

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 96140167

※ 申請日期： 96.10.26

※IPC 分類： 07C 67/307 (2006.01)

07C 69/63 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

製備 2-氟丙酸酯之立體選擇性的單步氟化之方法

STEREOSELECTIVE ONE STEP FLUORINATION PROCESS FOR THE
PREPARATION OF 2-FLUOROPROPIONATE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

拜耳作物科學股份有限公司

BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT

代表人：(中文/英文)

1. 包亞歷/BADER, AXEL

2. 傑羅夫/JESSE, RALF-RUEDIGER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國莫罕城艾諾貝耳街 50 號

Alfred-Nobel-Str. 50, 40789 Monheim, Germany

國 籍：(中文/英文)

德國/Germany

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 劉諾特/LUI, NORBERT

2. 謝爾蓋/PAZENOK, SERGIY

國 籍：(中文/英文)

1. 為德國/Germany

2. 為烏克蘭/Ukraine

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

歐洲專利公約；西元 2006 年 10 月 27 日；06022482.1

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係描述一種利用 TFEDMA 由乳酸酯衍生物合成 2-
氟丙酸酯之單步方法。

5

10

六、英文發明摘要：

The current invention describes a one-step process for the
synthesis of 2-fluoropropionates from lactic acid ester
derivatives using TFEDMA.

15

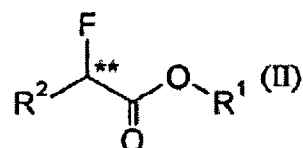
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



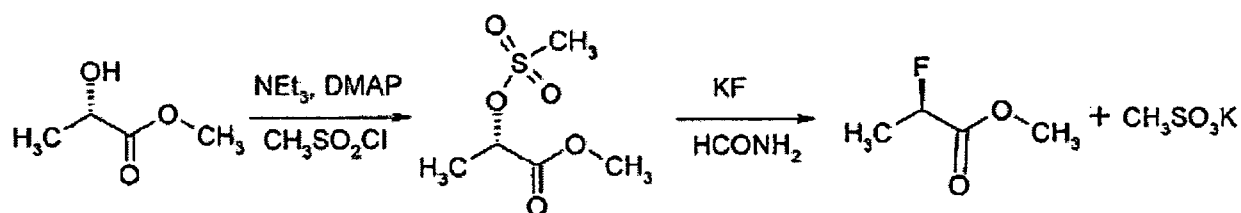
九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

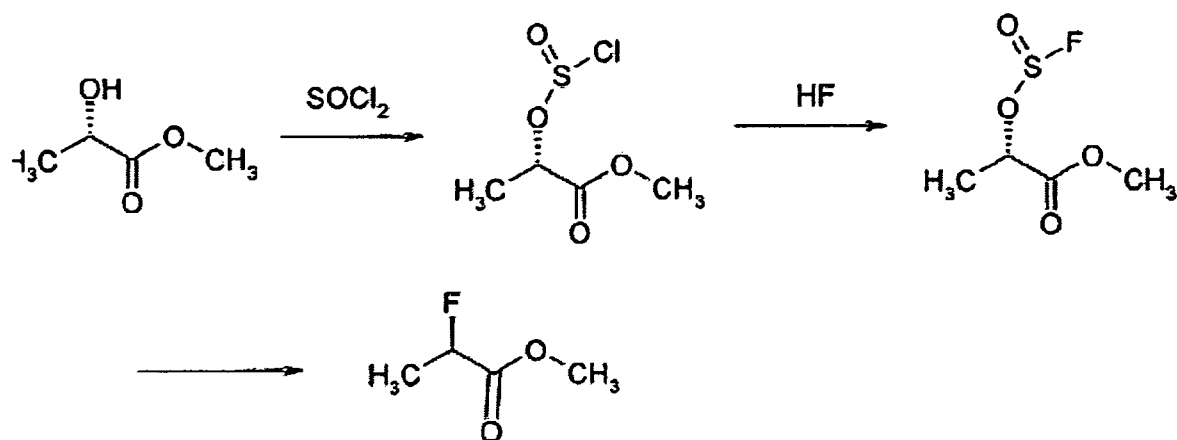
本發明係描述一種立體選擇性合成掌性 2-氟丙酸酯之新方法。

【先前技術】

掌性 2-氟丙酸酯係製備除草劑之重要中間物 (WO 01/068616、EP 1484324)。文獻中所描述用於製造這些光學活性化合物的方法有數種。DE-A 4131242、EP 1 671 939 及 *Tetrahedron: Asymmetry* 1994, 5(6), 981 描述利用醃胺作為溶劑藉由光學活性 2-羥基羧酸 O-磺酸酯與氟化鉀反應而製備光學活性 2-氟羧酸。掌性 2-(磺醃氧基)羧酸酯係由羥基酸與甲烷磺醃氯在三乙基胺 (NEt₃) 及二甲基胺基吡啶 (DMAP) 的存在下反應所製得。此兩步方法產生許多廢液並僅提供中等產率之所需化合物。

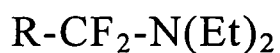


另一種製備方法包括氟亞硫酸酯在胺的存在下熱分解 (FR-A 2876100)。這兩/三步驟方法係利用危險試劑像 HF 並僅提供中等產率之氟丙酸酯。



羥基丙酸酯中之羥基可直接利用(例如)二乙基胺基三氟化硫(DAST; $\text{Et}_2\text{N-SF}_3$)或 Deoxofluor 以氟取代, 但這些試劑非常昂貴且因其危險性分解之可能性而無法大規模使用。

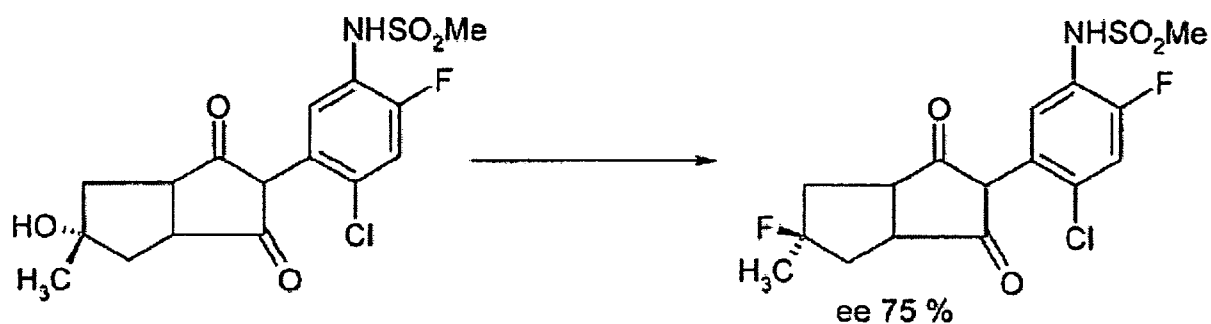
已知 FAR 試劑(氟烷基胺基試劑)像 Yarovenko 或 Ishikawa 試劑可在醇中以氟取代羥基(*J. Obsch. Khim*, 1959, **29**, 2159; *J. Fluor. Chem.* 2001, **109**, 25)。通常氟化掌性醇係無法立體選擇地足以用於商業製造純鏡像異構化合物。



$\text{R}=\text{CF}_2$ 或 CFCl Yarovenko 試劑

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

例如, 以 FAR 氟化掌性吡咯啉係反向且僅 75%ee(鏡像異構過量)地進行:



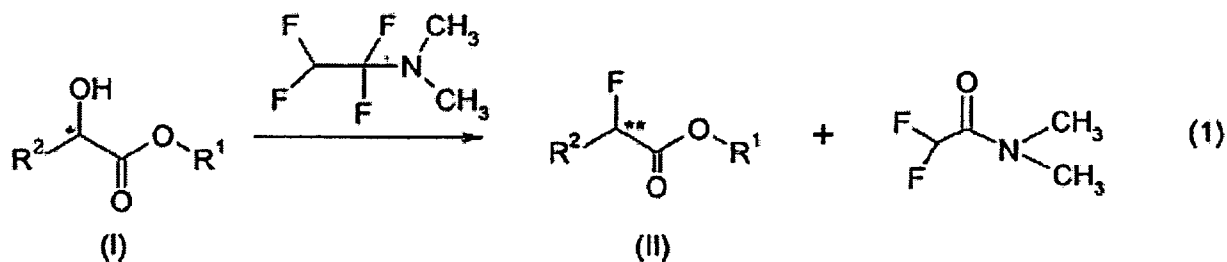
V. Petrov 曾描述利用 $\text{HCF}_2\text{-CF}_2\text{-NMe}_2$ (四氟乙基二甲基胺或 TFEDMA) 氟化醇 (*J. Fluor. Chem.* 2001, 109, 第 25 頁; *Advance in organic Synthesis*, 2006, 第 269 頁)。文獻中無任何以高鏡像選擇性進行氟化反應之指示。

以 Ishikawa 試劑 (1,1,2,3,3,3,-六氟丙基二乙基胺) 氟化 (R)-(-)-苦杏仁酸酯可以 76% ee 獲得 S-(+)-2-氟-2-苯基乙酸乙酯 (*J. Fluorine Chemistry*, 31(1986)247-253)。

此外，曾提及以 TFEDMA 氟化許多掌性化合物像 (S)-(+)-苦杏仁酸酯係以 42-50% 之低 ee 進行。

【發明內容】

令人驚訝地，現在發現 TFEDMA 與式 (I) 之乳酸酯衍生物之酯類根據反應流程 (1) 以反向及極高 ee (>95%) 反應而產生式 (II) 之氟丙酸酯：



使用式 (I) 之乳酸酯衍生物作為引入物，其中

* 標示一呈 R-或 S-組態之不對稱碳原子，

** 標示一相較於 * 所標示之上述碳原子具有反向組態之

不對稱碳原子，

R^1 視情況經取代之 C_1 - C_4 烷基及

R^2 視情況經取代之甲基。

經由蒸餾可極簡單地分離所需產物。值得注意的是主要副產物(二氟乙酸之二甲基醯胺)具有商業價值。

本發明目的因此係一種藉由乳酸酯衍生物與 TFEDMA 反應而鏡像選擇性合成掌性 2-氟丙酸酯之方法。

該方法一般係由反應流程 1 描述。較佳具體表現係揭示於下：

R^1 較佳係 C_1 - C_4 烷基。

R^2 較佳係視情況經一或多個獨立地選自下列各者組成之群之取代基取代的甲基：鹵素、氰基、硝基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷硫基、 C_1 - C_4 -烷基亞磺醯基、 C_1 - C_4 -烷基磺醯基、(C_1 - C_4 -烷氧基)羰基、 C_1 - C_4 -烷胺基、二-(C_1 - C_4 -烷基)胺基、 C_3 - C_6 -環烷基胺基或(C_1 - C_4 -烷基) C_3 - C_6 -環烷基胺基。

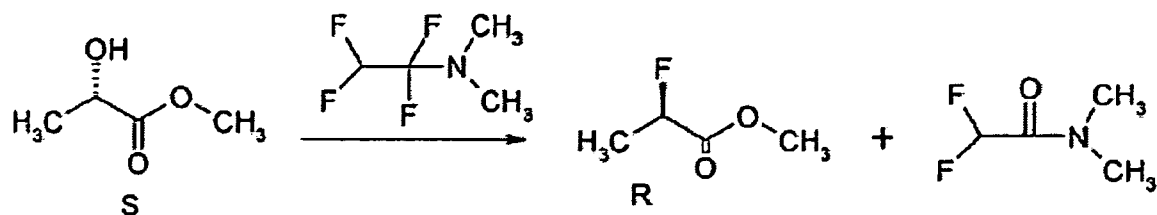
R^1 特佳係甲基、乙基、正丙基或異丙基。

R^2 特佳係視情況經一或多個獨立地選自氯、溴、碘及氟之取代基取代之甲基或乙基。

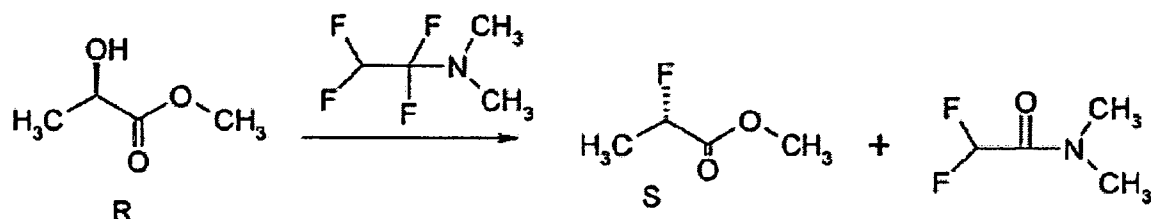
R^1 極特佳係甲基或乙基。

R^2 極特佳係甲基。

因此，以乳酸甲酯作為引入物開始，根據本發明方法可以反應流程(2)表示：



(2)



在此特殊具體表現中，根據本發明方法係在室溫下無溶劑存在或在像 CH_2Cl_2 或 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 之溶劑的存在下進行 8-20 小時以以 70-85%產率及 96-97%ee 獲得氟丙酸酯(反應流程 1)。

根據本發明方法可在適合惰性稀釋劑的存在下進行。最特別納入考慮以作為稀釋劑者為：烴類如(例如)戊烷、己烷、庚烷、辛烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯、石油醚、輕汽油；鹵化烴類如(例如)二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯或二氯苯；腈類如乙腈、丙腈、丁腈；醚類如(例如)二乙醚、甲基乙基醚、二異丙基醚、二丁基醚、二噁烷、二甲氧基乙烷(DME)、四氫呋喃(THF)、二乙二醇二甲基醚(DGM)；酯類如(例如)乙酸乙酯、乙酸戊酯；酸醯胺類如(例如)二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基乙醯胺

(DMA)、N-甲基吡咯啉酮、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、六甲基磷酸三鹽胺(HMPA)。特佳係以 N-甲基吡咯啉酮、丁腈、二甲基乙鹽胺(DMA)、二噁烷及 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮作為稀釋劑。

根據本發明方法可在相當大的溫度範圍內進行。該反應較佳係在介於-10°C與+80°C間，特別係在介於 0°C與 30°C間之溫度下進行。為了將溫度保持在適合範圍中，兩引入物之混合必需緩慢地，例如逐滴，且視情況在冷卻下進行。

根據本發明方法一般係在標準壓力下進行。但是，亦可在較高或較低壓力下——一般介於 0.1 巴與 50 巴間，較佳係介於 1 巴與 10 巴間根據本發明方法進行。

為根據本發明方法進行，一般係將介於 0.75 莫耳與 3 莫耳間，較佳係介於 0.8 莫耳與 2 莫耳間之 TFDMA 加入 1 莫耳式(I)之乳酸酯衍生物中。

【實施方式】

合成實例 1

(R)-甲基-2-氟丙酸酯

在 10.4 克(0.1 莫耳)(S)-(-)-乳酸甲酯中，緩慢地逐滴加入 21.75 克(0.15 莫耳)四氟乙基二甲基胺以將溫度保持在 30°C

以下。然後在室溫下攪拌反應混合物 12 小時。然後將其倒在冰上並利用二氯甲烷萃取產物。藉在 Vigreux 蒸餾管柱上蒸餾以進一步清理產物。獲得三種餾份。

餾份 1 b.p.45-50°C/15 毫巴，8.3 克(83%)R-甲基-2-氟丙酸酯，98%含量及 96%ee(Chirale GC 所測得)。98%鏡像異構物 R，2%鏡像異構物 S。

^1H NMR: 1.5(3H, dqw), 3.8(3H, s), 5.1(dqw, 1H)ppm。

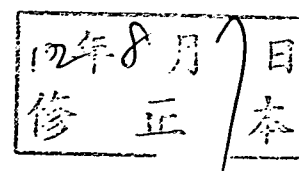
餾份 2 b.p.60-65°C/15 毫巴，1 克乳酸甲酯(引入物)。

餾份 3 b.p.70-80°C/15 毫巴，11.3 克二氟乙酸二甲基醯胺

合成實例 2

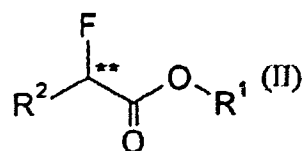
(S)-甲基-2-氟丙酸酯

合成可根據實例 1 達成。



十、申請專利範圍：

1. 一種製造式(II)之 2-氟丙酸酯之方法，



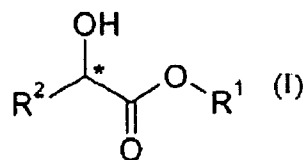
其中

** 標示一相較於下式(1)中*所標示之對應碳原子具有
 反向組態之不對稱碳原子，

R¹ 為 C₁-C₄ 烷基及

R² 視情況經一或多個獨立地選自下列組成之群之取代基
 取代的甲基：鹵素、氰基、硝基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-
 烷硫基、C₁-C₄-烷基亞磺基、C₁-C₄-烷基磺基、
 (C₁-C₄-烷氧基)羰基、C₁-C₄-烷基胺基、二-(C₁-C₄-烷基)
 胺基、C₃-C₆-環烷基胺基或(C₁-C₄-烷基)C₃-C₆-環烷基胺
 基，

其特徵在於四氟乙基二甲基胺係與式(I)之乳酸衍生物反
 應



其中

* 標示一呈 R-或 S-組態之不對稱碳原子且

R¹ 及 R² 具有上列意義。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於該反應係在惰性稀釋劑的存在下進行。
3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其特徵在於每莫耳式(I)之乳酸衍生物係與介於 0.75 莫耳與 3 莫耳間之四氟乙基二甲基胺反應。
4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其特徵在於 R^1 及 R^2 各代表甲基。