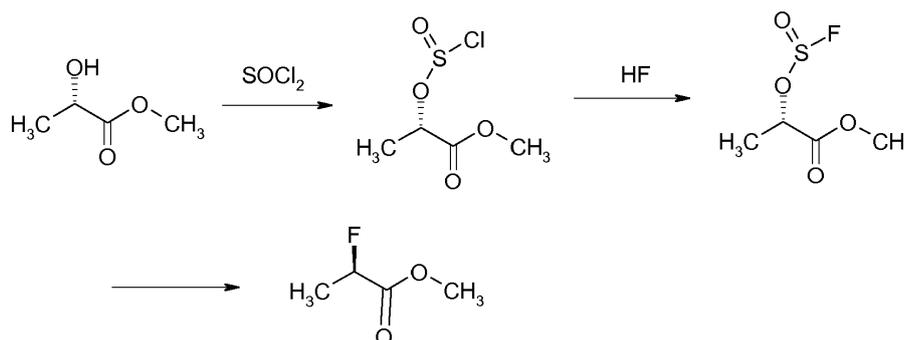
Procedimiento de fluoración estereoselectiva de una etapa para la preparación de 2-fluoropropionato

La presente invención describe un nuevo procedimiento para la síntesis estereoselectiva de 2-fluoropropionatos quirales.

- 5 Los 2-fluoropropionatos quirales son intermediarios importantes para la preparación de herbicidas (documentos WO 01/068616, EP 1484324). Hay varios métodos para la producción de estos compuestos ópticamente activos descritos en la literatura. En los documentos DE-A 4131242, EP 1 671 939 y Tetrahedron: Asymmetry 1994, 5(6), 981 se describe la preparación de ácidos 2-fluorocarboxílicos ópticamente activos mediante la reacción de O-sulfonato de ácidos 2-hidroxicarboxílicos ópticamente activos con fluoruro de potasio utilizando una amida como disolvente. Se prepararon ésteres de 2-(sulfonilo)carboxilato quirales a partir de hidroxácidos con cloruro de metanosulfonilo en presencia de trietilamina (NEt₃) y dimetilaminopiridina (DMAP). Este procedimiento de dos etapas produce una gran cantidad de residuos y solo da rendimiento moderado del compuesto deseado.



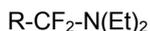
- 15 Otro método para la preparación comprende la descomposición térmica de fluorosulfitos en presencia de aminas (FR-A 2876100). Este procedimiento de dos / tres etapas utiliza reactivos peligrosos como HF y solo da un rendimiento moderado del fluoropropionato.



- 20 En el documento WO 2006/018991 A1 se divulga la preparación estereoselectiva de ésteres de ácidos α -fluorocarboxílicos utilizando fluoruro de trifluorometanosulfonilo como agente de fluoración en fase de conversión de la configuración del átomo de carbono quiral.

Los grupos hidroxilo en un hidroxipropionato se pueden sustituir directamente por flúor usando, por ejemplo, dietilaminosulfurtrifluoruro (DAST; Et₂N-SF₃) O Deoxofluor, pero estos reactivos son muy costosos y no se pueden utilizar en gran escala debido a su potencial de descomposición peligrosa.

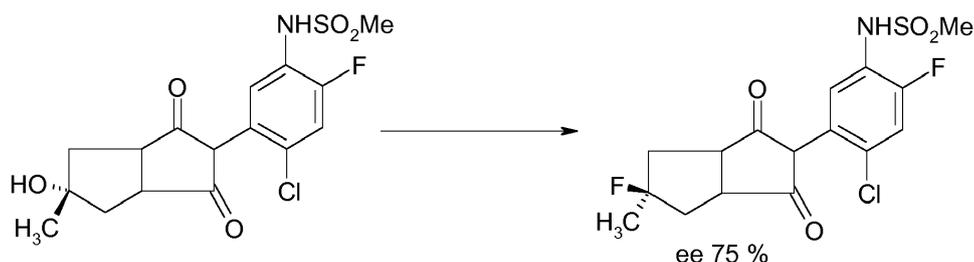
- 25 Se sabe que los reactivos FAR (reactivos de fluoroalquilamino) como reactivo de Yarovenko o Ishikawa son capaces de reemplazar los grupos hidroxilo por flúor en alcoholes (J. Obsch. Khim, 1959, 29, 2159; J. Fluor. Chem. 2001, 109, 25). Por lo general, la fluoración de alcoholes quirales no es suficientemente enantioselectiva para su utilización para la producción comercial de compuestos enantioméricamente puros.



R = CF₂ o reactivo de CFCl Yarovenko

- 30 R = CF₃-CFH reactivo de Ishikawa

Por ejemplo fluoración de pirrolidinas quirales con FAR progresa con inversión y solo el 75 % de ee (exceso enantiomérico):

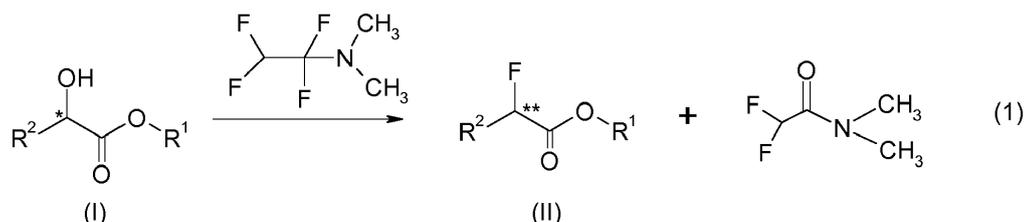


V. Petrov (J. Fluor. Chem. 2001, 109, p. 25; Advance in organic Synthesis, 2006, pág. 269) ha descrito la utilización de $\text{HCF}_2\text{-CF}_2\text{-NMe}_2$ (tetrafluoroetildimetilamina o TFEDMA) para la fluoración de alcoholes. En la literatura no hay ninguna indicación de que la fluoración se produciría con alta enantioselectividad.

- 5 La fluoración de éster de ácido (R)-(-)-mandélico con reactivo de Ishikawa (1,1,2,3,3,3-hexafluoropropildietilamin)dioacetato de S-(+)-2-fluoro-2-fenilo con 76 % de ee J. Fluorine. Chemistry, 31 (1986) 247-253.

10 Por otra parte, se ha mencionado (Simposio Internacional de Química del Flúor, Bremen de 2006, Sesión de póster, Org. 38, Petrov. et al.) que la fluoración de compuestos quirales como lactato de (S)-(-)-etilo y madelato de (S)-(+)-etilo con TFEDMA procede con un ee de 42 a 49 %.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que TFEDMA reacciona con ésteres de derivados de éster de ácido láctico de fórmula (I) con inversión y un ee muy alto (> 95 %) de acuerdo con el esquema de reacción 1, para producir fluoropropionatos de la fórmula (II):



- 15 Como productos se utilizan derivados de ésteres de ácido láctico de la fórmula (I), en la que:

* marca un átomo de carbono asimétrico en configuración R o S,

** marca un átomo de carbono asimétrico con la configuración invertida en comparación con el átomo de carbono anterior marcado con *,

R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido y

- 20 R^2 es metilo opcionalmente sustituido.

El aislamiento del producto deseado es muy simple a través de destilación. Cabe señalar que el principal subproducto (dimetilamida de ácido difluoroacético) es comercialmente valioso.

Por lo tanto, es objeto de la presente invención un procedimiento para la síntesis enantioselectiva de 2-fluoropropionatos quirales mediante la reacción de derivados de ésteres de ácido láctico con TFEDMA.

- 25 El proceso se describe en general mediante el esquema de reacción 1. A continuación se divulgan realizaciones preferidas:

R^1 es, preferiblemente, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

- 30 R^2 es, preferiblemente, metilo opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilitio $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ sulfonilo, (alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$)carbonilo, alquilamina $\text{C}_1\text{-C}_4$, di-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$)amino, cicloalquilamino $\text{C}_3\text{-C}_6$ o (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$)cicloalquilamino $\text{C}_3\text{-C}_6$.

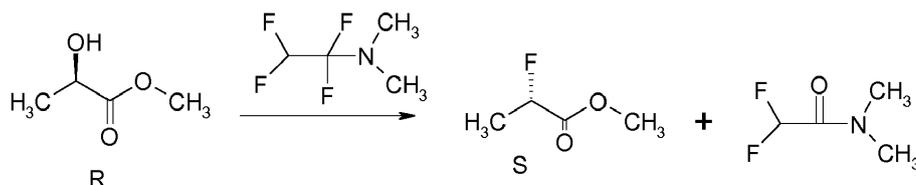
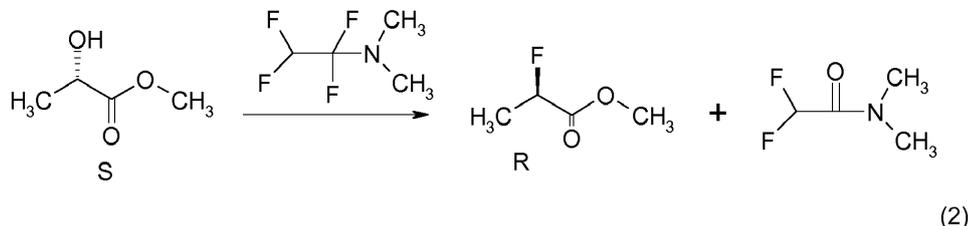
R^1 es especialmente preferiblemente metilo, etilo, n-propilo o i-propilo.

R^2 es especialmente preferiblemente metilo o etilo, ambos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, bromo, yodo y flúor.

- 35 R^1 es muy especialmente preferentemente metilo o etilo.

R² es muy especialmente preferiblemente metilo.

Por lo tanto, a partir de lactato de metilo como educto, el procedimiento de acuerdo con la invención se puede representar mediante el esquema de reacción (2):



5

En esta realización específica, el procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo a temperatura ambiente sin disolvente o en presencia de un disolvente tal como CH_2Cl_2 o $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ en un plazo de 8-20 horas para dar fluoropropionato con un rendimiento del 70-85 % y 96-97 % de ee (Esquema de reacción 1).

El procedimiento de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo en presencia de un diluyente inerte adecuado. Más notablemente se tienen en cuenta como diluyentes: hidrocarburos tales como, por ejemplo, pentano, hexano, heptano, octano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xilol, éter de petróleo, ligroína; hidrocarburos halogenados tales como, por ejemplo, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo; éteres tales como, por ejemplo, éter dietílico, éter de metiletilo, éter de diisopropilo, éter de dibutilo, dioxano, dimetoxietano (DME), tetrahydrofurano (THF), éter de dietilenglicoldimetilo (DGM); ésteres, tales como, por ejemplo, acetato de etilo, acetato de amilo; amidas de ácido, tales como, por ejemplo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, triamida del ácido hexametilfosfórico (HMPA). Diluyentes particularmente preferentes son N-metilpirrolidona, butironitrilo, dimetilacetamida (DMA), dioxano y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona.

El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo dentro de un intervalo de temperatura entre 0 °C y 30 °C y mezclando gota a gota ambos eductos en refrigeración.

El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo en general a presión normal. Sin embargo, también es posible llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con invención a presión aumentada o disminuida, en general entre 0,01 MPa y 5 MPa, preferentemente entre 0,1 MPa y 1 MPa.

Para la realización del procedimiento de acuerdo con la invención, generalmente se añaden entre 0,75 moles y 3 moles, preferiblemente entre 0,8 moles y 2 moles de TFDMA a 1 mol de derivado de éster de ácido láctico de la fórmula (I).

Ejemplo de síntesis 1

(R)-Metil-2-fluoropropionato

A 10,4 g (0,1 mol) de (S)-(-)-lactato de metilo se añadieron, lentamente, gota a gota, 21,75 g de (0,15 mol) tetrafluoroetildimetilamina para mantener la temperatura por debajo de 30 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 12 horas. Después se vertió en hielo y el producto se extrajo con diclorometano. El producto se limpió adicionalmente mediante destilación sobre una columna de destilación Vigreux. Se obtuvieron tres fracciones.

Fracción 1 p.e. 45-50 °C / 0,0015 MPa, 8,3 g (83 %) de R-metil-2-fluoropropionato, contenido del 98 % y 96 % de ee (determinado por CG quiral). 98 % de Enantiómero R, 2 % de Enantiómero S.

RMN de ¹H: 1,5 (3H, dqw), 3,8 (3H, s), 5,1 (dqw, 1H) ppm.

Fracción 2 p.e. 60-65 °C / 0,0015 MPa, 1 g de éster metílico de ácido láctico (educto).

Fracción 3 p.e. 70-80 °C / 0,0015 MPa, 11,3 g de dimetilamida de ácido difluoroacético

40

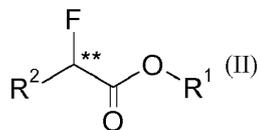
Ejemplo de síntesis 2

(S)-Metil-2-fluoropropionato

La síntesis se puede realizar según el ejemplo 1.

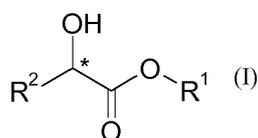
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de producción de un compuesto de fórmula (II)



en la que

- 5 ** marca un átomo de carbono asimétrico,
 R^1 es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido y
 R^2 es metilo opcionalmente sustituido.
 10 **caracterizado porque** la tetrafluoroetildimetilamina se hace reaccionar con un derivado de ácido láctico de fórmula (I)



en la que

- 15 * marca un átomo de carbono asimétrico en configuración R o S, y
 R^1 y R^2 tienen el significado indicado anteriormente,
 el átomo de carbono marcado con ** en la fórmula (II) tiene configuración inversa en comparación con el átomo de carbono marcado correspondiente marcado* en la fórmula (I),
 y en el que la reacción se lleva a cabo con enfriamiento y mezcla gota a gota de ambos eductos a temperaturas entre 0 °C y 30 °C.
- 20 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado porque** la reacción tiene lugar en presencia de un diluyente inerte.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 **caracterizado porque** entre 0,75 y 3 moles de tetrafluoroetildimetilamina se hacen reaccionar por mol de derivado de ácido láctico de fórmula (I).
4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** cada R^1 y R^2 representa metilo.