



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 276 487**

51 Int. Cl.:
C07D 213/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99105784 .5**

86 Fecha de presentación : **22.03.1999**

87 Número de publicación de la solicitud: **0952150**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **27.10.1999**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de ésteres de propargilo del ácido fenoxipropiónico.**

30 Prioridad: **24.03.1998 CH 687/98**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

73 Titular/es: **Syngenta Participations AG.**
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel, CH

72 Inventor/es: **Seifert, Gottfried;**
Sting, Andrea Rolf y
Urwyler, Bernhard

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 276 487 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 la obtención de ésteres de propargilo del ácido fenoxipropiónico.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención del (R)(+)-2-[4-(5-cloro-3-flúorpiridin-2-iloxi)-fenoxi]-propionato de propinilo.

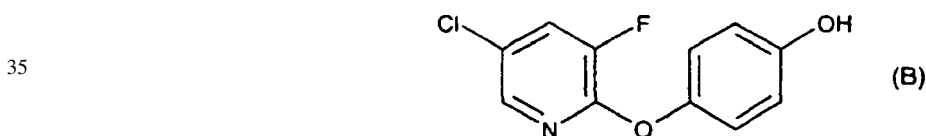
10 El (R)(+)-2-[4-(5-cloro-3-flúorpiridin-2-iloxi)-fenoxi]-propionato de propinilo tiene una actividad herbicida y ha sido descrito, por ejemplo, en la publicación EP-A-0 248 968. Los derivados del ácido 4-(5-cloro-3-flúorpiridin-2-iloxi)-fenoxi-propiónico pueden prepararse, por ejemplo, según la publicación EP-A-0 439 857, haciéndose reaccionar la 5-cloro-2,3-difluorpiridina con los correspondientes ésteres del ácido 4-hidroxipropiónico en presencia de una base anhidra y en ausencia de un disolvente. Sin embargo, este procedimiento no es adecuado para la obtención del (R)-2-[4-(5-cloro-3-flúorpiridin-2-iloxi)-fenoxi]-propionato de propinilo, puesto que el enlace triple del éster del ácido hidroxipropiónico tiene tendencia a la formación de polímeros bajo las condiciones del procedimiento y bajo condiciones básicas. Además, este procedimiento es especialmente problemático desde el punto de vista de la seguridad puesto que la mezcla de la reacción únicamente puede calentarse, sin disolvente, bajo riesgo debido al elevado potencial térmico de este triple enlace.

20 De acuerdo con la publicación EP-A-0 248 968, páginas 12 hasta 14, el (R)(+)-2-[4-(5-cloro-3-flúorpiridin-2-iloxi)-fenoxi]-propionato de propinilo, se obtiene si

a) se hace reaccionar, en una primera etapa, un compuesto de la fórmula A

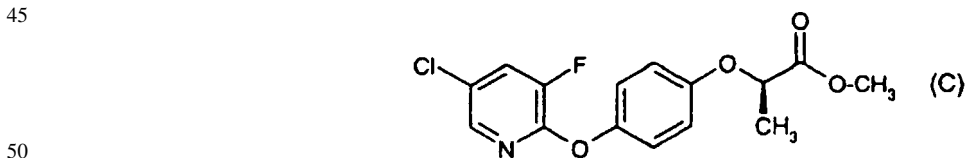


30 en dimetilsulfóxido con una mezcla formada por hidroquinona y por hidróxido de potasio en dimetilsulfóxido para dar un compuesto de la fórmula B



40 éste

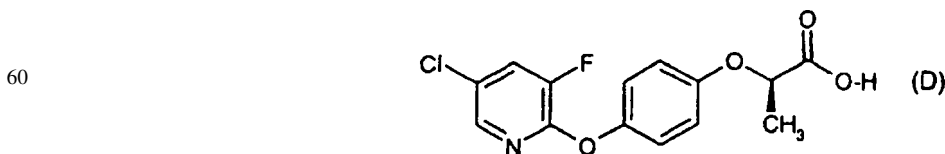
b) se hace reaccionar, en una segunda etapa, con dimetilsulfóxido, en presencia de carbonato de potasio, con el tosilato de S(-)-lactato de metilo, para dar el compuesto de la fórmula C



50

éste

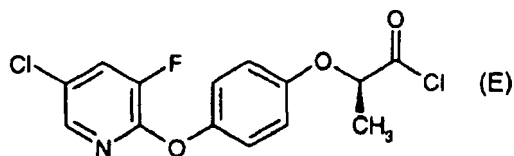
55 c) se hace reaccionar, en una tercera etapa, con dioxano, en presencia de lejía de hidróxido de sodio, para dar el compuesto de la fórmula D



65 éste

ES 2 276 487 T3

- d) se hace reaccionar, en una cuarta etapa, en tolueno, con cloruro de tionilo para dar el compuesto de la fórmula (E)



que, finalmente, se hace reaccionar, sin otro aislamiento,

- 15 e) con una mezcla formada por trietilamina y propinilo en tolueno para dar el (R)(+)-2-[4-(5-cloro-3-fluóropiridin-2-iloxi)-fenoxi]-propionato de propinilo.

Este procedimiento tiene el grave inconveniente de que debido a la conducción a través de cuatro etapas de reacción se requieren etapas de separación y de purificación. Éstas conducen a considerables pérdidas de rendimiento. Además, tiene que cambiarse dos veces el disolvente durante la realización del procedimiento. Esto requiere, además, etapas de destilación que requieren mucho tiempo y grandes costes de inversión. Por lo tanto el procedimiento conocido no es óptimo especialmente para la aplicación a gran escala.

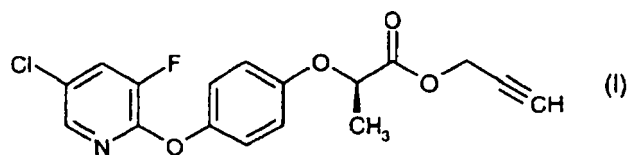
20

Por lo tanto, la tarea de la presente invención consiste en poner a disposición un procedimiento que posibilite la obtención del (R)(+)-2-[4-(5-cloro-3-fluóropiridin-2-iloxi)-fenoxi]-propionato de propinilo de manera sencilla, con elevada pureza y con elevados rendimientos.

25

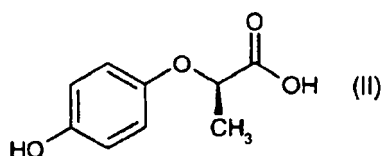
Se ha encontrado ahora que puede obtenerse de forma especialmente ventajosa el (R)(+)-2-[4-(5-cloro-3-fluóropiridin-2-iloxi)-fenoxi]-propionato de propinilo de la fórmula I

30



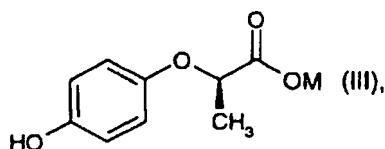
si se transforma un compuesto de la fórmula II

40



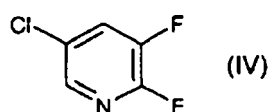
en un disolvente orgánico inerte, sin aislamiento de los productos intermedios, con M_2CO_3 , donde M significa sodio o potasio, en el compuesto de la fórmula III

50

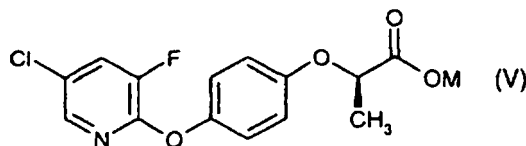


en la que M significa sodio o potasio, éste se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula IV

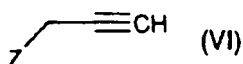
60



para dar el compuesto de la fórmula V



en la que M significa sodio o potasio y éste se transforma en el compuesto de la fórmula I con un compuesto de la fórmula VI



en la que Z significa un grupo dissociable tal como fenilsulfonilo, tosilo, metilsulfonilo, nosilo, bromofenilo, Cl-, Br- o ClCO-.

Los compuestos de partida pueden emplearse en cantidades estequiométricas. Preferentemente se empleará el compuesto de la fórmula IV en un exceso desde 0,05 hasta 0,3 equivalentes, de forma especialmente preferente de 0,1 equivalentes con relación al compuesto de la fórmula III. El compuesto de la fórmula VI se empleará, preferentemente, con un exceso desde 0,05 hasta 0,15 equivalentes.

En el ámbito de la presente invención, M_2CO_3 significa M preferentemente potasio.

Como disolventes orgánicos inertes son adecuados en el ámbito de la presente invención, especialmente, las cetonas, los ésteres y los éteres, preferentemente son adecuados como disolventes la dimetilformamida, el dimetilsulfóxido, la N-metilpirrolidona o el acetonitrilo. Son especialmente preferentes la dimetilformamida o el acetonitrilo, de una forma muy especialmente preferente la dimetilformamida. En una forma preferente de realización del procedimiento según la invención Z, en la fórmula VI, significa cloro. El procedimiento según la invención puede llevarse a cabo a temperaturas elevadas, especialmente a 40 hasta 120°C. Es preferente un intervalo de temperaturas desde 60 hasta 90°C, siendo muy especialmente preferente desde 70 hasta 75°C.

La reacción de la fórmula III con la fórmula IV puede llevarse a cabo, para la aceleración de la reacción, en presencia de un catalizador de transferencia de fases. Los catalizadores de transferencias de fases, adecuados, son, por ejemplo, las sales de amonio cuaternario, las sales de fosfonio cuaternario o los éteres corona.

Los compuestos de partida de las fórmulas II, IV y VI son conocidos o pueden obtenerse según procedimientos conocidos. El compuesto de la fórmula IV ha sido descrito, a modo de ejemplo, en la publicación EP-A-0 248 968, el compuesto de la fórmula II ha sido descrito en la publicación EP-A-0 083 556. Los compuestos de la fórmula VI, en la que Z significa cloro, pueden prepararse por ejemplo según la publicación J. Am. Chem. Soc. 77, 1831 (1955), siendo la piridina y, preferentemente, la 5-etil-2-metilpiridina las bases adecuadas para esta reacción.

El procedimiento según la invención se diferencia de los procedimientos conocidos especialmente porque puede llevarse a cabo como un procedimiento en un solo recipiente sin cambio de disolvente. De este modo no solamente es sensiblemente menor el coste de la instalación sino que se consigue una considerable ganancia de tiempo debido a que se eliminan las etapas costosas de separación y de destilación. Además, es especialmente ventajosa, desde el punto de vista ecológico, la sensible disminución, posible, de los residuos de disolventes debido al procedimiento según la invención. La menor sollicitación térmica del producto evita la formación de productos secundarios indeseables y el desarrollo de la reacción, especialmente selectivo, posibilita una dosificación más exacta de los reactivos, lo cual conduce a mayores rendimientos y a un producto considerablemente mejorado en cuanto a su pureza.

Ejemplos de obtención

Ejemplo H1

Obtención del (R)(+)-2-[4-(5-cloro-3-flúorpiridin-2-iloxi)-fenoxi]-propionato de propinilo

Se transforman 182 g del ácido (R)-2-(p-hidroxifenoxi)-propiónico al 100% (1 mol) en 600 g de DMF, mediante adición de 69 g de polvo de carbonato de potasio (0,5 moles) a 70°C, con desprendimiento de CO_2 , en la sal de potasio correspondiente. A esta solución se le añaden 193 g de polvo de carbonato de potasio (1,4 moles) y, a continuación, se añaden, a una temperatura de 70 hasta 75°C, en el transcurso de 30 minutos, 165 g de la 5-cloro-2,3-difluorpiridina (1,1 moles). Al cabo de 4 horas se hace reaccionar el compuesto de la fórmula V, así obtenido, sin aislamiento, a una

ES 2 276 487 T3

temperatura de 70 hasta 75°C, directamente, mediante dosificación de 86 g de cloruro de propargilo (1,15 moles) como solución toluénica al 60-70%, en el transcurso de 2 horas, por completo para dar el (R)(+)-2-[4-(5-cloro-3-flúorpiridin-2-iloxi)-fenoxi]-propionato de propinilo. Las sales se separan por filtración, se lavan en porciones con 300 g de DMF y el filtrado se concentra por evaporación en el evaporador rotativo en vacío, a una temperatura de 120°C, hasta fusión. La fusión en bruto del (R)(+)-2-[4-(5-cloro-3-flúorpiridin-2-iloxi)-fenoxi]-propionato de propinilo se combina, a una temperatura de 50°C, con 300 g de etanol/agua 9:1, se inocula a una temperatura de 30 hasta 35°C y se enfría a una temperatura de 0 hasta 5°C. El caldo cristalino se dispone sobre un filtro por aspiración, se lava con 70 g de etanol/agua 9:1 y se seca en vacío, a una temperatura de 30°C. Se obtienen 307 g de substancia activa con un contenido del 97% (GC), lo que corresponde a un rendimiento del 85% de la teoría referido al ácido (R)-2-(p-hidroxifenoxi)-propiónico.

Ejemplo H2

Obtención del (R)(+)-2-[4-(5-cloro-3-flúorpiridin-2-iloxi)-fenoxi]-propionato de propinilo

Se transforman 182 g del ácido (R)-2-(p-hidroxifenoxi)-propiónico al 100% (1 mol) en 1.500 g de acetonitrilo, mediante la adición de 69 g de polvo de carbonato de potasio (0,5 moles) a 70°C con desprendimiento de CO₂ en la correspondiente sal de potasio. A continuación se añaden a la mezcla de la reacción 193 g de polvo de carbonato de potasio (1,4 moles) así como 2 g de bromuro de tetrabutilamonio como catalizador de transferencia de fases y se dosifican, además, a una temperatura de 70 hasta 75°C, en el transcurso de 30 minutos, 165 g de la 5-cloro-2,3-difluorpiridina (1,1 moles). Al cabo de 8 horas se transforma el compuesto de la fórmula V, obtenido de este modo, sin aislamiento, a una temperatura de 70 hasta 75°C, directamente mediante la dosificación de 154 g del mesilato de propargilo (1,15 moles) como solución toluénica al 60-70% en el transcurso de 2 horas, por completo para dar el (R)(+)-2-[4-(5-cloro-3-flúorpiridin-2-iloxi)-fenoxi]-propionato de propinilo. La elaboración se lleva a cabo de manera análoga a la del ejemplo H1. Se obtienen 304 g del (R)(+)-2-[4-(5-cloro-3-flúorpiridin-2-iloxi)-fenoxi]-propionato de propinilo con un contenido del 98% (GC), lo que corresponde a un rendimiento del 85% de la teoría con relación al ácido (R)-2-(p-hidroxifenoxi)-propiónico.

Ejemplo H3

Obtención del (R)(+)-2-[4-(5-cloro-3-flúorpiridin-2-iloxi)-fenoxi]-propionato de propinilo

Cuando se substituya el cloruro de propargilo del ejemplo H1 por 226 g (1,15 moles) de bencenosulfonato de propargilo, se obtendrán 305 g del (R)(+)-2-[4-(5-cloro-3-flúorpiridin-2-iloxi)-fenoxi]-propionato de propinilo con un contenido del 96% (GC), lo que corresponde a un rendimiento del 84% de la teoría con relación al ácido (R)-2-(p-hidroxifenoxi)-propiónico.

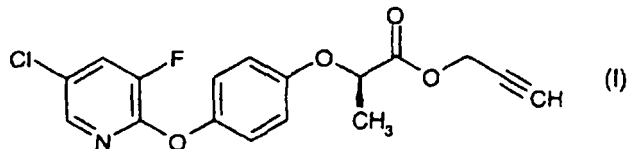
Ejemplo H4

Obtención del (R)(+)-2-[4-(5-cloro-3-flúorpiridin-2-iloxi)-fenoxi]-propionato de propinilo

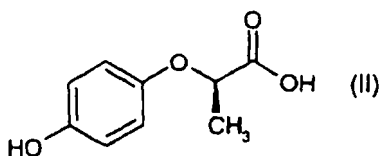
Se transforman 182 g del ácido (R)-2-(p-hidroxifenoxi)-propiónico al 100% (1 mol) en 1.500 g de acetonitrilo mediante adición de 69 g de polvo de carbonato de potasio (0,5 moles) a 70°C, con desprendimiento de CO₂, en la correspondiente sal de potasio. A continuación se añaden a la mezcla de la reacción 193 g de polvo de carbonato de potasio (1,4 moles) así como 2 g de bromuro de tetrabutilamonio como catalizador de transferencia de fases y se dosifican, además, a una temperatura de 70 hasta 75°C, en el transcurso de 30 minutos, 165 g de la 5-cloro-2,3-difluorpiridina (1,1 moles). Al cabo de 8 horas se hace reaccionar el compuesto de la fórmula V, obtenido de este modo, sin aislamiento, a una temperatura de 70 hasta 75°C, directamente mediante dosificación del cloroformiato de propargilo, liberándose CO₂, completamente para dar el (R)(+)-2-[4-(5-cloro-3-flúorpiridin-2-iloxi)-fenoxi]-propionato de propinilo. La elaboración se lleva a cabo de manera análoga a la del ejemplo H1. Se obtiene el (R)(+)-2-[4-(5-cloro-3-flúorpiridin-2-iloxi)-fenoxi]-propionato de propinilo con un contenido del 97% (GC), lo que corresponde a un rendimiento del 80% de la teoría, referido al ácido (R)-2-(p-hidroxifenoxi)-propiónico.

REIVINDICACIONES

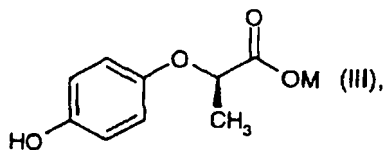
1. Procedimiento para la obtención del (R)(+)-2-[4-(5-cloro-3-flúorpiridin-2-iloxi)-fenoxi]-propionato de propinilo de la fórmula I



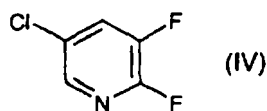
15 **caracterizado** porque se transforma un compuesto de la fórmula II



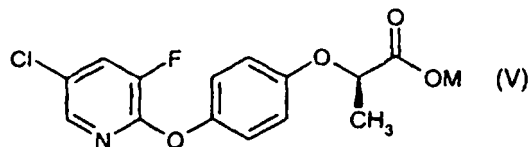
25 en un disolvente orgánico inerte, sin aislamiento de los productos intermedios, con M_2CO_3 , donde M significa sodio o potasio, en el compuesto de la fórmula III



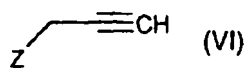
35 en la que M significa sodio o potasio, éste se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula IV



45 para dar el compuesto de la fórmula V



55 en la que M significa sodio o potasio y éste se transforma con un compuesto de la fórmula VI



65 en la que Z significa fenilsulfonilo, tosilo, metilsulfonilo, nosilo, bromofenilo, Cl-, Br- o ClCO-, en el compuesto de la fórmula I.