

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 840**

51 Int. Cl.:

C07F 9/30 (2006.01)

C07F 9/46 (2006.01)

C07F 9/6584 (2006.01)

C07F 9/48 (2006.01)

C07F 9/6581 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2021 PCT/CN2021/107238**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2022 WO22077989**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2021 E 21879036 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2024 EP 4063374**

54 Título: **Método para preparar l-glufosinato**

30 Prioridad:

14.10.2020 CN 202011093594

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.11.2024

73 Titular/es:

**LIER CHEMICAL CO., LTD. (50.0%)
No. 327, South Of Mianzhou Avenue, Mianyang
Economic And Technological Development Zone
Mianyang, Sichuan 621000, CN y
GUANGAN LIER CHEMICAL CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**LIU, YONGJIANG;
CAI, JIE;
XU, MIN;
LIU, TINGYING;
ZHOU, LEI;
ZENG, WEI;
CHENG, KE y
YIN, YINGSUI**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 985 840 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

Método para preparar L-glufosinato

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para preparar L-glufosinato.

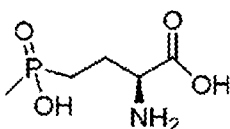
10 **Antecedentes de la técnica**

El glufosinato es un herbicida organofosforado no selectivo (esterilizante) muy potente, de amplio espectro, baja toxicidad con cierta acción sistémica desarrollado por Hoechst en los años 1980. Puede controlar malezas dicotiledóneas y gramíneas anuales o perennes. El glufosinato tiene dos enantiómeros (L and D-). La actividad herbicida del L-glufosinato es dos veces más potente que la del DL-glufosinato racémico.

Los métodos de preparación existentes tienen procesos complejos y costes elevados. En CN111662324A se describe un método para la preparación de L-glufosinato. Por tanto, es necesario desarrollar un método de bajo coste para preparar L-glufosinato.

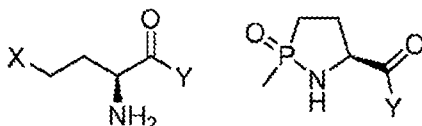
20 **Contenido de la invención**

La presente invención proporciona un método para preparar L-glufosinato (I), que comprende los siguientes pasos:



(I)

a) preparar un compuesto de fórmula (III) a partir de un compuesto de fórmula (II), y



(II)

(III)

b) preparar L-glufosinato a partir del compuesto de fórmula (III),

en donde:

X es halógeno;

Y es -OR₁ o -N(R₂)(R₃);

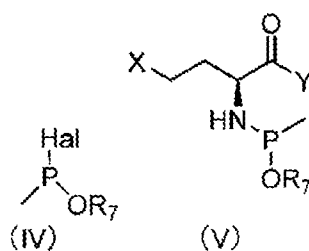
R₁, R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono), alquinilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alquinilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, arilo sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, o heteroarilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, o -Si(R₄)(R₅)(R₆);

R₄, R₅ y R₆ son cada uno independientemente alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o arilo sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 20 átomos de carbono; y

Los sustituyentes para los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo son cada uno independientemente halógeno, carboxilo (-COOH), amino (-NH₂), nitro (-NO₂), ciano (-CN), alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, o cicloalquilo que tiene 3-10 átomos de carbono.

Además, el paso a) anterior comprende el siguiente paso c):

preparar un compuesto de fórmula (V) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IV),



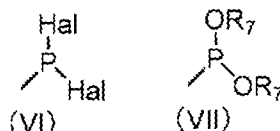
en donde:

Hal es halógeno;

X e Y son como se definieron anteriormente;

R₇ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono), o alquinilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alquinilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono), y los sustituyentes para los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo son cada uno independientemente halógeno, carboxilo, amino, nitro, ciano, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, o cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

en el paso c), el compuesto de fórmula (IV) se puede preparar in situ a partir de un compuesto de fórmula (VI) y un compuesto de fórmula (VII), y luego participar en la reacción.



en donde Hal es halógeno y R₇ es como se define anteriormente.

en el paso c), el producto se puede obtener exitosamente en cualquier secuencia de alimentación. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (II) se puede añadir al compuesto de fórmula (IV), o el compuesto de fórmula (IV) se puede añadir al compuesto de fórmula (II).

en el paso c), la reacción puede ocurrir en ausencia de un solvente o en presencia de un solvente orgánico, y el solvente orgánico puede seleccionarse entre clorobenceno.

en el paso c), la reacción puede transcurrir suavemente con una sal (p. ej., un clorhidrato) del compuesto de fórmula (II).

Además, el paso a) anterior comprende un paso d) de convertir el compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (III), después del paso c).

Además, el Y anterior es -OR₁, y R₁ es metilo, etilo, propilo (p. ej., n-propilo, isopropilo), butilo (p. ej., n-butilo, isobutilo o terc-butilo), amilo, hexilo, bencilo, fenilo o naftilo, preferiblemente etilo, n-propilo, isopropilo o n-butilo, y más preferiblemente etilo.

Además, el R₇ anterior es metilo, etilo, propilo, butilo, amilo o hexilo, preferiblemente etilo.

Además, en el paso c) anterior, la temperatura de reacción es de -30 °C a 30 °C, p. ej., de -10 °C a 20 °C, de -10 °C a 10 °C, y la temperatura preferida es de -10 °C. El tiempo de reacción puede ser de 0,1 a 20 horas.

Además, en el paso c) anterior, la temperatura de reacción es de -30 °C a 30 °C.

Además, en el paso c) anterior, la relación molar del compuesto de fórmula (II) al compuesto de fórmula (IV) es 1:(0,5-10).

Además, el paso c) anterior se realiza en presencia de una base.

Además, la base utilizada en el paso c) anterior es una base orgánica o amoníaco.

Además, en el paso c) la base orgánica se selecciona del grupo que consiste en amina orgánica, piridina o un derivado de piridina que tiene de 1 a 3 sustituyentes unidos a uno o más átomos de carbono en el heterociclo, y piperidina o un derivado de piperidina que tiene de 1 a 3 sustituyentes unidos a uno o más átomos de carbono en el heterociclo.

Además, en el paso c) anterior, la base orgánica se selecciona del grupo que consiste en trietilamina, piperidina y piridina.

Además, en el paso c) anterior, la relación molar del compuesto de fórmula (II) al compuesto de fórmula (IV) es 1:(0,5-10). Un ligero exceso (por ejemplo, un exceso del 5 % al 10 %) del compuesto de fórmula (IV) es ventajoso para el rendimiento de la reacción.

Además, el paso d) anterior comprende convertir el compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (III) a una temperatura de 50 °C a 150 °C. Se prefiere una temperatura de 60 °C a 120 °C o de 90 °C a 100 °C. El tiempo de reacción puede ser de 0,5 a 40 horas.

El paso d) se puede realizar en presencia de un disolvente orgánico que es, por ejemplo, 1,4-dioxano, acetonitrilo, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano o clorobenceno, y el disolvente orgánico preferido es clorobenceno.

Además, el paso c) y el paso d) anteriores son un proceso en un solo recipiente, es decir, el compuesto intermedio de fórmula (V) no se separa.

Además, el paso b) anterior se realiza hidrolizando el compuesto de fórmula (III) en presencia de un catalizador ácido.

Además, el catalizador ácido es ácido clorhídrico, ácido acético o un ácido de Lewis.

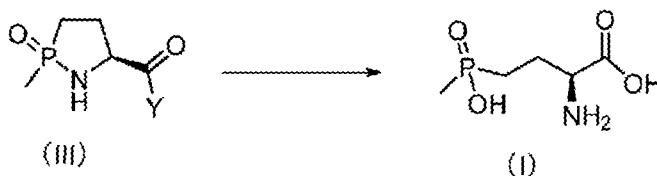
Además, en el paso b) anterior, la temperatura de reacción es de 20 °C a 200 °C. Se prefiere una temperatura de 60 °C a 120 °C o de 90 °C a 100 °C.

Además, el L-glufosinato tiene un valor de exceso enantiomérico (ee) superior al 50 %.

Además, el L-glufosinato tiene un valor de ee superior al 90 %.

El método de la presente invención es adecuado para la preparación de L-glufosinato y puede obtener L-glufosinato con una alta pureza óptica con un alto rendimiento.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para preparar L-glufosinato (I), caracterizado por que el método comprende una reacción de preparación del L-glufosinato (I) a partir de un compuesto de fórmula (III):

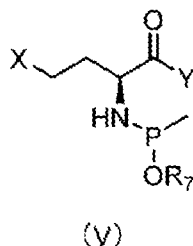


en donde Y es como se define anteriormente;

preferiblemente, la reacción se realiza mediante hidrólisis en presencia de un catalizador ácido, y el catalizador ácido es preferiblemente ácido clorhídrico, ácido acético, o un ácido de Lewis; y

preferiblemente, la reacción se realiza a una temperatura de 20 °C a 200 °C.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (V),



en donde:

X es halógeno;

Y es -OR₁ o -N(R₂)(R₃);

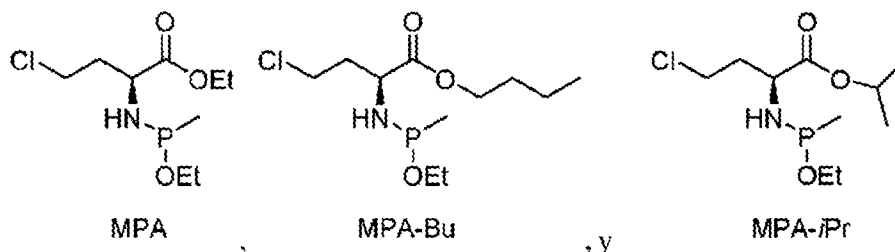
R₁, R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono), alquinilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alquinilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, arilo sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, o heteroarilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, o -Si(R₄)(R₅)(R₆);

R₄, R₅ y R₆ son cada uno independientemente alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o arilo sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 20 átomos de carbono;

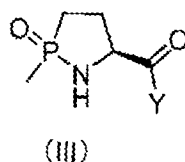
R₇ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono), o alquinilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alquinilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono);

los sustituyentes para los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo son cada uno independientemente halógeno, carboxilo, amino, nitro, ciano, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, o cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono; y

preferiblemente, el compuesto de fórmula (V) se selecciona del grupo que consiste en:



En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III),



en donde:

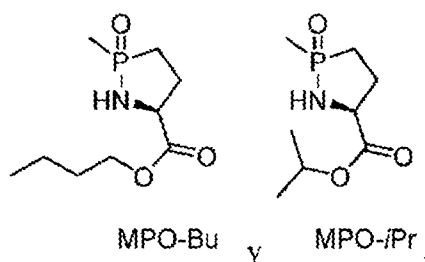
Y es -OR₁ o -N(R₂)(R₃), siempre que Y no sea -OEt;

R₁, R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono), alquinilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alquinilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, arilo sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, o heteroarilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, o -Si(R₄)(R₅)(R₆);

R₄, R₅ y R₆ son cada uno independientemente alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o arilo sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 20 átomos de carbono;

los sustituyentes para los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo son cada uno independientemente halógeno, carboxilo, amino, nitro, ciano, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, o cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono; y

preferiblemente, el compuesto de fórmula (III) se selecciona del grupo que consiste en:



Definiciones

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria pretenden tener el mismo significado que entiende comúnmente una persona experta en la técnica. Las referencias a las técnicas empleadas en la presente memoria pretenden referirse a las técnicas tal como se entienden comúnmente en la técnica, incluidas variaciones de esas técnicas o sustituciones de técnicas equivalentes que serían evidentes para una persona experta en la técnica. Si bien se cree que los siguientes términos serán fácilmente comprendidos por una persona experta en la técnica, las siguientes definiciones se presentan no obstante para ilustrar mejor la presente invención.

Tal como se utilizan en la presente memoria, los términos “contienen”, “incluyen”, “comprenden”, “tienen” o “se relacionan con”, así como otras variaciones utilizadas en la presente memoria son inclusivos o abiertos, y no excluyen elementos adicionales no recitados o pasos del método.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “alquilo” se define como un hidrocarburo alifático saturado lineal o ramificado. En algunas realizaciones, alquilo tiene de 1 a 12, p. ej., de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en la presente memoria, el término “alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono” se refiere a un grupo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-amilo, isoamilo, neoamilo, o n-hexilo), que está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1 a 3) sustituyentes adecuados tales como halógeno (en este momento, este grupo es denominado “haloalquilo”) (p. ej., CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CCl_3 , C_2F_5 , C_2Cl_5 , CH_2CF_3 , CH_2Cl o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ *etc.*). El término “alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono” se refiere a una cadena de hidrocarburo alifático lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o *terc*-butilo).

Como se usa en la presente memoria, el término “alqueno” se refiere a un hidrocarburo monovalente lineal o ramificado que contiene uno o más dobles enlaces y que tiene de 2 a 6 átomos de carbono (“alqueno C_{2-6} ”). El alqueno es, por ejemplo, vinilo, 1-propeno, 2-propeno, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propeno y 4-metil-3-pentenilo. Cuando el compuesto de la presente invención contiene un grupo alqueno, el compuesto puede existir como la forma E (entgegen) pura, la forma Z (zusammen) pura, o cualquier mezcla de las mismas.

Como se usa en la presente memoria, el término “alquino” representa un hidrocarburo monovalente que contiene uno o más triples enlaces y que tiene preferiblemente 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo, un etino o propino.

Como se usa en la presente memoria, el término “cicloalquilo” se refiere a un anillo hidrocarbonado monocíclico o policíclico (p. ej., bicíclico) saturado (p. ej., monocíclico, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, o bicíclico, incluido espiro, sistema cíclico condensado o puentado (tal como biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo o biciclo[5.2.0]nonilo, decahidronaftaleno, *etc.*)), que es opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1 a 3) sustituyentes adecuados. El cicloalquilo preferiblemente tiene de 3 a 10 átomos de carbono. Por ejemplo, el término “cicloalquilo C_{3-6} ” se refiere a un anillo hidrocarbonado monocíclico o policíclico (p. ej., bicíclico) saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono que forman el anillo (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo), que es opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1 a 3) sustituyentes adecuados, p. ej., ciclopropilo sustituido con metilo.

Como se usa en la presente memoria, el término “arilo” se refiere a un grupo aromático monocíclico o policíclico de anillo condensado totalmente carbonado que tiene un sistema de electrones π conjugado. Por ejemplo, como se usa en la presente memoria, el término “arilo que tiene de 6 a 20 átomos de carbono” se refiere a un grupo aromático que contiene de 6 a 20 átomos de carbono, tal como fenilo o naftilo. Arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (tales como 1 a 3) sustituyentes adecuados (p. ej., halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, y alquilo C_{1-6}).

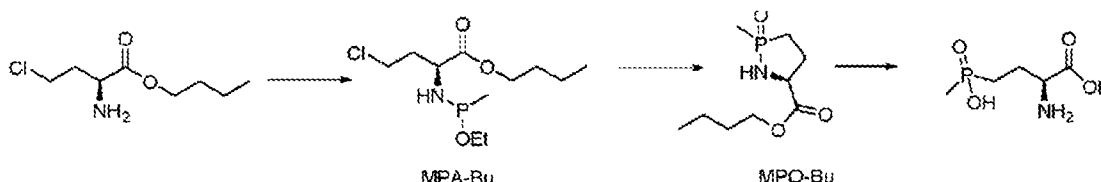
Como se usa en la presente memoria, el término “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillos aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico monovalente que tiene 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos en el anillo, particularmente 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 9 o 10 átomos de carbono, y que contienen al menos un heteroátomo (tal como O, N, o S), que pueden ser iguales o diferentes. Además, en cada caso puede estar benzofusionado. En particular, el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, *etc.*, y derivados benzo de los mismos; o piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, *etc.*, y derivados benzo de los mismos.

MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_5H_{13}NO_4P$: 182,06; encontrado: 182,1.

RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) δ : 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 2,11 (dddd, J = 14,6, 11,0, 8,7, 6,0 Hz, 2 H), 1,99-1,73 (m, 2 H), 1,44 (d, J = 14,2 Hz, 3 H).

RMN ^{13}C (D_2O , 100 MHz) δ : 171,0, 52,8, 52,6, 25,5, 24,6, 22,6, 22,5, 13,9, 13,0.

Ejemplo 2



(1) Preparación de MCP

MCP se preparó mediante el mismo método descrito en el paso (1) del Ejemplo 1.

(2) Preparación de MPA-Bu

Sin separación, se preparó una solución de éster butílico de clorohomoserina (178,7 g, 867,5 mmol, 1,0 eq, una pureza del 94 % y un valor de ee del 99 %) y trietilamina (107,5 g, 1041 mmol, 1,2 eq y una pureza de 98 %) en clorobenceno (500 g) se añadió gota a gota a una velocidad de goteo de 4 d/s. Una vez completada la adición gota a gota, se continuó la agitación durante 30 minutos, seguido de calentamiento a temperatura ambiente y agitación durante 1 hora. La detección por GC y MS indicó que la reacción del material de partida éster butílico de clorohomoserina estaba completa y se obtuvo un segundo intermedio MPA-Bu.

MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{11}H_{24}ClNO_3P$: 284,12; encontrado: 284,1.

(3) Preparación de MPO-Bu

Sin separación, la solución de reacción se calentó a 90 °C y se dejó que la reacción prosiguiera durante 12 horas. La mezcla se enfrió naturalmente hasta temperatura ambiente y se filtró con succión. La torta de filtración se lavó con clorobenceno (150 ml x 3) y el filtrado se evaporó por rotación para eliminar el clorobenceno, obteniendo de este modo MPO-Bu.

MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_9H_{19}NO_3P$: 220,11; encontrado: 220,1.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,15 (dtd, J = 17,1, 11,0, 6,6 Hz, 2 H), 4,01 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 2,47-2,05 (m, 2 H), 1,71-1,58 (m, 4 H), 1,35 (h, J = 7,4 Hz, 2 H), 1,23 (d, J = 13,5 Hz, 3 H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3 H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169,9, 65,9, 53,1, 30,6, 28,4, 24,2, 19,1, 16,4, 13,8.

RMN ^{31}P (160 MHz, $CDCl_3$) δ 37,8.

(4) Preparación de clorhidrato de L-glufosinato

Se añadieron 100 ml de ácido clorhídrico concentrado (36 %) al MPO-Bu, se calentó a 90 °C, y se dejó que la reacción prosiguiera durante 10 horas. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria, se complementaron con 200 ml de ácido clorhídrico concentrado (36 %) y la reacción continuó a 90 °C durante 10 horas. MS indicó que el intermedio desapareció. La mezcla de reacción se dejó enfriar naturalmente hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. Luego se añadió a la mezcla etanol al 95 % (300 ml), se calentó a reflujo hasta que el producto bruto se disolvió por completo, seguido de enfriamiento y cristalización natural, filtración y secado, obteniendo de este modo clorhidrato de L-glufosinato (cristal blanco, 119,4 g de L-glufosinato, producir: 76 % y 95 % ee).

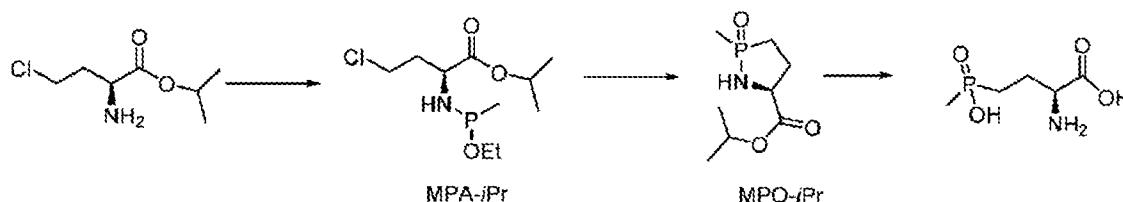
Los datos para caracterizar la estructura del producto se muestran a continuación:

MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_5H_{13}NO_4P$: 182,06; encontrado: 182,1.

RMN ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 2,11 (dddd, J = 14,6, 11,0, 8,7, 6,0 Hz, 2 H), 1,99-1,73 (m, 2 H), 1,44 (d, J = 14,2 Hz, 3 H).

RMN ^{13}C (400 MHz, D_2O) δ : 171,0, 52,8, 52,6, 25,5, 24,6, 22,6, 22,5, 13,9, 13,0.

Ejemplo 3



(1) Preparación de MCP

MCP se preparó mediante el mismo método descrito en el paso (1) del Ejemplo 1.

(2) Preparación de MPA-iPr

Sin separación, se preparó una solución de éster isopropílico de clorohomoserina (81,8 g, 433,8 mmol, 1,0 eq, una pureza del 95 % y un valor de ee del 99 %) y trietilamina (53,8 g, 520,5 mmol, 1,2 eq y una pureza de 98 %) en clorobenceno (500 g) se añadió gota a gota a una velocidad de goteo de 4 d/s. Una vez completada la adición gota a gota, se continuó la agitación durante 30 minutos, seguido de calentamiento a temperatura ambiente y agitación durante 1 hora. La detección por GC y MS indicó que la reacción del éster isopropílico de clorohomoserina como material de partida estaba completa y se obtuvo un segundo intermedio MPA-iPr.

MS (ESI): m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₀H₂₂ClNO₃P: 270,10; encontrado: 270,1.

(3) Preparación de MPO-iPr

Sin separación, la solución de reacción se calentó a 90 °C y se dejó que la reacción prosiguiera durante 12 horas. La mezcla se enfrió naturalmente hasta temperatura ambiente y se filtró con succión. La torta de filtración se lavó con clorobenceno (150 ml x 3) y el filtrado se evaporó por rotación para eliminar el clorobenceno, obteniendo de este modo MPO-iPr.

MS (ESI): m/z [M+H]⁺ calculado para C₈H₁₆NO₃P: 206,09; encontrado: 206,1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,99-4,90 (m, 1 H), 4,10 (ddd, J = 10,8, 7,3, 3,8 Hz, 1 H), 3,63 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 2,50-2,38 (m, 1 H), 2,14-2,02 (m, 1 H), 1,84 (ddd, J = 14,3, 7,7, 4,7 Hz, 1 H), 1,77-1,67 (m, 4 H), 1,20-1,18 (m, 6 H).

RMN ³¹P (160 MHz, CDCl₃) δ 54,4.

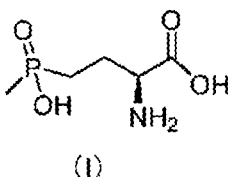
(4) Preparación de clorhidrato de L-glufosinato

Se añadieron 100 ml de ácido clorhídrico concentrado (36 %) al MPO-iPr, se calentó a 90 °C y se dejó que la reacción prosiguiera durante 10 horas. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria, se complementaron con 100 ml de ácido clorhídrico concentrado (36 %) y la reacción continuó a 90 °C durante 10 horas. MS indicó que el intermedio desapareció. La mezcla de reacción se dejó enfriar naturalmente hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. Luego se añadió a la mezcla etanol al 95 % (150 ml), se calentó a reflujo hasta que el producto bruto se disolvió por completo, seguido de enfriamiento y cristalización natural, filtración y secado, obteniendo de este modo clorhidrato de L-glufosinato (cristal blanco, 64,4 g de L-glufosinato, rendimiento: 82 % y 99 %ee).

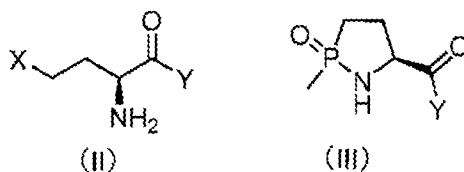
Además de las descritas en la presente memoria, según la descripción anterior, resultarán evidentes para los expertos en la técnica diversas modificaciones de la presente invención. Se pretende que tales modificaciones caigan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar L-glufosinato (I), **caracterizado por que** el método comprende los siguientes pasos:



- a) preparar un compuesto de fórmula (III) a partir de un compuesto de fórmula (II), y



- b) preparar L-glufosinato a partir del compuesto de fórmula (III),

en donde:

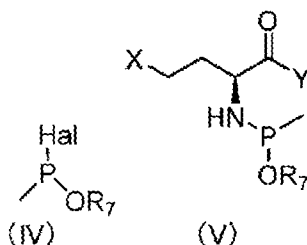
X es halógeno;

Y es -OR₁ o -N(R₂)(R₃);

R₁, R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alqueno sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono), alquino sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alquino sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, arilo sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, o heteroarilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, o -Si(R₄)(R₅)(R₆);

R₄, R₅ y R₆ son cada uno independientemente alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o arilo sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 20 átomos de carbono; y los sustituyentes para los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo y heteroarilo son cada uno independientemente halógeno, carboxilo, amino, nitro, ciano, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, o cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

2. El método según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el paso a) comprende el siguiente paso c): preparar un compuesto de fórmula (V) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IV),



en donde:

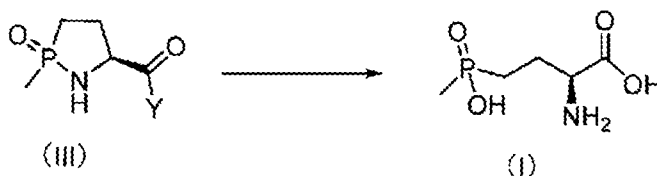
Hal es halógeno;

X e Y son como se definen en la reivindicación 1;

R₇ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alqueno sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono), o alquino sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alquino sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono), y los sustituyentes para los grupos alquilo, alqueno y alquino son cada uno independientemente halógeno, carboxilo, amino, nitro, ciano,

alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, o cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

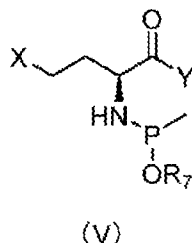
3. El método según la reivindicación 2, **caracterizado por que** el paso a) comprende un paso d) de convertir el compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (III), después del paso c).
4. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** Y es -OR₁, y R₁ es metilo, etilo, propilo (p. ej., n-propilo, isopropilo), butilo (p. ej., n-butilo, isobutilo o terc-butilo), amilo, hexilo, bencilo, fenilo o naftilo, preferiblemente etilo, n-propilo, isopropilo o n-butilo, y más preferiblemente etilo.
5. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, **caracterizado por que** R₇ es metilo, etilo, propilo, butilo, amilo o hexilo, preferiblemente etilo.
6. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, **caracterizado por que** en el paso c), la temperatura de reacción es de -30 °C a 30 °C.
7. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, **caracterizado por que** en el paso c), la relación molar del compuesto de fórmula (II) al compuesto de fórmula (IV) es 1:(0,5-10).
8. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, **caracterizado por que** el paso c) se realiza en la presencia de una base.
9. El método según la reivindicación 8, **caracterizado por que** la base utilizada en el paso c) es una base orgánica o amoníaco.
10. El método según la reivindicación 9, **caracterizado por que** en el paso c), la base orgánica se selecciona del grupo que consiste en amina orgánica, piridina o un derivado de piridina que tiene de 1 a 3 sustituyentes unidos a uno o más átomos de carbono en el heterociclo, y piperidina o un derivado de piperidina que tiene de 1 a 3 sustituyentes unidos a uno o más átomos de carbono en el heterociclo.
11. El método según la reivindicación 10, **caracterizado por que** la base orgánica se selecciona del grupo que consiste en trietilamina, piperidina y piridina.
12. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, **caracterizado por que** en el paso d), el compuesto de fórmula (V) se convierte en el compuesto de fórmula (III) a una temperatura de 50 °C a 150 °C.
13. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 12, **caracterizado por que** el paso c) y el paso d) son un proceso en un solo recipiente.
14. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado por que** el paso b) se realiza hidrolizando el compuesto de fórmula (III) en la presencia de un catalizador ácido.
15. El método según la reivindicación 14, **caracterizado por que** el catalizador ácido es ácido clorhídrico, ácido acético, o un ácido de Lewis.
16. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizado por que** en el paso b), la temperatura de reacción es de 20 °C a 200 °C, preferiblemente de 60 °C a 120 °C o de 90 °C a 100 °C.
17. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, **caracterizado por que** el L-glufosinato tiene un valor de exceso enantiomérico (ee) superior al 50 %.
18. El método según la reivindicación 17, **caracterizado por que** el L-glufosinato tiene un valor de ee superior al 90 %.
19. Un método para preparar L-glufosinato (I), **caracterizado por que** el método comprende una reacción para preparar L-glufosinato (I) a partir de un compuesto de fórmula (III):



en donde Y es como se define en la reivindicación 1;

preferiblemente, la reacción se realiza mediante hidrólisis en presencia de un catalizador ácido, y el catalizador ácido es preferiblemente ácido clorhídrico, ácido acético, o un ácido de Lewis; y preferiblemente, la reacción se realiza a una temperatura de 20 °C a 200 °C.

20. Un compuesto, en donde el compuesto es de fórmula (V),



en donde:

X es halógeno;

Y es -OR₁ o -N(R₂)(R₃);

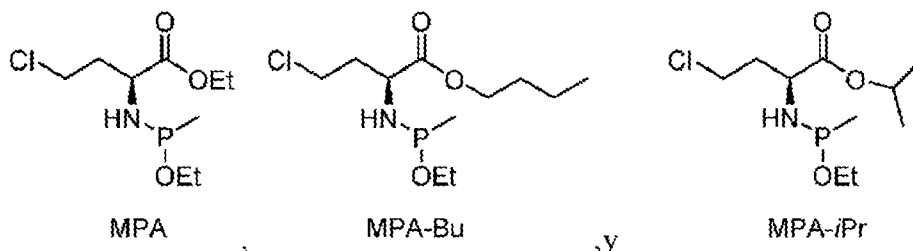
R₁, R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono), alquinilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alquinilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, arilo sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, o heteroarilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, o -Si(R₄)(R₅)(R₆);

R₄, R₅ y R₆ son cada uno independientemente alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o arilo sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 20 átomos de carbono;

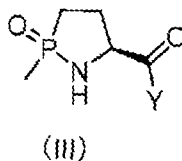
R₇ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono), o alquinilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alquinilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono);

los sustituyentes para los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo son cada uno independientemente halógeno, carboxilo, amino, nitro, ciano, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, o cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono; y

preferiblemente, el compuesto de fórmula (V) se selecciona del grupo que consiste en:



alternativamente, el compuesto es de fórmula (III),

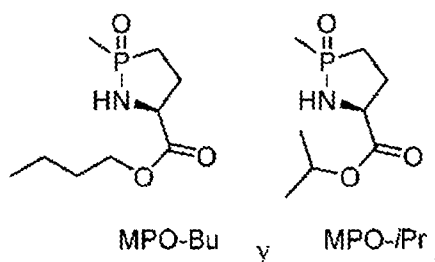


en donde:

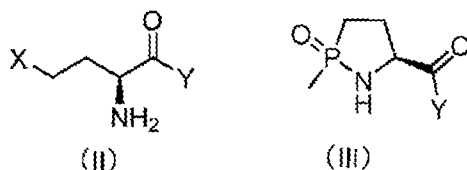
Y es -OR₁ o -N(R₂)(R₃), siempre que Y no sea -OEt;

R₁, R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono), alquinilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alquinilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, arilo sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, o heteroarilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, o - Si(R₄)(R₅)(R₆);

R₄, R₅ y R₆ son cada uno independientemente alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o arilo sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 20 átomos de carbono; los sustituyentes para los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo son cada uno independientemente halógeno, carboxilo, amino, nitro, ciano, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, o cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono; y preferiblemente, el compuesto de fórmula (III) se selecciona del grupo que consiste en:



21. Un método para preparar un compuesto de fórmula (III), **caracterizado por que** el compuesto de fórmula (III) se prepara a partir de un compuesto de fórmula (II),



en donde:

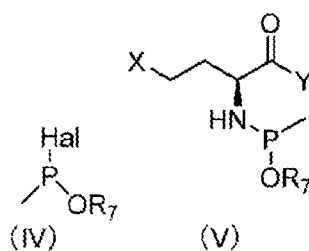
X es halógeno;

Y es -OR₁ o -N(R₂)(R₃);

R₁, R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono), alquinilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alquinilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, arilo sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, o heteroarilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, o - Si(R₄)(R₅)(R₆);

R₄, R₅ y R₆ son cada uno independientemente alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o arilo sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 20 átomos de carbono; y los sustituyentes para los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo son cada uno independientemente halógeno, carboxilo, amino, nitro, ciano, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, o cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

22. El método según la reivindicación 21, **caracterizado por que** el método comprende preparar un compuesto de fórmula (V) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IV),



en donde:

Hal es halógeno;

X e Y son como se definen en la reivindicación 21;

R₇ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono), o alquinilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente, alquinilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono), y los sustituyentes para los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo son cada uno independientemente halógeno, carboxilo, amino, nitro, ciano, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, o cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

23. El método según la reivindicación 22, **caracterizado por que** el método comprende un paso de convertir el compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (III), después de que se haya preparado el compuesto de fórmula (V).