



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0718190-6 A2



* B R P I 0 7 1 8 1 9 0 A 2 *

(22) Data de Depósito: 16/10/2007
(43) Data da Publicação: 05/11/2013
(RPI 2235)

(51) Int.Cl.:
C07C 67/307
C07C 69/63

(54) Título: PROCESSO DE FLUORAÇÃO
ESTEREOSELETIVO DE UM ESTÁGIO PARA A
PREPARAÇÃO DE 2-FLUORPROPIONATO

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 27/10/2006 EP 06 022482.1

(73) Titular(es): Bayer Cropscience AG

(72) Inventor(es): Norbert Lui, Sergii Pazenok

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

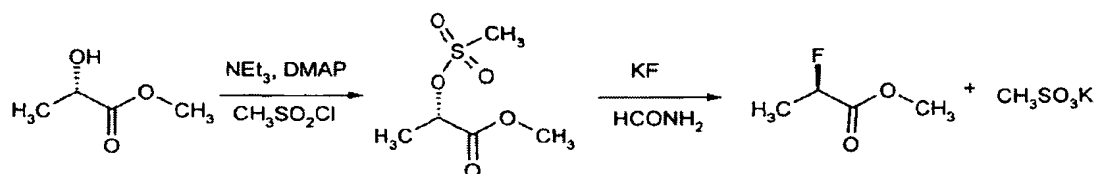
(86) Pedido Internacional: PCT EP2007008944 de
16/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/049531 de
02/05/2008

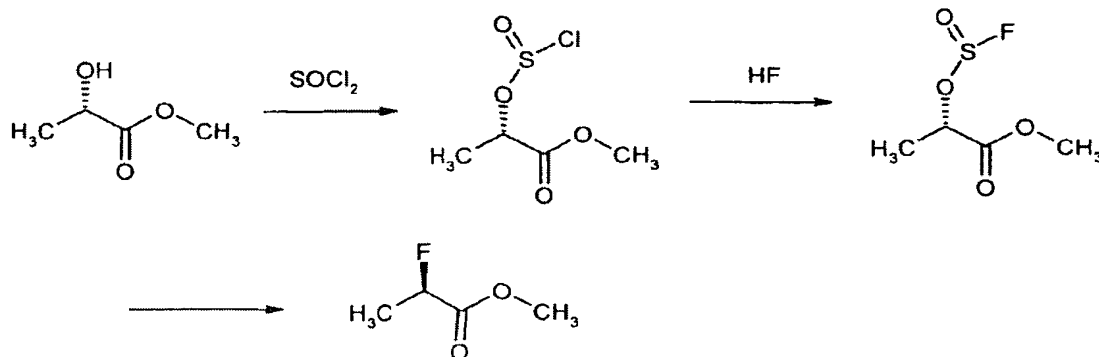
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO DE FLUORAÇÃO ESTEREOSSELETIVO DE UM ESTÁGIO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-FLUORPROPIONATO**".

A presente invenção refere-se a um novo processo para a síntese estereosseletiva de 2-fluorpropionatos quirais.

2-fluorpropionatos quirais são produtos intermediários importantes para a preparação de herbicidas (WO 01/068616, EP 1484324). Há vários métodos para a produção desses compostos opticamente ativos descritos na literatura. A DE-A 4131242, EP 1.671.939 e *Tetrahedron: Asymmetry* 1994, 5(6), 981 descreve a preparação de ácidos 2-fluorcarboxílicos opticamente ativos através da reação de O-sulfonato de ácidos 2-hidroxicarboxílicos opticamente ativos com fluoreto de potássio utilizando uma amida como solvente. Ésteres de 2-(sulfonilóxi)carboxilatos quirais foram preparados a partir de hidroxiácidos com cloreto de metanossulfonila na presença de trietilamina (NEt_3) e dimetilaminopiridina (DMAP). Esse processo de dois estágios produz muito desperdício e fornece somente um rendimento moderado do composto desejado.

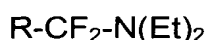


Um outro método para a preparação compreende a decomposição térmica de sulfitos de flúor na presença de aminas (FR-A 2876100). Este método de dois/três estágios utiliza reagentes perigosos, tal como HF e fornece somente um rendimento moderado do propionato de flúor.



Grupos hidróxi em um hidroxipropionato podem ser diretamente substituídos por flúor utilizando, por exemplo, trifluoreto de dietilaminoenxofre (DAST; $\text{Et}_2\text{N-SF}_3$) ou desoxoflúor, mas esses reagentes são muito caros e não podem ser usados em larga escala devido ao seu potencial de decomposição perigoso.

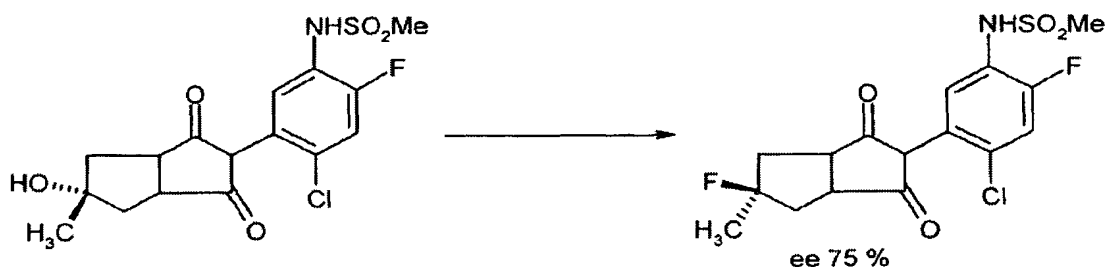
Sabe-se que reagentes FAR (reagentes de fluoralquilamino), tais como o reagente Yarovenko ou Ishikawa, são capazes de substituir grupos hidróxi por flúor em álcoois (*J. Obsch. Khim.* 1959, **29**, 2159; *J. Fluor. Chem.* 2001, **109**, 25). Usualmente, a fluoração de álcoois quirais não é bastante enantiosseletiva para ser utilizada para a produção comercial de compostos enantiomericamente puros.



$\text{R} = \text{CF}_2$ ou CFCl reagente de Yarovenko

$\text{R} = \text{CF}_3\text{-CFH}$ reagente de Ishikawa

Por exemplo, a fluoração de pirrolidinas quirais com FAR prossegue com inversão e somente 75% de ee (excesso enantiomérico):



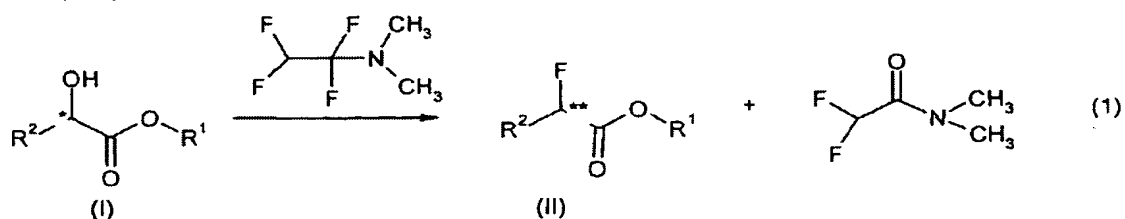
A utilização de $\text{HCF}_2\text{-CF}_2\text{-NMe}_2$ (tetrafluoretilidimetilamina ou TFEDMA) para a fluoração de álcoois foi descrita por V. Petrov (*J. Fluor. Chem.* 2001, 109, página 25; *Advance in organic Synthesis* 2006, página 269). Não havia qualquer indicação na literatura de que a fluoração ocorreria com alta enantiosseletividade.

OA fluoração de éster de ácido (R)-(-)-mandélico com reagente Ishikawa (1,1,2,3,3,3-hexafluorpropildietilamina) forneceu acetato de S-(+)-flúor-2-fenila com 76% de ee *J. Fluorine Chemistry*, 31(1986)247-253.

Além disso, foi mencionado (International Symposium of Fluorine Chemistry, Bremen 2006, Poster session, Org. 38, Petrov e outros), que a

fluoracção de muitos compostos quirais, tal como (S)-(+)-mandelato com TFEDMA prossegue com ee reduzido de 42 a 50%.

Surpreendentemente, verificou-se, que TFEDMA reage com ésteres de derivados de éster de ácido láctico da fórmula (I) com inversão e ee muito elevado (> 95%) de acordo com o esquema de reacção 1 para produzir fluorpropionatos da fórmula (II):



Como produtos de partida são utilizados derivados de éster de ácido láctico da fórmula (I), na qual

* marca um átomo de carbono assimétrico na configuração R ou S,

** marca um átomo de carbono assimétrico com configuração inversa em comparação com o átomo de carbono acima marcado *,

R¹ é C₁-C₄-alquila eventualmente substituída e

R² é metila eventualmente substituída.

O isolamento do produto desejado é muito simples através de destilação. Vale a pena notar, que o subproduto principal (dimetilamida de ácido difluoracético) é comercialmente valioso.

O objeto da presente invenção, portanto, é um processo para a síntese enantiosseletiva de 2-fluorpropionatos quirais através da reacção de derivados de éster de ácido láctico com TFEDMA.

O processo é descrito de modo geral pelo esquema de reacção 1. Nas seguintes formas de concretização preferidas, são divulgados:

R¹ é preferivelmente C₁-C₄-alquila.

R² é preferivelmente metila eventualmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogénio, ciano, nitro, C₁-C₄-alcóxi, C₁-C₄-alquiltio, C₁-C₄-alquilsulfinila, C₁-C₄-alquilsulfonila, (C₁-C₄-alcóxi)carbonila, C₁-C₄-alquilamino, di-(C₁-C₄-alquil)amino, C₃-C₆-cicloalquilamino ou (C₁-C₄-alquil)C₃-C₆-cicloalquilamino.

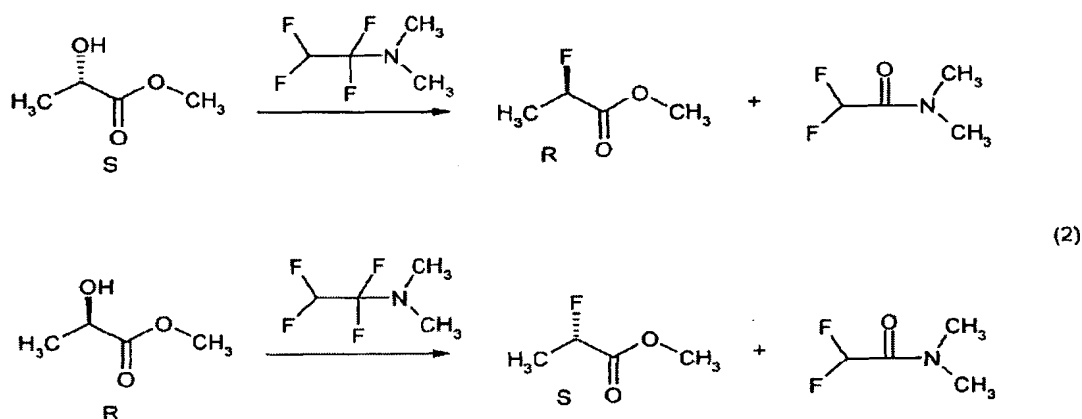
R¹ é de modo especialmente preferido metila, etila, n-propila ou i-propila.

R^2 é de modo especialmente preferido metila ou etila, ambos eventualmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente de cloro, bromo, iodo e flúor.

R^1 é de modo muito especialmente preferido metila ou etila.

- 5 R^2 é de modo muito especialmente preferido metila.

Dessa maneira, iniciando com lactato de metila como produto de partida, o processo de acordo com a invenção, pode ser representado pelo esquema de reação (2):



- Nessa forma de concretização específica, o processo de acordo com a invenção, ocorre à temperatura ambiente sem solvente ou na presença de um solvente, tal como CH_2Cl_2 ou $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ dentro de 8 a 20 horas para fornecer fluorpropionato com rendimento de 70 a 85% e 96 a 97% de ee (esquema de reação 1).
- 10

- O processo de acordo com a invenção, pode ser efetuado na presença de um diluente inerte adequado. Como diluentes tomam-se especialmente em consideração: hidrocarbonetos, tais como, por exemplo, pentano, hexano, heptano, octano, ciclo-hexano, metilciclo-hexano, benzeno, tolueno, xileno, éter de petróleo, ligroína; hidrocarbonetos halogenados, tais como, por exemplo, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenzeno ou diclorobenzeno; nitrilas, tais como acetonitrila, propionitrila, butironitrila; éteres, tais como, por exemplo, éter dietílico, éter metiletilico, éter di-isopropílico, éter dibutílico, dioxano, dimetoxietano (DME), tetra-hidrofurano (THF), éter dietilenoglicoldimetílico (DGM); ésteres, tais como, por exemplo, acetato de etila, acetato de amila; amidas de ácidos, tais
- 15
- 20

como, por exemplo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, triamida de ácido hexametilfosfórico (HMPA). N-metilpirrolidona, butironitrila, dimetilacetamida (DMA), dioxano e 1,3-dimetil-2-imidazolidinona são particularmente preferidas como diluentes.

O processo de acordo com a invenção, pode ser efetuado dentro de uma faixa de temperatura relativamente ampla. A reação é preferivelmente efetuada a temperaturas entre -10°C e +80°C, especialmente entre 0°C e 30°C. Para manter a temperatura na faixa adequada, a mistura dos dois produtos de partida deve ser efetuada lentamente, por exemplo, às gotas e eventualmente sob resfriamento.

O processo de acordo com a invenção, é geralmente efetuado sob pressão padrão. Todavia, também é possível efetuar o processo de acordo com a invenção, sob alta ou baixa pressão – em geral, entre 0,01 MPa e 5 MPa (0,1 bar e 50 bar), preferivelmente entre 0,1 MPa e 1 MPa (1 bar e 10 bar).

Para efetuar o processo de acordo com a invenção, adicionam-se geralmente entre 0,75 mol e 30 mols, preferivelmente entre 0,8 mol e 2 mols de TFDMA a 1 mol de derivado de éster de ácido láctico da fórmula (I).

Exemplo sintético 1

(R)-metil-2-fluorpropionato

A 10,4 g (0,1 mol) de lactato de (S)-(-)-metila acrescentaram-se lentamente às gotas 21,75 g (0,15 mol) de tetrafluoretilildimetilamina para manter a temperatura abaixo de 30°C. Depois, a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas. Em seguida, esta foi colocada sobre gelo e o produto extraído utilizando diclorometano. Além disso, o produto foi purificado através de destilação através de uma coluna de destilação de Vigreux. Foram obtidas três frações.

Fração 1: ponto de ebulição 45 a 50°C/1,5 KPa (15 mbar), 8,3 g (83%) de R-metil-2-fluorpropionato, teor de 98% e 96% de ee (determinado através de cromatografia gasosa quiral). 98% de enantiômero R, 2% de enantiômero S. RMN-¹H: 1,5 (3H, dqw), 3,8 (3H, s), 5,1 (dqw, 1H) ppm.

Fração 2: ponto de ebulição 60 a 65°C/15 mbar, 1 g de éster metílico de ácido láctico (produto de partida).

Fração 3: ponto de ebulição 70 a 80°C/15 mbar, 11,3 g de dimetilamida de ácido difluoracético.

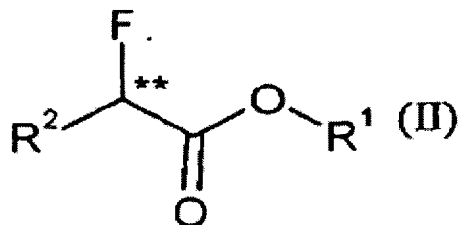
5 Exemplo sintético 2

(S)-metil-2-fluorpropionato

A síntese pode ser obtida de acordo com o exemplo 1.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a produção de um composto da fórmula (II)



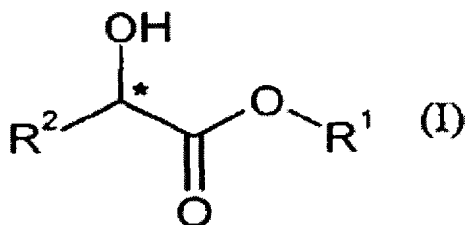
na qual

****** é marcado como um átomo de carbono assimétrico,

5 **R¹** é C₁-C₄-alquila eventualmente substituída e

R² é metila eventualmente substituída,

caracterizado pelo fato de que a tetrafluoretilidimetilamina é reagida com um derivado de ácido láctico da fórmula (I)



na qual

10 ***** marca um átomo de carbono assimétrico na configuração R ou S e

R¹ e **R²** têm o significado mencionado acima,

o átomo de carbono marcado com ****** na fórmula (II) tem configuração inversa em comparação com o átomo de carbono marcado com ***** correspondente na fórmula (I).

15 2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a reação ocorre na presença de um diluente inerte.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que entre 0,75 e 3 mols de tetrafluoretilidimetilamina são reagidos por mol de derivado de ácido láctico da fórmula (I).

20 4. Processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que **R¹** e **R²** representam cada metila.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSO DE FLUORAÇÃO ESTEREOSSELETIVO DE UM ESTÁGIO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-FLUORPROPIONATO"**.

5 A presente invenção refere-se a um processo de um estágio para a síntese de 2-fluorpropionatos a partir de derivados de éster de ácido láctico utilizando TFEDMA.