



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

(21) **PI 0712418-0 A2**

(22) Data de Depósito: 30/05/2007
(43) Data da Publicação: 04/09/2012
(RPI 2174)



(51) *Int.Cl.:*
C07C 67/32
C07C 69/63
C07C 68/02
C07C 69/96

(54) **Título:** TECIDO EM MULTICAMADAS REFORÇADO E ABSORVÍVEL PARA USO EM DISPOSITIVOS MÉDICOS E MÉTODO DE FABRICAÇÃO

(30) **Prioridade Unionista:** 08/06/2006 DE 10 2006 027 089.4

(73) **Titular(es):** Bayer Cropscience Ag

(72) **Inventor(es):** Norbert Lui, Thomas Geller

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007004764 de 30/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/140908 de 13/12/2007

(57) **Resumo:** Patente de Invenção: "PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE MOLÉCULAS FLUORADASW".

A presente invenção refere-se a um processo para preparação de ésteres @-fluorados a partir de ésteres @-hidróxi por meio de reação com um composto dihalogeno-carbonila (ou um equivalente) para formar formiatos de halogênio e também formiatos de flúor, que são, então, termicamente decompostos em presença de catalisadores apropriados. Além disso, a invenção refere-se às etapas isoladas do processo e em parte aos novos formiatos de flúor.

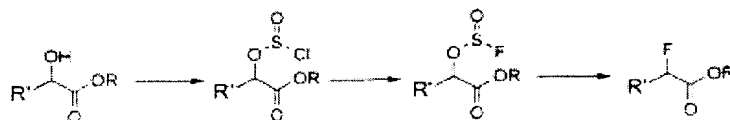
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE MOLÉCULAS FLUORADAS**".

Descrição

5 A invenção refere-se ao campo técnico dos processos químicos para preparação de compostos contendo flúor, especialmente aos processos para preparação de ésteres de ácido carboxílico, que contêm em posição α (alfa) um átomo de flúor como substituinte.

Já é sabido que ésteres que contêm em posição- α (alfa) um átomo de flúor como substituinte podem ser preparados (DE 1122505) pela
10 reação de ésteres α -hidróxi com cloreto de tionila para formar sulfito de cloro, reação do sulfito de cloro com uma fonte de flúor para formar sulfito de flúor e subsequente decomposição térmica, eventualmente sob amina ou catálise de piridina, veja esquema 1:

Esquema 1



15 Pelo emprego de ésteres α -hidróxi quirais, não racêmicos, esta reação pode ser empregada também no mais sob as mesmas condições de execução reacional a fim de preparar os produtos finais como compostos quirais, não racêmicos (WO-A-2006/037887, FR-A1-2876100). Os sulfitos de cloro dos ésteres α -hidróxi necessários segundo esse processo podem ser
20 preparados segundo processos conhecidos (por exemplo, EP-A-0056981, DE-A1-3102516).

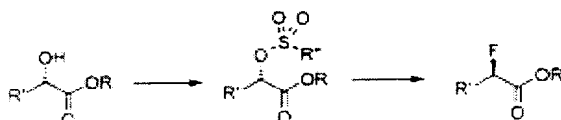
Desvantajoso nesse tipo de preparação é a formação de SO_2 como gás de escape e a decomposição do sulfito de cloro observada como reação secundária para os ésteres clorados correspondentes em posição- α
25 (por exemplo DE-A-3102516, ali empregada como reação principal).

Os ésteres clorados, em virtude de propriedades muito parecidas, somente podem ser retirados do produto alvo com dificuldade.

É igualmente sabido que ésteres fluorados em posição- α também podem ser preparados pela reação de ésteres de α -hidróxi para formar

os ésteres de ácido sulfônico correspondentes e subsequente reação do éster de ácido sulfônico com uma fonte de flúor (por exemplo fluoreto de potássio) (por exemplo DE-A-4131242). Essa reação pode ser utilizada de modo enantioseletivo para preparação de produtos alvo quirais, não racêmicos, quando o eduto é empregado em forma quiral, não racêmica (veja esquema 2 no exemplo de um éster fluorado enantiômero em posição α).

Esquema 2



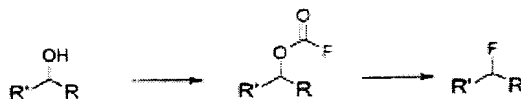
Dependendo do elevado peso molecular dos grupos de partida é necessário, durante o processo, manejar massas relativamente grandes, a fim de obter no final um produto alvo relativamente leve. Em virtude disto e pela má capacidade de decomposição biológica dos grupos de partida, ocorrem problemas na escala industrial.

A partir da patente DE-A-3836855 é sabido que ésteres α -fluorados podem ser obtidos por desaminação de um aminoácido com nitrito de sódio em presença de fluoreto de hidrogênio e piridina. Além disso, na patente DE-A-3836855 é descrita a abertura de anel de um epóxido com uma mistura de HF e piridina, que após oxidação e esterificação leva igualmente a ésteres fluorados em posição alfa. Nos dois processos, as quantidades empregadas de fluoreto de hidrogênio e piridina são relativamente elevadas, o que dificulta sua utilização em escala industrial. Além disso, a desaminação no caso da preparação de produtos quirais não racêmicos leva somente a excessos de enantiômeros não satisfatórios (menos que 60%).

No mais, a partir de *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 4275-4279, é sabido que alquilfluorformatos em presença de fluoreto de hexabutilgrunidínio podem ser termicamente decompostos para formar fluoralcanos (veja esquema 3), sendo que a reação decorre preponderantemente de modo enantioseletivo. Os fluoralquilformatos aqui empregados podem em si ser preparados segundo *J.Org.Chem.* **1956**, 21, 1319-1320 ou *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 4275-4279 pela reação de hiroxialcanos com fluorbromofosgênio,

fluorclorofosgênio, difluorfosgênio ou floreto de potássio + irradiação UV.

Esquema 3

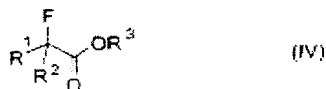


R = H, alquila

R' = alquila

- 5 Uma vez que ésteres fluorados em posição- α , particularmente em sua forma quiral, não racêmica, representam importantes intermediários para compostos biologicamente ativos, é desejável encontrar um modo de preparação que torne possível preparar tecnicamente os ésteres fluorados de modo simples.

- 10 Objeto da invenção é um processo para preparação de compostos da fórmula (IV), eventualmente em forma opticamente ativa,



em que

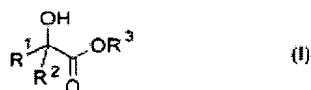
- R¹ representa hidrogênio, (C₁-C₂₄)-alquila, (C₂-C₂₄)-alquenila, (C₂-C₂₄)-alquinila, (C₃-C₉)-cicloalquila, (C₁-C₆)-alquil-(C₃-C₉)-cicloalquila ou um radical da fórmula -CO₂R⁴, -(CH₂)_nCO₂R⁴, -COR⁴, -SOR⁴ ou -SO₂R⁴, sendo que n significa um número inteiro de 0 até 12, ou arila, heterociclila, fenil-(C₁-C₆)-alquila ou heterociclil-(C₁-C₆)-alquila, sendo que cada um dos 4 radicais mencionados por último é não substituído no anel ou substituído por um ou mais radicais dos grupos halogênio, (C₁-C₁₂)-alquila, (C₁-C₁₂)-alcóxi, (C₁-C₁₂)-haloalquila e (C₁-C₁₂)-haloalcóxi e heterociclila em cada caso significa um radical heterocíclico com 1 até 3 heteroátomos dos grupos N, O e S,
- R² representa hidrogênio, (C₁-C₂₄)-alquila, (C₂-C₂₄)-alquenila, (C₂-C₂₄)-alquinila, (C₃-C₉)-cicloalquila, (C₁-C₆)-alquil-(C₃-C₉)-cicloalquila ou um radical da fórmula -CO₂R⁴, -(CH₂)_nCO₂R⁴, -COR⁴, -SOR⁴ ou -SO₂R⁴, sendo que n significa um número inteiro de 0 até 12, ou arila eventualmente substituída, de preferência fenila não substituída ou substituída por um ou mais radicais dos grupos halogênio, (C₁-C₁₂)-alquila, (C₁-C₁₂)-alcóxi, (C₁-C₁₂)-haloalquila e (C₁-C₁₂)-haloalcóxi,

R^3 representa (C_1 - C_{24})-alquila, (C_2 - C_{24})-alquenila, (C_2 - C_{24})-alquinila, (C_3 - C_9)-cicloalquila, (C_1 - C_6)-alquil-(C_3 - C_9)-cicloalquila, arila, heterociclila, fenil-(C_1 - C_6)-alquila ou heterociclíl-(C_1 - C_6)-alquila, sendo que cada um dos 4 radicais mencionados por último é não substituído no anel ou substituído por um ou mais radicais dos grupos halogênio, (C_1 - C_{12})-alquila, (C_1 - C_{12})-alcóxi, (C_1 - C_{12})-haloalquila e (C_1 - C_{12})-haloalcóxi, e heterociclila significa em cada caso um radical heterocíclico com 1 até 3 heteroátomos dos grupos N, O e S,

R^4 representa (C_1 - C_{24})-alquila, (C_2 - C_{24})-alquenila, (C_2 - C_{24})-alquinila, (C_3 - C_9)-cicloalquila, (C_1 - C_6)-alquil-(C_3 - C_9)-cicloalquila, arila, heterociclila, fenil-(C_1 - C_6)-alquila ou heterociclíl-(C_1 - C_6)-alquila, sendo que cada um dos 4 radicais mencionados por último é não substituído no anel ou substituído por um ou mais radicais dos grupos halogênio, (C_1 - C_{12})-alquila, (C_1 - C_{12})-alcóxi, (C_1 - C_{12})-haloalquila e (C_1 - C_{12})-haloalcóxi e heterociclila significa em cada caso um radical heterocíclico com 1 até 3 heteroátomos dos grupos N, O e S,

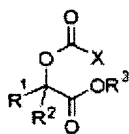
caracterizado pelo fato de

(a) se reagir um composto da fórmula (I)

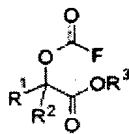


em que R^1 , R^2 e R^3 são como definidos na fórmula (IV),

com um composto dihalogenocarbonila ou um equivalente do mesmo para formar o composto da fórmula (II) [variante (a1)] ou (III) [variante (a2)],



(II)



(III)

em que nas fórmulas (II) e (III)

R^1 , R^2 e R^3 são como definidos na fórmula (IV) e

X significa um átomo de halogênio dos grupos Cl ou Br,

e

(b) para o caso em que na etapa (a) segundo a variante (a1) tenha

sido obtido o composto (II), se reagir o composto (II) com um reagente de fluoração para formar o composto da fórmula (III) mencionada,

- (c) se reagir termicamente o composto da fórmula (III) obtido segundo as etapas (a) ou (b), eventualmente em presença de um catalisador, sob descarboxilação para formar o composto da fórmula (IV) mencionada.

Na fórmula (I) e em todas as fórmulas subseqüentes, os radicais alquila, mesmo em significados combinados como alcóxi, haloalquila e haloalcóxi bem como os radicais correspondentes insaturados e/ou substituídos no esqueleto carbono podem ser em cada caso lineares ou ramificados.

- O termo "(C₁-C₄)alquila" significa uma abreviação para alquila com um até 4 átomos de carbono, isto é, abrange os radicais metila, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-butila, 2-metilpropila ou terc-butila. Radicais alquila em geral com uma faixa de átomos C maior indicada, por exemplo "(C₁-C₆)alquila" abrangem correspondentemente também radicais alquila lineares ou ramificados com um maior número de átomos de carbono, isto é, de acordo com o exemplo também os radicais alquila com 5 e 6 átomos de carbono.

- Quando não for indicado de modo especial, nos radicais hidrocarbonetos como radicais alquila, alquenila e alquinila, também em radicais compostos, são preferidos os esqueletos de carbono inferiores, por exemplo com 1 até 6 átomos de carbono ou em grupos insaturados com 2 até 6 átomos de carbono. Radicais alquila, também nos significados combinados como alcóxi, haloalquila etc., significam por exemplo metila, etila, n- ou i-propila, n-, i-, t- ou 2-butila, pentilas, hexilas, como n-hexila, i-hexila e 1,3-dimetilbutila, heptilas como n-heptila, 1-metilhexila e 1,4-dimetilpentila; radicais alquenila e alquinila possuem o significado dos radicais insaturados possíveis correspondentes aos radicais alquila; alquenila significa por exemplo vinila, alila, 1-metil-2-propenila, 2-metil-2-propenila, 2-butenila, pentenila, 2-metilpentenila ou grupo hexenila, de preferência alila, 1-metilprop-2-em-1-ila, 2-metil-prop-2-em-1-ila, but-2-em-1-ila, but-3-em-1-ila, 1-metil-but-3-em-1-ila ou 1-metil-but-2-em-1-ila. Alquenila inclui particularmente também radicais hidrocarboneto lineares ou ramificados com mais que uma ligação du-

pla, como 1,3-butadienila e 1,4-pentadienila, mas também radicais alenila ou cumulenila com uma ou mais ligações duplas cumulativas, como por exemplo alenila (1,2-propadienila), 1,2-butadienila e 1,2,3-pentatrienila;

Alquinila significa, por exemplo, propargila, but-2-in-1-ila, but-3-in-1-ila, 1-metil-but-3-in-1-ila. Alquinila inclui particularmente também radicais hidrocarbonetos lineares ou ramificados com mais de uma ligação tripla ou também com uma ou mais ligações triplas e uma ou mais ligações duplas, como por exemplo 1,3-butatrienila ou 3-penten-1-in-1-ila.

Alquilideno, por exemplo também na forma (C₁-C₁₀)alquilideno, significa o radical de um alcano linear ou ramificado, que está ligado por uma ligação dupla, sendo que a posição do local de ligação ainda não está fixada. No caso de um alcano ramificado são naturalmente apropriadas somente posições nas quais dois átomos H podem ser substituídos pela ligação dupla; radicais são por exemplo =CH₂, =CH-CH₃, =C(CH₃)-CH₃, =C(CH₃)-C₂H₅ ou =C(C₂H₅)-C₂H₅.

Cicloalquila significa um sistema anelar saturado, carbocíclico com de preferência 3-8 átomos de carbono, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclohexila. No caso de cicloalquila substituída são abrangidos sistemas cíclicos com substituintes, sendo que os substituintes são ligados com uma ligação dupla ao radical cicloalquila, por exemplo, um grupo alquilideno como metilideno. No caso de cicloalquila substituída são abrangidos também sistemas alifáticos policíclicos, como por exemplo biciclo[2.1.0]pentan-1-ila, biciclo[2.1.0]pentan-2-ila, biciclo[2.1.0]pentan-5-ila, adamantan-1-ila e adamantan-2-ila.

Halogênio significa por exemplo flúor, cloro, bromo ou iodo. Haloalquila, -alquenila e -alquinila significam alquila, alquenila ou alquinila parcial ou totalmente substituídas por átomos de halogênio iguais ou diferentes, de preferência do grupo flúor, cloro e bromo, particularmente do grupo flúor e cloro, por exemplo monohaloalquila (=monohalogenoalquila), perhaloalquila, CF₃, CHF₂, CH₂F, CF₃CF₂, CH₂FCHCl, CCl₃, CHCl₂, CH₂CH₂Cl; haloalcóxi é por exemplo OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, CF₃CF₂O, OCH₂CF₃ e OCH₂CH₂Cl; de modo correspondente vale para haloalquenila e outros radicais substituídos

com halogênio.

Arila significa um sistema aromático mono-, bi- ou policíclico, por exemplo, fenila, naftila, tetrahidronaftila, indenila, indanila, pentalenila, fluorenila e semelhantes, de preferência fenila.

5 Um radical ou anel heterocíclico (heterociclila) pode ser saturado, insaturado ou heteroaromático; quando não for definido de modo diferente, ele contém de preferência um ou mais, particularmente 1, 2 ou 3 heteroátomos no anel heterocíclico, de preferência dos grupos N, O e S; de preferência é um radical heterociclila alifático com 3 até 7 átomos no anel ou um
10 radical heteroaromático com 5 ou 6 átomos no anel. O radical heterocíclico pode ser, por exemplo, um radical ou anel heteroaromático (heteroarila), como por exemplo um sistema aromático mono-, bi- ou policíclico, no qual pelo menos 1 anel contém um ou mais heteroátomos. De preferência é um anel heteroaromático com um heteroátomo dos grupos N, O e S, por exemplo
15 piridila, pirrolila, tienila ou furila; além disso é de preferência um anel heteroaromático correspondente com 2 ou 3 heteroátomos, por exemplo, pirimidinila, piridazinila, pirazinila, triazinila, tiazolila, tiadiazolila, oxazolila, isoxazolila, pirazolila, imidazolila e triazolila. Além disso é de preferência um radical heterocíclico parcial- ou totalmente hidrogenado com um heteroátomo do grupo N, O e S, por exemplo oxiranila, oxetanila, oxolanila
20 (=tetrahidrofurila), oxanila, pirrolinila, pirrolidila ou piperidila.

Além disso, é de preferência um radical heterocíclico parcial- ou totalmente hidrogenado com 2 heteroátomos dos grupos N, O e S, por exemplo piperazinila, dioxolanila, oxazolinila, isoxazolinila, oxazolidinila, isoxazolidinila e morfolinila. Como substituintes para um radical heterocíclico substituído são considerados os outros substituintes mencionados mais abaixo, adicionalmente também oxo. O grupo oxo também pode aparecer nos átomos do anel hétero, que podem existir em diferentes etapas de oxidação, por exemplo em N e S.

30 Exemplos preferidos para heterociclila são um radical heterocíclico com 3 até 6 átomos no anel dos grupos piridila, tienila, furila, pirrolila, oxiranila, 2-oxetanila, 3-oxetanila, oxolanila (=tetrahidrofurila), pirrolidila, pi-

peridila, particularmente oxiranila, 2-oxetanila, 3-oxetanila ou oxolanila, ou é um radical heterocíclico com dois ou três heteroátomos, por exemplo pirimidinila, piridazinila, pirazinila, triazinila, tienila, tiazolila, tiadiazolila, oxazolila, isoxazolila, pirazolila, triazolila, piperazinila, dioxolanila, oxazolinila, isoxazolinila, oxazolidinila, isoxazolidinila ou morfolinila.

Quando um corpo-base é substituído "por um ou mais radicais" de uma enumeração de radicais (= grupos) ou de um grupo genericamente definido de radicais, então este inclui em cada caso a substituição simultânea por vários radicais iguais e/ou estruturalmente diferentes.

10 Radicais substituídos como um radical arila, fenila, heterociclila e heteroarila substituído, significam por exemplo um radical substituído derivado de corpo-base não substituído, sendo que os substituintes significam por exemplo um ou mais, de preferência 1, 2 ou 3 radicais dos grupos halogênio, alcóxi, alquiltio, hidróxi, amino, nitro, carbóxi, ciano, azido, alcoxicarbonila, 15 alquilcarbonila, formila, carbamoila, mono- e dialquilaminocarbonila, amino substituído como acilamino, mono- e dialquilamino, e alquilsulfinila, alquilsulfonila e alquila, haloalquila, alquiltio-alquila, alcoxi-alquila, mono- e dialquil-aminoalquila eventualmente substituída e hidróxi-alquila; no termo "radicais substituídos" como alquila substituída etc estão incluídos como substituintes, 20 adicionalmente aos radicais contendo hidrocarboneto saturados mencionados, radicais alifáticos e aromáticos insaturados correspondentes, como alquenila, alquinila, alquenilóxi, alquinilóxi, fenila, fenóxi, etc eventualmente substituídos.

Os substituintes mencionados como exemplo ("primeiro plano de 25 substituintes"), desde que contenham frações contendo hidrocarboneto, podem ser eventualmente substituídos ali ("segundo plano de substituintes"), por exemplo por um dos substituintes, tal como foi definido para o primeiro plano de substituintes. Outros planos de substituintes correspondentes são possíveis. De preferência, o termo "radical substituído" abrange somente um 30 ou dois planos de substituintes.

Substituintes preferidos para os planos de substituintes são, por exemplo:

Em radicais com átomos de carbono são preferidos aqueles com 1 até 6 átomos de carbono, de preferência 1 até 4 átomos de carbono, particularmente 1 ou 2 átomos de carbono. Preferidos são, via de regra, substituintes do grupo halogênio, por exemplo flúor e cloro, (C₁-C₄)-alquila, de preferência metila ou etila, (C₁-C₄)-haloalquila, de preferência trifluormetila, (C₁-C₄)-alcóxi, de preferência metóxi ou etóxi, (C₁-C₄)-haloalcóxi, nitro e ciano. Particularmente preferidos são, aqui, os substituintes metila, metóxi, flúor e cloro.

Fenila eventualmente substituída é de preferência fenila, que é não substituída ou substituída uma ou mais vezes, de preferência até três vezes por radicais iguais ou diferentes dos grupos halogênio, (C₁-C₄)-alquila, (C₁-C₄)-alcóxi, (C₁-C₄)-halogenoalquila, (C₁-C₄)-halogenoalcóxi e nitro, por exemplo, o-, m- e p-tolila, dimetilfenilas, 2-, 3- e 4-clorofenila, 2-, 3- e 4-trifluor- e -triclorofenila, 2,4-, 3,5-, 2,5- e 2,3-diclorofenila, o-, m- e p-metoxifenila.

A fórmula (I) e fórmulas subseqüentes abrangem também todos os estereoisômeros e suas misturas. Tais compostos da fórmula (I) contêm um ou mais átomos de carbono assimétricos ou também ligações duplas, que nas fórmulas gerais (I) não são dadas à parte. Os estereoisômeros possíveis definidos por sua forma espacial específica, como enantiômeros, diastereômeros, Z- e E-isômeros são todos abrangidos pela fórmula (I) e podem ser preparados de forma objetivada segundo os métodos processuais enantioseletivos preferidos, quando forem empregadas substâncias de partida opticamente ativas.

Comprimentos preferidos de cadeia para alquila, alquenila, alquinila nos radicais R¹, R², R³ e R⁴ são C₁-C₁₂, particularmente preferido C₁-C₆, muito particularmente C₁-C₄.

Tamanho de anel preferido para cicloalquila nos R¹, R², R³ e R⁴ é C₃-C₇, particularmente C₃-C₆.

De preferência

R¹ representa hidrogênio, (C₁-C₁₂)-alquila, (C₂-C₁₂)-alquenila, (C₂-C₁₂)-alquinila, (C₃-C₆)-cicloalquila, (C₁-C₄)-alquil-(C₃-C₆)-cicloalquila ou um radical da fórmula -CO₂R⁴, -(CH₂)_nCO₂R⁴, -COR⁴, -SOR⁴ ou -SO₂R⁴, sendo

que n significa um número inteiro de 0 até 12, ou fenila, heterociclila com 3 até 6 átomos no anel, fenil-(C₁-C₄)-alquila ou hetrociclil-(C₁-C₄)-alquila, sendo que cada um dos 4 radicais mencionados por último é não substituído no anel ou substituído por um ou mais radicais dos grupos halogênio, (C₁-C₄)-alquila, (C₁-C₄)-alcóxi, (C₁-C₄)-haloalquila e (C₁-C₄)-haloalcóxi e heterociclila em cada caso significa um radical heterocíclico com 1 até 3 heteroátomos dos grupos N, O e S.

Particularmente

R¹ representa hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₂-C₆)-alquenila, (C₂-C₆)-alquinila, (C₃-C₆)-cicloalquila, (C₁-C₄)-alquil-(C₃-C₆)-cicloalquila ou um radical da fórmula -CO₂R⁴, -(CH₂)_nCO₂R⁴, -COR⁴, -SOR⁴ ou -SO₂R⁴, sendo que n significa um número inteiro de 0 até 12, ou fenila.

Muito particularmente preferido R¹ representa hidrogênio ou (C₁-C₄)-alquila.

De preferência

R² representa hidrogênio, (C₁-C₁₂)-alquila, (C₂-C₁₂)-alquenila, (C₂-C₁₂)-alquinila, (C₃-C₆)-cicloalquila, (C₁-C₄)-alquil-(C₃-C₆)-cicloalquila ou um radical da fórmula -CO₂R⁴, -(CH₂)_nCO₂R⁴, -COR⁴, -SOR⁴ ou -SO₂R⁴, sendo que n significa um número inteiro de 0 até 12, ou arila eventualmente substituída, de preferência fenila não substituída ou substituída por um ou mais radicais dos grupos halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₆)-haloalquila e (C₁-C₆)-haloalcóxi.

Particularmente

R² representa hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₂-C₆)-alquenila, (C₂-C₆)-alquinila, (C₃-C₆)-cicloalquila, (C₁-C₄)-alquil-(C₃-C₆)-cicloalquila ou um radical da fórmula -CO₂R⁴, -(CH₂)_nCO₂R⁴, -COR⁴, -SOR⁴ ou -SO₂R⁴, sendo que n significa um número inteiro de 0 até 12, ou fenila.

Muito particularmente preferido R² representa hidrogênio ou (C₁-C₄)-alquila.

De preferência

R³ representa (C₁-C₁₂)-alquila, (C₂-C₁₂)-alquenila, (C₂-C₁₂)-alquinila, (C₃-C₆)-cicloalquila, (C₁-C₄)-alquil-(C₃-C₆)-cicloalquila, fenila, heterociclila,

fenil-(C₁-C₄)-alquila ou heterociclil-(C₁-C₄)-alquila, sendo que cada um dos 4 radicais mencionados por último é não substituído no anel ou substituído por um ou mais radicais dos grupos halogênio, (C₁-C₄)-alquila, (C₁-C₄)-alcóxi, (C₁-C₄)-haloalquila e (C₁-C₄)-haloalcóxi, e heterociclila significa em cada caso um radical heterocíclico com 1 até 3 heteroátomos dos grupos N, O e S,

Particularmente

R³ representa (C₁-C₆)-alquila, (C₂-C₆)-alquenila, (C₂-C₆)-alquinila, (C₃-C₆)-cicloalquila, (C₁-C₄)-alquil-(C₃-C₆)-cicloalquila.

Muito particularmente R³ representa (C₁-C₄)-alquila.

De preferência

R⁴ representa (C₁-C₁₂)-alquila, (C₂-C₁₂)-alquenila, (C₂-C₁₂)-alquinila, (C₃-C₆)-cicloalquila, (C₁-C₄)-alquil-(C₃-C₆)-cicloalquila, fenila, heterociclila, fenil-(C₁-C₄)-alquila ou heterociclil-(C₁-C₄)-alquila, sendo que cada um dos 4 radicais mencionados por último é não substituído no anel ou substituído por um ou mais radicais dos grupos halogênio, (C₁-C₄)-alquila, (C₁-C₄)-alcóxi, (C₁-C₄)-haloalquila e (C₁-C₄)-haloalcóxi e heterociclila significa em cada caso um radical heterocíclico com 1 até 3 heteroátomos dos grupos N, O e S.

Particularmente

R⁴ representa (C₁-C₆)-alquila, (C₂-C₆)-alquenila, (C₂-C₆)-alquinila, (C₃-C₆)-cicloalquila ou (C₁-C₄)-alquil-(C₃-C₆)-cicloalquila.

Muito particularmente R⁴ representa (C₁-C₄)-alquila.

Preferidos são também processos com compostos em que duas ou mais das características preferidas mencionadas acima são combinadas.

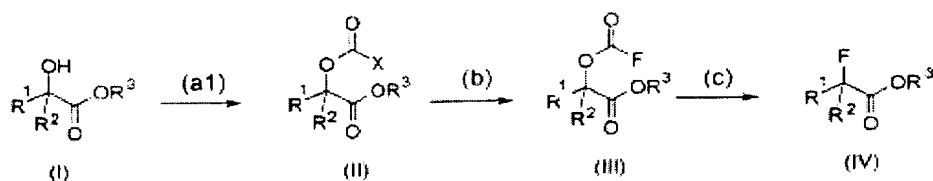
Particularmente preferidos são, aqui, os processos com etapas enantioseletivas até a preparação de compostos (IV) opticamente ativos.

Nas formas preferidas de execução, os ésteres fluorados são rapidamente preparáveis e sem componentes secundários ecologicamente difíceis. Os reagentes empregados levam a reduzidas correntes de massa. O processo de acordo com a invenção representa, pois, um domínio do estado da técnica, uma vez que permite uma preparação muito vantajosa de ésteres alfa-fluorados a partir de ésteres alfa-hidróxi facilmente acessíveis. A partir dos processos conhecidos, não era de se esperar que a preparação de

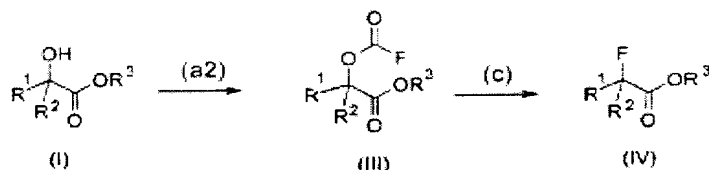
acordo com a invenção de compostos da fórmula (IV) fosse eficiente e com elevado rendimento e pureza, particularmente no caso da preparação de compostos quirais não racêmicos. Isto vale também em virtude das diferenças nas reatividades, que sabidamente são freqüentemente muito grandes entre compostos de flúor em comparação com compostos de cloro e de bromo.

O processo para preparação dos compostos (IV) consiste, segundo uma variante, em três etapas (a1)+(b)+(c) (veja esquema 4), segundo uma outra variante consiste de duas etapas (a2)+(c) (veja esquema 5).

Esquema 4



Esquema 5



Objeto da invenção é também a combinação das etapas processuais (b)+(c) ou o processo (c) sendo que os compostos (II) e (III) empregados podem também ser preparados de outro modo.

Objeto da invenção são também as etapas isoladas (a2) e (b), os compostos da fórmula (III) e as combinações (a1)+(b) e (a2)+(b).

Para etapa processual (a), variantes (a1) e (a2):

Os ésteres de ácido hidroxicarboxílicos da fórmula (I) são amplamente conhecidos ou podem ser preparados analogamente a processos conhecidos (veja por exemplo EP-A-0163435 e literatura ali citada).

Sua reação para formiatos de cloro da fórmula (II) (X=Cl) segundo a variante (a1) já foi parcialmente descrita (veja também EP-A-0163435). Os formiatos de cloro ou bromo da fórmula (II) podem ser preparados por reação dos compostos (I) com um composto dihalogenocarbonila ou um equivalente do mesmo, sendo que como composto dihalogênio ou seu equi-

valente podem ser empregados por exemplo fosgênio (Cl-CO-Cl), dibrometo de carbonila (Br-CO-Br), cloreto de brometo de carbonila (Cl-CO-Br), difosgênio, trifosgênio, etc..

Os compostos da fórmula (II) (especialmente quanto X = Cloro) são, além disso, parcialmente conhecidos a partir de DE-A-3102516 e podem ser alternativamente preparados segundo os processos ali indicados.

Os formiatos de flúor (III) e sua preparação segundo a variante (a2) são novos. Ao contrário da variante (a1), na variante (a2) são empregados compostos de dihalogênio contendo flúor ou seus equivalentes, por exemplo difluoreto de carbonila (F-CO-F), cloreto de fluoreto de carbonila (F-CO-Cl), brometo de fluoreto de carbonila (F-CO-Br), etc.

A variante (a2) pode ser efetuada também sob as condições processuais, tais como são conhecidas analogamente para a variante (a1).

Preferidas são as execuções das variantes (a1) e (a2) com reação de compostos opticamente ativos da fórmula (I) para formar compostos opticamente ativos da fórmula (II) ou (III). A etapa processual (a) pode, assim, ser efetuada de modo enantioseletivo, o que é importante e vantajoso para a preparação de compostos (IV) opticamente ativos de acordo com o processo total.

Para etapa processual (b):

A reação de acordo com a invenção dos formiatos de halogênio da fórmula (II) com um agente de fluoração é efetuada, via de regra, a temperaturas entre -15°C e 150°C, de preferência entre -10°C e 100°C, particularmente preferido entre 0°C e 50°C.

Como agente de fluoração podem ser empregados reagentes de fluoração usuais, de preferência compostos tipo sal, contendo flúor, por exemplo fluoreto de hidrogênio (HF) ou misturas ou sais de fluoreto de hidrogênio com bases orgânicas como bases amina orgânicas, por exemplo piridina/ fluoreto de hidrogênio, trietilamina/ HF ou tributilamina/HF. Correspondentemente bem apropriados são fluoretos de metais alcalinos como fluoreto de sódio, fluoreto de potássio, fluoreto de amônio, fluoreto de amônio ou de fosfônio substituídos com radicais orgânicos, de preferência fluoretos de

amônio quaternário ou de fosfônio, como por exemplo fluoreto de tetrabutílamônio ou fluoreto de tetrafenilfosfônio. De preferência são empregados piridina/ fluoreto de hidrogênio, trietilamina/HF, NaF ou KF.

5 Para preparação dos compostos dos formiatos de flúor da fórmula (III), na etapa (b), o reagente de fluoração é empregado de preferência de modo equimolar ou em excesso. Vantajosamente são empregados, via de regra, para cada mol de eduto da fórmula (II) entre 1,0 e 10 equivalentes molares, de preferência entre 1,0 e 1,6 equivalentes molares de reagente de fluoração, particularmente aqui um excesso estequiométrico de reagente de
10 fluoração. Sob um equivalente molar entende-se aqui um mol de um reagente de fluoração, que transfere um mol de átomo de flúor por mol de reagente. De modo correspondente, 1 equivalente em mol também significa meio mol de um reagente de fluoração, que transfere dois átomos de flúor por mol de reagente (por exemplo um fluoreto alcalino terroso).

15 A reação na etapa (b) pode ser efetuada com ou sem solvente. Como solvente na reação são empregados de preferência solventes inertes, por exemplo, aromáticos alquilados, aromáticos halogenados, alcanos halogenados, amidas N,N-dialquiladas, pirrolidonas alquiladas, éteres, nitrilas, piridinas e sulfolano. Particularmente preferidos são clorobenzeno, dicloro-
20 benzeno, triclorobenzeno, cloreto de metileno, clorofórmio, sulfolano, dimetilacetamida, dimetilformamida, acetonitrila, benzonitrila e piridina. Muito particularmente preferidos são cloreto de metileno, piridina, sulfolano e dimetilacetamida.

A etapa processual (b), tal como também todo o processo restante de acordo com a invenção, pode ser efetuada vantajosamente sob
25 pressão normal. No entanto, também é possível trabalhar sob pressão aumentada ou reduzida - de preferência entre 0,1 bar e 10 bar. Opcionalmente na etapa (b) pode ser adicionado um catalisador, que catalisa especialmente a troca do halogênio X = Cl ou Br no composto (II) por flúor e assim aumenta
30 de preferência a reatividade nucleofílica do ânion de fluoreto no meio reacional. Catalisadores apropriados são, por exemplo, éteres de coroa (por exemplo 18-[K]-6), dialquiléter de polietilenoglicol, fluoretos de amônio quater-

nário ou fluoreto de fosfônio quaternário ou CsF.

Para etapa processual (c):

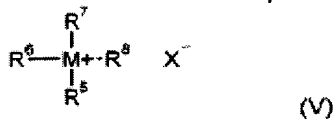
A reação de acordo com a invenção (descarboxilação) dos formiatos de flúor da fórmula (III) para formar os ésteres α -fluorados (IV) é efetuada, via de regra, a temperaturas entre -15°C e 200°C , de preferência entre 60°C e 200°C , particularmente preferido 90°C e 180°C .

A descarboxilação pode ocorrer sem outros aditivos ou de preferência em presença de um reagente ou catalisador de descarboxilação, eventualmente em presença de uma fonte de fluoreto como por exemplo fluoreto de potássio ou fluoreto de hidrogênio (aqui também denominado "catalisador").

Como reagentes ou catalisadores de descarboxilação podem ser empregados por exemplo halogenetos alcalinos (por exemplo KF, CsF, ou misturas desses), aminas e piridinas terciárias aromáticas ou heteroaromáticas, por exemplo N,N-dimetilaminopiridina, ou catalisadores de transferência de fases ou misturas desses.

Aos catalisadores de transferência de fases pertencem, por exemplo:

(A) Compostos de fosfônio ou de amônio quaternários da fórmula (V)



em que

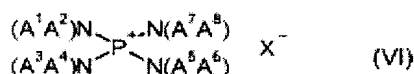
R^5 , R^6 , R^7 e R^8 independentes um do outro representam C_1 - C_{22} -alquila, arila ou (C_1 - C_4 -alquil)arila em cada caso eventualmente substituídas, sendo que arila significa fenila ou naftila e os substituintes mencionados significam halogênio, C_1 - C_4 -alquila, C_1 - C_4 -alcóxi, nitro ou ciano,

X^- significa um equivalente de um ânion nucleófilo (por exemplo Cl^- , Br^- , J^-),

M^+ representa N ou P,

ou

(B) Sais de amidofosfônio da fórmula (VI),



em que

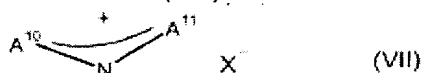
A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷ e A⁸ independentes um do outro representam C₁-C₁₂-alquila ou C₂-C₁₂-alquenila, C₄-C₈-cicloalquila, C₆-C₁₂-arila, C₇-C₁₂-aralquila, ou

- 5 A¹A², A³A⁴, A⁵A⁶ e A⁷A⁸ independentes um do outro estão ligados entre si diretamente ou por meio de O ou N-A⁹ para formar um anel com 3 até 7 membros,

A⁹ representa C₁-C₄-alquila,

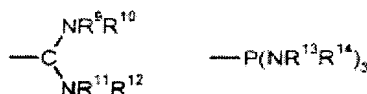
X⁻ representa um ânion nucleófilo (por exemplo Cl⁻, Br⁻, J⁻), ou

- 10 (C) Compostos da fórmula (VII)



em que

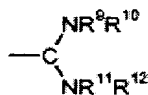
A¹⁰ e A¹¹ independentes um do outro representam os radicais a seguir



R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ e R¹⁴ independentes um do outro representam C₁-C₁₀-alquila, C₂-C₁₀-alquenila ou C₆-C₁₂-arila ou

- 15 R⁹R¹⁰, R¹¹R¹², R¹³R¹⁴ aos pares são diretamente ligados entre si com os átomos N em cada caso ligados para formar um anel saturado ou insaturado com 3 até 5 membros, que contém um átomo de nitrogênio e átomos de carbono

sendo que o radical

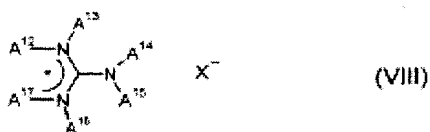


- 20 também pode representar um anel saturado ou insaturado com 4 até 8 membros, contendo dois átomos de nitrogênio e átomos de carbono,

X⁻ significa um equivalente de um ânion nucleófilo (por exemplo Cl⁻, Br⁻, J⁻),

ou

- 25 (D) Sais de hexaalquilguanidínio da fórmula (VIII),



em que

A^{12} , A^{13} , A^{14} , A^{15} , A^{16} e A^{17} independentes um do outro representam C_1 - C_{12} -alquila ou C_2 - C_{12} -alquenila, C_4 - C_8 -cicloalquila, C_6 - C_{12} -arila, C_7 - C_{12} -aralquila, ou

- 5 $A^{12}A^{13}$, $A^{14}A^{15}$ e $A^{16}A^{17}$ independentes um do outro são diretamente ligados entre si ou por meio de O ou N- A^{18} para formar um anel com 3 até 7 membros,

A^{18} representa C_1 - C_4 -alquila,

X^- significa um equivalente de um ânion nucleófilo.

- 10 De preferência são empregados N,N-dimetilaminopirimidina (DMAP), CsF, sais de tetra-alquilamônio, sais de tetra-arilfosfônio e os sais de hexa-alquilguanidina; particularmente preferidos são CsF, cloretos e brometos de tetra-alquilamônio.

- 15 Os compostos mencionados são conhecidos do técnico como catalisadores de transferência de fases.

Opcionalmente pode ser adicionado um outro catalisador, como por exemplo um éter de coroa (por exemplo 18-[K]-6) ou um dialquiléter de polietilenoglicol.

- 20 Preferido é o método processual enantioseletivo da etapa (c) sob emprego de reagentes ou catalisadores de descarboxilação. A diferença de reagentes e catalisadores só faz sentido em relação às diferentes quantidades que são ótimas aqui; as duas substâncias possuem em comum o fato de promoverem ("catalisarem") a descarboxilação. Reagentes ou catalisadores de descarboxilação apropriados para o método processual enantioseletivo
- 25 são halogenetos alcalinos, de preferência fluoretos como KF, CsF ou misturas de fluoretos, ou aminas terciárias aromáticas ou heteroaromáticas como aminopiridinas N-substituídas, por exemplo, N,N-dimetilaminopiridina, ou os catalisadores de transferência de fases mencionados ou misturas dos mesmos.

- 30 Para preparação dos compostos da fórmula (IV) o reagente de

descarboxilação ou o catalisador de descarboxilação é empregado, via de regra, em uma proporção entre 0,005 mol e 6 moles, de preferência entre 0,005 e 2 moles, particularmente preferido em uma proporção entre 0,01 e 2 moles por mol de composto da fórmula (III).

5 A reação de descarboxilação pode ser efetuada com ou sem solventes. Como solventes na reação são empregados de preferência solventes dos grupos dos aromáticos halogenados, alcanos halogenados, amidas N,N-dialquiladas, pirrolidonas N-alkiladas, éteres, piridinas, ésteres, nitrilas e sulfolano. Particularmente preferidos são clorobenzeno, dicloroben-
10 zeno, triclorobenzeno, sulfolano e dimetilacetamida. Muito particularmente preferidos são clorobenzeno, sulfolano, produtos da reação propriamente e dimetilacetamida.

Preferida é também a reação sem solventes, sendo que os edutos e produtos da reação propriamente servem como promotores de dissolu-
15 ção ou solventes. Todos os processos de acordo com a invenção podem ser vantajosamente efetuados sob pressão normal. No entanto, também é possível trabalhar sob pressão aumentada ou reduzida – via de regra entre 0,1 bar e 10 bar.

Nos exemplos de execução a seguir, as indicações de quantida-
20 des (inclusive indicações em por cento) referem-se ao peso, quando não definido de modo especialmente diferente.

Exemplos 1 até 5

Cada 1,0 g de metil 2S-[(fluorcarbonil)oxi]propanoato foi reagido de acordo com as condições indicadas na tabela 1 para formar metiléster de
25 ácido 2(*R*)-fluorpropiónico. A temperatura mencionada indica a temperatura média de banho do meio de aquecimento. As preparações foram executadas sem separação por destilação dos produtos. As conversões para produto alvo estão indicadas na tabela 1.

O produto metiléster de ácido 2(*R*)-fluorpropiónico foi caracteri-
30 zado também por seu espectro RMN:

¹H RMN (400 MHz, CD₃CN): δ = 1,51 (dd, 3H, H-C3, *J*₁ = 23,9 Hz, *J*₂ = 6,8 Hz), 3,73 (s, 3H, éster-metila), 5,06 (dq, 1H, 48,3 Hz, *J*₂ = 6,9 Hz).

O excesso enantiômero foi determinado por cromatografia gasosa em uma fase de suporte quiral.

Tabela 1

Nº	Kat.	Kat. [eq.]	KF [eq.]	T [°C]	Conc. [%]	t [h]	Lsgm.	Conver- são [%]	ee* [%]
1	DMAP	0,1	/	90	20	6	MCB	33	95
2	DMAP	0,1	/	90	/	6	/	48	88
3	DMAP	0,1	/	90	20	6	Produ- to	83	95
4	CsF	0,1	/	160	20	6	DMAA	42	96
5	18[K]6	0,05	2	120	20	6	DMAA	63	73

Abreviações para tabela 1:

5 ee = excesso de enantiômeros

* = excesso de enantiômeros no final do tempo reacional;

Kat. = catalisador de descarboxilação

Kat [eq] = quantidade de Kat. em equivalente molar em relação ao eduto

T = temperatura reacional (temperatura média do meio de aquecimento)

10 Conc.= concentração no eduto no início da reação

Lsgm = solvente

Conversão = conversão da reação em relação ao eduto

DMAP= N,N-dimetilaminopiridina,

MCB = monoclorobenzeno,

15 DMAA= dimetilacetamida,

18[K]6= éter de coroa 10-coroa-6

Exemplos 6 até 10

20 Cada 1,0 g de metil 2-[(fluorcarbonil)oxi]propanoato racêmico foi reagido de acordo com as condições indicadas na tabela 2 para formar metiléster de ácido 2-fluorpropiónico racêmico. A temperatura mencionada indica a temperatura média de banho do meio de aquecimento. As preparações foram executadas sem separação por destilação dos produtos. As conversões para produto alvo estão indicadas na tabela 2.

O produto metiléster de ácido 2(*R*)-fluorpropiónico foi caracterizado também por seu espectro RMN: ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): $\delta = 1,51$ (dd, 3H, H-C3, $J_1 = 23,9$ Hz, $J_2 = 6,8$ Hz), 3,73 (s, 3H, éster-metila), 5,06 (dq, 1H, 48,3 Hz, $J_2 = 6,9$ Hz).

5 Tabela 2

Nº	Kat.	[eq.]	KF [eq.]	T [°C]	Conc. [%]	t [h]	Lsgm.	Conver- são [%]
6	HBGCI	0,1	/	90	40	6	DMAA	83
7	HBGCI	0,1	/	rfx.	40	6	THF	83
8	Bu_4NBr	0,1	/	90	20	6	DMAA	91
9	Bu_4NBr	0,1	/	90	20	6	Xileno	91
10	Bu_4NCl	0,1	/	90	20	6	MCB	83

Abreviações para tabela 2: veja abreviações para tabela 1

Outras abreviações para tabela 2:

HBGCI = cloreto de hexabutilguanidínio,

Bu_4NBr = brometo de tetrabutílamônio,

10 Bu_4NCl = cloreto de tetrabutílamônio,

THF = tetrahidrofurano

Exemplo 11

4,7 g de piridina foram colocados em 10 ml de diclorometano e misturados a temperatura ambiente com 1,9 g de complexo de piridina-HF (M = 99,11 g/mol). Nessa mistura foram adicionados por gotejamento 10 g de metil 2-[(clorocarbonil)oxi]propanoato (ee. 99%) e a mistura reacional resultante foi agitada durante a noite sob temperatura ambiente. A seguir, a mistura foi colocada em ácido clorídrico semi-concentrado, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi pós-extraída com diclorometano. As fases orgânicas reunidas foram secadas (Na_2SO_4) e concentradas. Foram obtidos 7,8 g de metil 2-[(fluorcarbonil(oxi)]propanoato com um teor de 89% (rendimento: 77%, ee: 99%). As análises do excesso de enantiômeros foram efetuadas por meio de GC quiral.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): $\delta = 1,55$ (dd, 3H, H-C3, $J_1 = 7,1$ Hz, $J_2 = 1,6$

Hz), 3,76 (s, 3H, éster-metila), 5,12 (dq, 1H, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 1,1$ Hz).

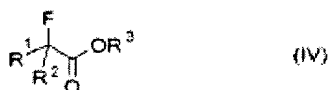
Exemplo 12

11,2 g de 2-*RS*-etilhexil-2'S-[(clorocarbonil)oxi]propanoato foram adicionados por gotejamento, a temperatura ambiente, em uma mistura de
5 3,7 g de fluoreto de potássio e 0,56 g do éter de coroa 18-coroa-6 em 25 g de cloreto de metileno. Após agitação durante a noite, foram obtidos 9,2 g de 2-*RS*-etilhexil-2'S-[(fluorcarbonil)oxi]propanoato com um teor de 82% (rendimento: 72% da teoria).

^{13}C RMN (151 MHz, CD_3CN): $\delta = 11,2$ (CH_3CH_2^-), 14,3 (C6), 16,9 (C3'), 23,6
10 (C5), 24,3, 24,4 (CH_3CH_2^-), 29,5 (C4), 30,9 (C3), 39,5 (C2), 68,7 (C1), 76,2 (C2'), 145,5 (COF, $J = 1,9$ Hz), 169,9 (C1').

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparação de compostos da fórmula (IV), e-
ventualmente em forma opticamente ativa,



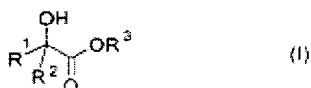
em que

- 5 R^1 representa hidrogênio, $(\text{C}_1\text{-C}_{24})$ -alquila, $(\text{C}_2\text{-C}_{24})$ -alquenila, $(\text{C}_2\text{-C}_{24})$ -alquinila, $(\text{C}_3\text{-C}_9)$ -cicloalquila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquil- $(\text{C}_3\text{-C}_9)$ -cicloalquila ou um radical da fórmula $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{COR}^4$, $-\text{SOR}^4$ ou $-\text{SO}_2\text{R}^4$, sendo que n significa um número inteiro de 0 até 12, ou arila, heterociclila, fenil- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila ou heterociclil- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, sendo que cada um dos 4 radicais
- 10 mencionados por último é não substituído no anel ou substituído por um ou mais radicais dos grupos halogênio, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alquila, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alcóxi, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -haloalquila e $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -haloalcóxi e heterociclila em cada caso significa um radical heterocíclico com 1 até 3 heteroátomos dos grupos N, O e S,
- 15 R^2 representa hidrogênio, $(\text{C}_1\text{-C}_{24})$ -alquila, $(\text{C}_2\text{-C}_{24})$ -alquenila, $(\text{C}_2\text{-C}_{24})$ -alquinila, $(\text{C}_3\text{-C}_9)$ -cicloalquila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquil- $(\text{C}_3\text{-C}_9)$ -cicloalquila ou um radical da fórmula $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{COR}^4$, $-\text{SOR}^4$ ou $-\text{SO}_2\text{R}^4$, sendo que n significa um número inteiro de 0 até 12, ou arila eventualmente substituída, de preferência fenila não substituída ou substituída por um ou mais radicais dos grupos halogênio, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alquila, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alcóxi, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -haloalquila e $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -haloalcóxi,
- 20 R^3 representa $(\text{C}_1\text{-C}_{24})$ -alquila, $(\text{C}_2\text{-C}_{24})$ -alquenila, $(\text{C}_2\text{-C}_{24})$ -alquinila, $(\text{C}_3\text{-C}_9)$ -cicloalquila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquil- $(\text{C}_3\text{-C}_9)$ -cicloalquila, arila, heterociclila, fenil- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila ou heterociclil- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, sendo que cada um dos 4 radicais mencionados por último é não substituído no anel ou substituído por
- 25 um ou mais radicais dos grupos halogênio, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alquila, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alcóxi, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -haloalquila e $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -haloalcóxi, e heterociclila significa em cada caso um radical heterocíclico com 1 até 3 heteroátomos dos grupos N, O e S,
- 30 R^4 representa $(\text{C}_1\text{-C}_{24})$ -alquila, $(\text{C}_2\text{-C}_{24})$ -alquenila, $(\text{C}_2\text{-C}_{24})$ -alquinila, $(\text{C}_3\text{-C}_9)$ -cicloalquila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquil- $(\text{C}_3\text{-C}_9)$ -cicloalquila, arila, heterociclila, fe

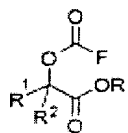
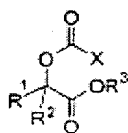
nil-(C₁-C₆)-alquila ou heterociclil-(C₁-C₆)-alquila, sendo que cada um dos 4 radicais mencionados por último é não substituído no anel ou substituído por um ou mais radicais dos grupos halogênio, (C₁-C₁₂)-alquila, (C₁-C₁₂)-alcóxi, (C₁-C₁₂)-haloalquila e (C₁-C₁₂)-haloalcóxi e heterociclila significa em cada caso um radical heterocíclico com 1 até 3 heteroátomos dos grupos N, O e S,

caracterizado pelo fato de

(a) se reagir um composto da fórmula (I)



em que R¹, R² e R³ são como definidos na fórmula (IV), com um composto dihalogenocarbonila ou um equivalente do mesmo para formar o composto da fórmula (II) [variante (a1)] ou (III) [variante (a2)],



em que nas fórmulas (II) e (III)

R¹, R² e R³ são como definidos na fórmula (IV) e

X significa um átomo de halogênio dos grupos Cl ou Br,

15 e

(b) para o caso em que na etapa (a) segundo a variante (a1) tenha sido obtido o composto (II), se reagir o composto (II) com um reagente de fluoração para formar o composto da fórmula (III) mencionada,

(c) se reagir termicamente o composto da fórmula (III) obtido segundo as etapas (a) ou (b), eventualmente em presença de um catalisador, sob descarboxilação para formar o composto da fórmula (IV) mencionada.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que na fórmula (IV)

R¹ representa hidrogênio, (C₁-C₁₂)-alquila, (C₂-C₁₂)-alquenila, (C₂-C₁₂)-alquinila, (C₃-C₆)-cicloalquila, (C₁-C₄)-alquil-(C₃-C₆)-cicloalquila ou um

radical da fórmula $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{COR}^4$, $-\text{SOR}^4$ ou $-\text{SO}_2\text{R}^4$, sendo que n significa um número inteiro de 0 até 12, ou fenila, heterociclila com 3 até 6 átomos no anel, fenil-(C₁-C₄)-alquila ou heterociclil-(C₁-C₄)-alquila, sendo que cada um dos 4 radicais mencionados por último é não substituído no anel ou substituído por um ou mais radicais dos grupos halogênio, (C₁-C₄)-alquila, (C₁-C₄)-alcóxi, (C₁-C₄)-haloalquila e (C₁-C₄)-haloalcóxi e heterociclila em cada caso significa um radical heterocíclico com 1 até 3 heteroátomos dos grupos N, O e S,

R² representa hidrogênio, (C₁-C₁₂)-alquila, (C₂-C₁₂)-alquenila, (C₂-C₁₂)-alquinila, (C₃-C₆)-cicloalquila, (C₁-C₄)-alquil-(C₃-C₆)-cicloalquila ou um radical da fórmula $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{COR}^4$, $-\text{SOR}^4$ ou $-\text{SO}_2\text{R}^4$, sendo que n significa um número inteiro de 0 até 12, ou arila eventualmente substituída, de preferência fenila não substituída ou substituída por um ou mais radicais dos grupos halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₆)-haloalquila e (C₁-C₆)-haloalcóxi,

R³ representa (C₁-C₁₂)-alquila, (C₂-C₁₂)-alquenila, (C₂-C₁₂)-alquinila, (C₃-C₆)-cicloalquila, (C₁-C₄)-alquil-(C₃-C₆)-cicloalquila, fenila, heterociclila, fenil-(C₁-C₄)-alquila ou heterociclil-(C₁-C₄)-alquila, sendo que cada um dos 4 radicais mencionados por último é não substituído no anel ou substituído por um ou mais radicais dos grupos halogênio, (C₁-C₄)-alquila, (C₁-C₄)-alcóxi, (C₁-C₄)-haloalquila e (C₁-C₄)-haloalcóxi, e heterociclila significa em cada caso um radical heterocíclico com 1 até 3 heteroátomos dos grupos N, O e S, e

R⁴ representa (C₁-C₁₂)-alquila, (C₂-C₁₂)-alquenila, (C₂-C₁₂)-alquinila, (C₃-C₆)-cicloalquila, (C₁-C₄)-alquil-(C₃-C₆)-cicloalquila, fenila, heterociclila, fenil-(C₁-C₄)-alquila ou heterociclil-(C₁-C₄)-alquila, sendo que cada um dos 4 radicais mencionados por último é não substituído no anel ou substituído por um ou mais radicais dos grupos halogênio, (C₁-C₄)-alquila, (C₁-C₄)-alcóxi, (C₁-C₄)-haloalquila e (C₁-C₄)-haloalcóxi e heterociclila significa em cada caso um radical heterocíclico com 1 até 3 heteroátomos dos grupos N, O e S.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que na fórmula (IV)

R¹ representa hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₂-C₆)-alquenila, (C₂-C₆)-

alquinila, (C₃-C₆)-cicloalquila, (C₁-C₄)-alquil-(C₃-C₆)-cicloalquila ou um radical da fórmula $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{COR}^4$, $-\text{SOR}^4$ ou $-\text{SO}_2\text{R}^4$, sendo que n significa um número inteiro de 0 até 12, ou fenila,

5 R^2 representa hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₂-C₆)-alquenila, (C₂-C₆)-alquinila, (C₃-C₆)-cicloalquila, (C₁-C₄)-alquil-(C₃-C₆)-cicloalquila ou um radical da fórmula $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{COR}^4$, $-\text{SOR}^4$ ou $-\text{SO}_2\text{R}^4$, sendo que n significa um número inteiro de 0 até 12, ou fenila,

R^3 representa (C₁-C₆)-alquila, (C₂-C₆)-alquenila, (C₂-C₆)-alquinila, (C₃-C₆)-cicloalquila ou (C₁-C₄)-alquil-(C₃-C₆)-cicloalquila e

10 R^4 representa (C₁-C₆)-alquila, (C₂-C₆)-alquenila, (C₂-C₆)-alquinila, (C₃-C₆)-cicloalquila ou (C₁-C₄)-alquil-(C₃-C₆)-cicloalquila.

4. Processo de acordo com uma das reivindicações 1 até 3, caracterizado pelo fato de que para a descarboxilação térmica na etapa (c) é empregada uma amina terciária aromática ou heteroaromática, um catalisador de transferência de fases e/ou uma fonte de fluoreto.

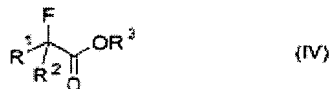
5. Processo de acordo com uma das reivindicações 1 até 4, caracterizado pelo fato de que a descarboxilação na etapa (c) é efetuada a temperaturas entre 60 e 200°C.

6. Processo de acordo com uma das reivindicações 1 até 5 caracterizado pelo fato de que as reações são efetuadas sob emprego de um eduto quiral não racêmico e na etapa (c) a descarboxilação é efetuada de modo enantioseletivo em presença de um reagente ou catalisador de descarboxilação dos grupos DMAP, KF, CsF, cloreto de tetraalquilamônio, cloreto de tetraalquilfônio, cloreto de hexaalquilguanidínio, fluoreto de hexaalquilguanidínio e misturas dos compostos dos grupos mencionados acima.

7. Processo de acordo com uma das reivindicações 1 até 6, caracterizado pelo fato de que o solvente na etapa (c) é um aromático halogenado, uma amida N,N-dialquilada, sulfolano ou um éster.

8. Processo de acordo com uma das reivindicações 1 até 7, caracterizado pelo fato de que na etapa (c) é empregado 0,005 até 6 mol de reagente/ catalisador de descarboxilação por mol de composto da fórmula (III).

9. Processo para preparação de compostos da fórmula (IV), eventualmente em forma opticamente ativa,



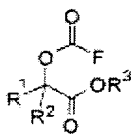
em que

- R^1 representa hidrogênio, $(\text{C}_1\text{-C}_{24})$ -alquila, $(\text{C}_2\text{-C}_{24})$ -alquenila, $(\text{C}_2\text{-C}_{24})$ -alquinila, $(\text{C}_3\text{-C}_9)$ -cicloalquila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquil- $(\text{C}_3\text{-C}_9)$ -cicloalquila ou um radical da fórmula $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{COR}^4$, $-\text{SOR}^4$ ou $-\text{SO}_2\text{R}^4$, sendo que n significa um número inteiro de 0 até 12, ou arila, heterociclila, fenil- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila ou heterociclil- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, sendo que cada um dos 4 radicais mencionados por último é não substituído no anel ou substituído por um ou mais radicais dos grupos halogênio, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alquila, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alcóxi, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -haloalquila e $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -haloalcóxi e heterociclila em cada caso significa um radical heterocíclico com 1 até 3 heteroátomos dos grupos N, O e S,
- R^2 representa hidrogênio, $(\text{C}_1\text{-C}_{24})$ -alquila, $(\text{C}_2\text{-C}_{24})$ -alquenila, $(\text{C}_2\text{-C}_{24})$ -alquinila, $(\text{C}_3\text{-C}_9)$ -cicloalquila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquil- $(\text{C}_3\text{-C}_9)$ -cicloalquila ou um radical da fórmula $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{COR}^4$, $-\text{SOR}^4$ ou $-\text{SO}_2\text{R}^4$, sendo que n significa um número inteiro de 0 até 12, ou arila eventualmente substituída, de preferência fenila não substituída ou substituída por um ou mais radicais dos grupos halogênio, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alquila, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alcóxi, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -haloalquila e $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -haloalcóxi,
- R^3 representa $(\text{C}_1\text{-C}_{24})$ -alquila, $(\text{C}_2\text{-C}_{24})$ -alquenila, $(\text{C}_2\text{-C}_{24})$ -alquinila, $(\text{C}_3\text{-C}_9)$ -cicloalquila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquil- $(\text{C}_3\text{-C}_9)$ -cicloalquila, arila, heterociclila, fenil- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila ou heterociclil- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, sendo que cada um dos 4 radicais mencionados por último é não substituído no anel ou substituído por um ou mais radicais dos grupos halogênio, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alquila, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -alcóxi, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -haloalquila e $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -haloalcóxi, e heterociclila significa em cada caso um radical heterocíclico com 1 até 3 heteroátomos dos grupos N, O e S,
- R^4 representa $(\text{C}_1\text{-C}_{24})$ -alquila, $(\text{C}_2\text{-C}_{24})$ -alquenila, $(\text{C}_2\text{-C}_{24})$ -alquinila, $(\text{C}_3\text{-C}_9)$ -cicloalquila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquil- $(\text{C}_3\text{-C}_9)$ -cicloalquila, arila, heterociclila, fenil- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila ou heterociclil- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, sendo que cada um dos 4

radicais mencionados por último é não substituído no anel ou substituído por um ou mais radicais dos grupos halogênio, (C₁-C₁₂)-alquila, (C₁-C₁₂)-alcóxi, (C₁-C₁₂)-haloalquila e (C₁-C₁₂)-haloalcóxi e heterociclila significa em cada caso um radical heterocíclico com 1 até 3 heteroátomos dos grupos N, O e S,

caracterizado pelo fato de

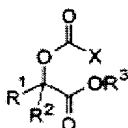
(c) se reagir termicamente um composto da fórmula (III)



(III)

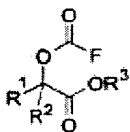
sendo que na fórmula (III) R¹, R² e R³ é definido como na fórmula (IV), eventualmente em presença de um catalisador, sob descarboxilação para formar o composto da fórmula (IV) mencionada.

10. Processo para preparação de compostos da fórmula (IV), eventualmente em forma opticamente ativa, caracterizado pelo fato de se reagir um composto da fórmula (II),



(II)

em que R¹, R² e R³ são como definidos na fórmula (IV) de acordo com a reivindicação 1 e X significa um átomo de halogênio do grupo Cl ou Br, com um reagente de fluoração para formar compostos da fórmula (III)



(III)

15 sendo que na fórmula (III) R¹, R² e R³ são como definidos na fórmula (IV) mencionada,

e se reagir termicamente os compostos (III) obtidos, eventualmente em presença de um catalisador, sob descarboxilação para formar o composto da fórmula (IV) mencionada.

20 11. Compostos da fórmula (III) eventualmente em forma optica-

mente ativa, tal como são definidos na reivindicação 9.

12. Compostos da fórmula (III) de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que

5 R^1 representa hidrogênio, (C_1-C_6) -alquila, (C_2-C_6) -alquenila, (C_2-C_6) -alquinila, (C_3-C_6) -cicloalquila, (C_1-C_4) -alquil- (C_3-C_6) -cicloalquila ou um radical da fórmula $-CO_2R^4$, $-(CH_2)_nCO_2R^4$, $-COR^4$, $-SOR^4$ ou $-SO_2R^4$, sendo que n significa um número inteiro de 0 até 12, ou fenila,

10 R^2 representa hidrogênio, (C_1-C_6) -alquila, (C_2-C_6) -alquenila, (C_2-C_6) -alquinila, (C_3-C_6) -cicloalquila, (C_1-C_4) -alquil- (C_3-C_6) -cicloalquila ou um radical da fórmula $-CO_2R^4$, $-(CH_2)_nCO_2R^4$, $-COR^4$, $-SOR^4$ ou $-SO_2R^4$, sendo que n significa um número inteiro de 0 até 12, ou fenila,

R^3 representa (C_1-C_6) -alquila, (C_2-C_6) -alquenila, (C_2-C_6) -alquinila, (C_3-C_6) -cicloalquila ou (C_1-C_4) -alquil- (C_3-C_6) -cicloalquila e

15 R^4 representa (C_1-C_6) -alquila, (C_2-C_6) -alquenila, (C_2-C_6) -alquinila, (C_3-C_6) -cicloalquila ou (C_1-C_4) -alquil- (C_3-C_6) -cicloalquila, de preferência compostos quirais, não racêmicos da fórmula (III) mencionada.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE MOLÉCULAS FLUORADAS"**.

A presente invenção refere-se a um processo para preparação de ésteres α -fluorados a partir de ésteres α -hidróxi por meio de reação com um composto dihalogeno-carbonila (ou um equivalente) para formar formiatos de halogênio e também formiatos de flúor, que são, então, termicamente decompostos em presença de catalisadores apropriados. Além disso, a invenção refere-se às etapas isoladas do processo e em parte aos novos formiatos de flúor.