

PROCESO PARA LA PREPARACION DE ÁCIDOS 3-HIDROXIPICOLÍNICOS

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos No. de Serie 62/021,868 presentada el 08 de Julio 2014, la cual es expresamente incorporada como referencia en el presente documento.

10 Campo de la Invención

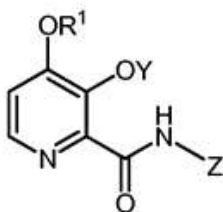
La presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de ácidos 4-alcoxi-3-hidroxipicolínicos. Más particularmente, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de ácidos 4-alcoxi-3-hidroxipicolínicos de furanos 2-sustituidos.

15

Antecedentes

La Patente de Estados Unidos No. 6,521,622 B1 y las Solicitudes de Estados Unidos con números de serie 61/747,723 y 14/142,183, cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia en su totalidad, describen ciertos compuestos de amida aromática heterocíclica *inter alia* de la Fórmula general

20



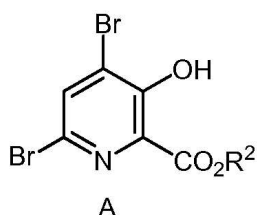
25

y su uso como fungicidas.

Estas divulgaciones también describen la preparación de ácidos 4-alcoxi-3-hidroxipicolínicos como intermediarios clave en la preparación de estas amidas aromáticas heterocíclicas. Esto podría ser por lo tanto
5 útil para tener rutas de proceso eficientes y escalables para los ácidos 4-alcoxi-3-hidroxipicolínico a partir de materias primas de bajo costo.

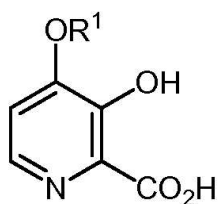
Breve descripción de la invención

La presente descripción se refiere a un proceso para la preparación
10 de un compuesto de Fórmula A



15 en donde R^2 es un alquilo de C_1 - C_4 .

El compuesto de Fórmula A es útil en los procesos para preparar ácidos 4-alcoxi-3-hidroxipicolínico de Fórmula



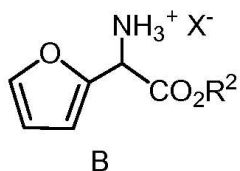
20

en donde R^1 es un alquilo de C_1 - C_3 .

El compuesto de Fórmula A es preparado en un proceso que comprende las siguientes etapas:

25 a) crear una mezcla mediante la adición de un agente de

bromación, una base y agua al compuesto de Fórmula B

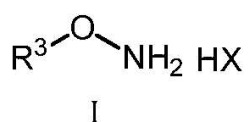


5 en donde X es Cl o Br, y R² es un alquilo de C₁-C₄; y

b) aislar el compuesto de Fórmula A de la mezcla.

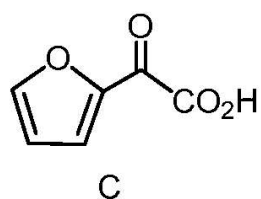
El compuesto de Fórmula B es preparado en un proceso que comprende las siguientes etapas:

a) crear una primera mezcla combinando juntos una sal de
10 hidroháluro de O-alquilhidroxilamina de la Fórmula



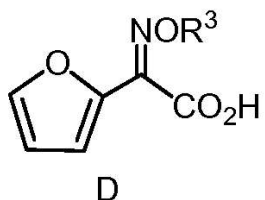
 en donde X es Cl o Br, y R³ es un alquilo de C₁-C₄;
una base, un solvente y el compuesto de Fórmula C;

15



b) aislar un compuesto de Fórmula D de la primera mezcla

20



 en donde R³ es un alquilo de C₁-C₄;

25 c) mezclar el compuesto de Fórmula D con un alcohol y un

compuesto de ácido o un compuesto de formación de ácido y después calentar para formar una segunda mezcla; y

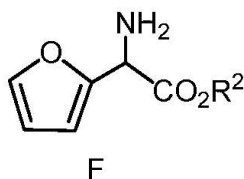
- d) aislar un compuesto de Fórmula E de la segunda mezcla



en donde R² y R³ son independientemente un alquilo de C₁-C₄;

- e) agregar un agente reductor para el compuesto de Fórmula E para formar una tercera mezcla;

- 10 f) aislar un compuesto de Fórmula F a partir de la tercera mezcla.



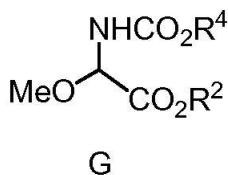
- 15 en donde R² es un alquilo de C₁-C₄;

- g) añadir un ácido mineral al compuesto de Fórmula F para formar una cuarta mezcla; y

- h) aislar el compuesto de Fórmula B de la cuarta mezcla.

- 20 El compuesto de Fórmula B también se puede preparar en un proceso que comprende las siguientes etapas:

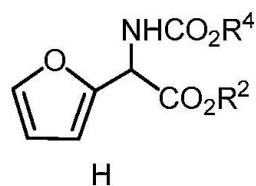
- a) crear una primera mezcla combinando juntos furano, un ácido de Lewis y el compuesto de Fórmula G



en donde R^2 es un alquilo de C_1 - C_4 y R^4 es un grupo ácido escindible seleccionado de un alilo, un bencilo o un grupo alilo o bencilo sustituido;

b) aislar un compuesto de Fórmula H de la primera mezcla

5



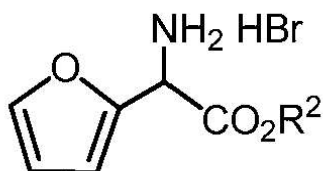
en donde R^2 y R^4 son como se define en a);

c) añadir un ácido mineral al compuesto de Fórmula H para
10 formar una segunda mezcla; y

d) aislar el compuesto de Fórmula B de la segunda mezcla. En algunas modalidades, el ácido de Lewis utilizado en el proceso es eterato de trifluoruro de boro. En algunas modalidades, el grupo ácido escindible es un grupo bencilo. Y en algunas modalidades el ácido fuerte
15 utilizado en el proceso es al menos un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico y ácido bromhídrico.

Otro aspecto de la presente descripción es un nuevo compuesto intermediario producido en el presente proceso, en concreto, el compuesto consiste de:

20



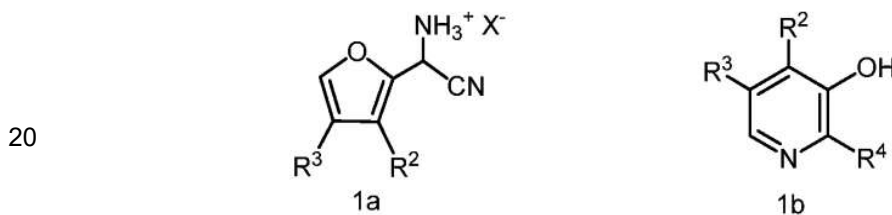
en donde R^2 es un alquilo de C_1 - C_4 .

25

Descripción detallada de la invención

Los términos "aislado", "aislamiento" o "aislar", como se usa en el presente documento significa eliminar parcial o completamente el producto deseado de los otros componentes de una mezcla de proceso químico terminado utilizando métodos estándar tales como, pero no limitado a, filtración, extracción, destilación, cristalización, centrifugación, trituración, separación de fases líquido-líquido u otros métodos conocidos por los expertos en la materia. El producto aislado puede tener una pureza que varía de $\leq 50\%$ a $\geq 50\%$, y puede purificarse a un nivel de pureza más alto usando métodos de purificación estándar. El producto aislado también puede utilizarse en una etapa de proceso posterior con o sin purificación.

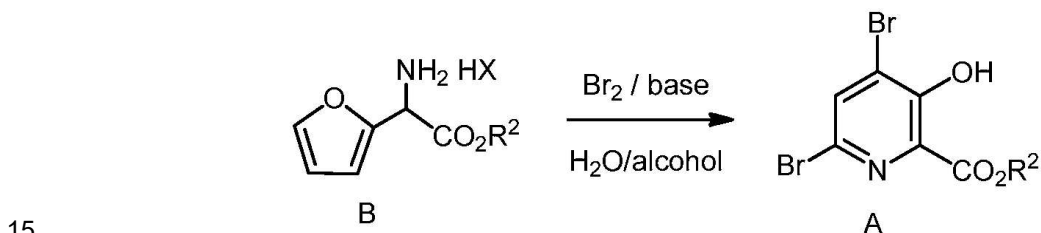
Sales de haluro de ciano(furan-2-il)metanaminio de Fórmula 1a han sido preparadas y utilizadas como productos intermediarios en la preparación de 3-hidroxicolinonitrilos y 3-hidroxi-picolinoamidas de Fórmula 1b como se describe en *Acta Chem. Scand.* **19** (1965) pág. 1147-1152,



en donde X es Cl, R² es H o metilo, R³ es H o 2-propilo, y R⁴ es CN o C(O)NH₂.

25 A. Preparación del compuesto de Fórmula A

En el proceso descrito en la presente, los ésteres de 4,6-dibromo-3-hidroxipicolinato de Fórmula A son preparados a partir de sales de hidroháluros de alquilo 2-amino-2-(furan-2-il)acetato de la Fórmula B en una etapa química mediante el uso de una reacción de bromación-reordenamiento. El compuesto furano de partida de Fórmula B, ya sea como la sal de HCl o sal HBr y donde R^2 representa un alquilo de C_1 - C_4 , se trata con un agente de bromación adecuado, tal como bromo, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o N-bromosuccinimida. La reacción se lleva a cabo preferiblemente utilizando aproximadamente 4 equivalentes mola-
 5 reordenamiento. El compuesto furano de partida de Fórmula B, ya sea como la sal de HCl o sal HBr y donde R^2 representa un alquilo de C_1 - C_4 , se trata con un agente de bromación adecuado, tal como bromo, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o N-bromosuccinimida. La reacción se lleva a cabo preferiblemente utilizando aproximadamente 4 equivalentes mola-
 10 moles de bromo. Puede ser conveniente usar un exceso del agente de bromación tal como un 5%,

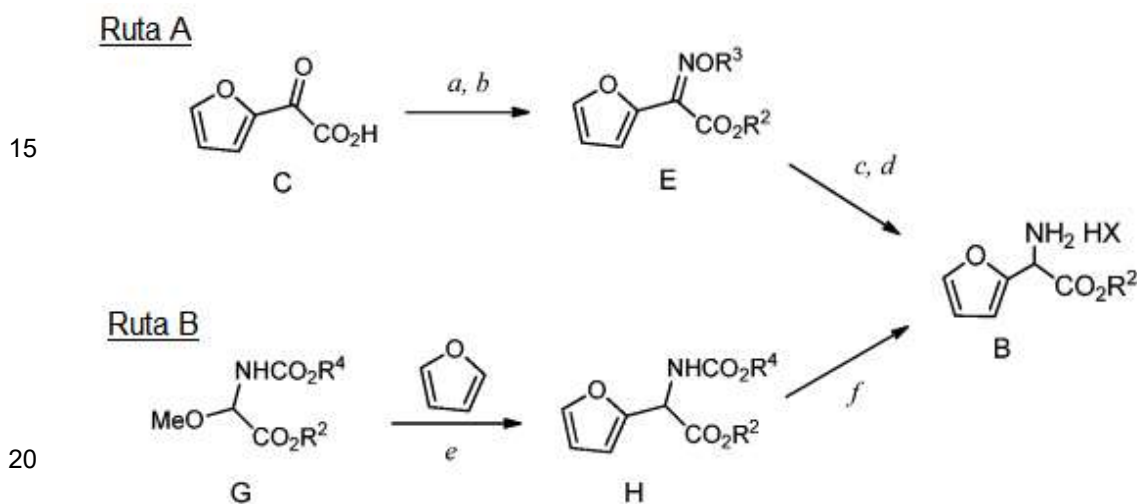


10% o 15% de exceso molar, para asegurar que la reacción proceda hasta su finalización. Una base se utiliza en la reacción y se puede seleccionar de acetato de sodio o acetato de potasio y similares. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un solvente prótico o un medio de reacción tal como agua o mezclas de agua y un alcohol tal como metanol o etanol. La temperatura a la que se lleva a cabo la reacción está entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 10°C , preferiblemente entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 5°C . Al término de la adición del agente de bromación, la mezcla de reacción se
 20 pone a temperatura ambiente y se agita durante 15-48 horas. Después
 25

de que la reacción es completa, el producto deseado se recupera mediante el empleo de técnicas de aislamiento y purificación estándar.

La sal de hidroháluro de alquilo 2-amino-2-(furan-2-il) acetato de Fórmula B puede ser preparada por los dos procesos químicos que se muestran en el Esquema 1. En la ruta A, ácido 2-(furan-2-il)-2-oxoacético (Fórmula C) se convierte primero en el éster de oxima O-alquilo de Fórmula E (etapas químicas *a* y *b*), como se describe en *Chemical Research in Toxicology*, 24(5) 706-717 (2011) y en la *Solicitud PCT Int.* 2005111001 (2005), y después E es convertido en la sal de haluro de 10 Fórmula B (etapas químicas *c* y *d*). En la ruta B, el acetato de alquilo 2-metoxi-2- (N-carboxialquilamino)

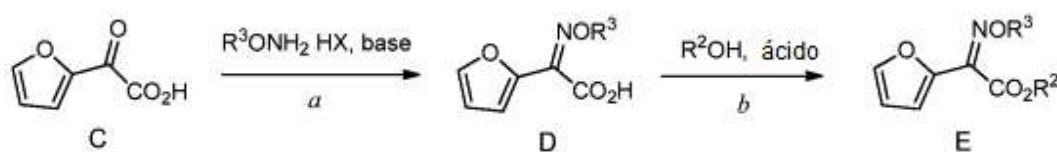
Esquema 1



de Fórmula G se acopla con furano, como se describe en *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 20(11), 3551 a 3564 (2012), para producir el furan 2-sustituido de Fórmula H (etapa química *e*) que luego se convierte en la 25 sal de haluro de Fórmula B (etapa química *f*).

A. Preparación del compuesto de Fórmula B –Ruta A

El éster de oxima O-alquilo de Fórmula E es preparado (etapas químicas *a* y *b*) por la primera combinando juntos una sal de hidroháluro de O-alquil-hidroxilamina, ácido 2-(furan-2-il)-2-oxoacético (Fórmula C), una base y un solvente, y calentando la mezcla resultante para producir el ácido oxima de Fórmula D. De uno a aproximadamente tres equivalentes molares de la sal de hidroháluro de O-alquil-hidroxilamina (R^3 es un alquilo de C_1 - C_4) y desde aproximadamente dos a aproximadamente seis equivalentes molares de la base puede ser usada en esta reacción. Las bases adecuadas incluyen trialquilaminas, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio o carbonato de potasio, y similares. Los solventes adecuados incluyen alcoholes tales como metanol, etanol o 2-propanol. La presente reacción se lleva a cabo típicamente con agitación suficiente para mantener una mezcla esencialmente uniforme de los reactivos y requiere generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 horas, preferiblemente



de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 horas, para proceder a la terminación. La reacción se lleva a cabo normalmente entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 85°C, preferiblemente entre aproximadamente 45°C y aproximadamente 65°C. Después de que la reacción es completa, el ácido oxima de Fórmula D se recupera mediante el empleo de técnicas de aislamiento y purificación estándar.

El ácido oxima O-alquilo de la Fórmula D se convierte luego en el éster de Fórmula E por esterificación en un alcohol como solvente en presencia de un ácido o un compuesto formador de ácido. Solventes de alcohol adecuados incluyen alcoholes de C₁-C₄, tales como, por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol y 1-butanol. Los ácidos adecuados incluyen ácidos fuertes tales como ácido clorhídricoanhidro, ácido sulfúrico o ácido p-toluenosulfónico, y compuestos formadores de ácido adecuados incluyen haluros de ácido carboxílico tales como cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, cloruro de propionilo o bromuro de propionilo, y similares. De 0.01 a aproximadamente 2.0 equivalentes molares del ácido o del compuesto formador de ácido pueden ser utilizados. La reacción generalmente se realiza entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 85°C, preferiblemente entre aproximadamente 45°C y aproximadamente 65°C durante un período de aproximadamente 8 a aproximadamente 48 horas, preferiblemente durante aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas. Después de que la reacción es completada, el éster de oxima de Fórmula E se recupera mediante el empleo de técnicas de aislamiento y purificación estándar.

El éster de oxima O-alquilo de la Fórmula E se convierte en el aminoéster de Fórmula F por reducción con polvo de zinc (etapa química c). Esta reacción se realiza normalmente en un solvente de alcohol que contiene ácido fórmico acuoso al 50%. Relaciones de volumen adecuados del solvente de alcohol al ácido fórmico acuoso al 50% son de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:1, preferiblemente de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:1. Solventes de alcohol

$$\text{E} \xrightarrow[c]{\text{Zn} / \text{HCO}_2\text{H}} \text{F} \xrightarrow[d]{\text{HX}} \text{B}$$

El aminoéster F se convierte después en la sal de haluro de
15 Fórmula B por tratamiento con un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico,
ácido bromhídrico o ácido sulfúrico. De aproximadamente 2 a
aproximadamente 6 equivalentes molares del ácido fuerte se pueden
usar y se pueden adicionar a una solución de aminoéster F en un
solvente inmiscible en agua tal como éter dietílico, éter metil-t-butilo, 2-
20 metil furano, dioxano, y similares. El ácido fuerte se utiliza normalmente
en una forma anhidra tal como una solución en un solvente no acuoso tal
como, por ejemplo, ácido acético o dioxano. El ácido fuerte se puede
adicionar también al proceso en forma de un gas o un líquido puro. El
ácido fuerte se adiciona normalmente al aminoéster F desde
25 aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura ambiente, y la

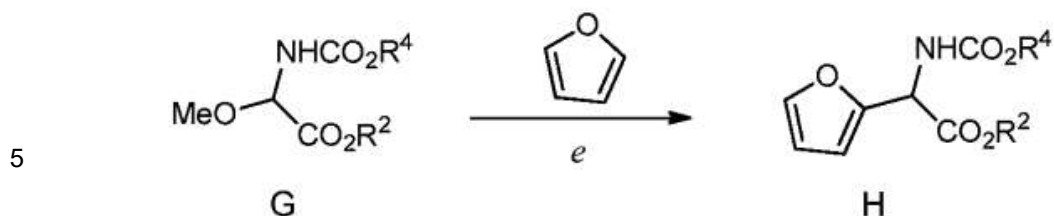
mezcla resultante después es conducida durante aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2.0 horas a temperatura ambiente. La sal de haluro B se recupera mediante el empleo de técnicas de aislamiento y purificación estándar.

5

B. Preparación del compuesto de Fórmula B –Ruta B

Utilizando la ruta B (Esquema 1), el derivado del ácido 2-metoxiaminode Fórmula G es acoplado con furano en presencia de un ácido de Lewis para proporcionar el furano 2-sustituido de Fórmula H. El
10 compuesto de Fórmula G, en donde R^2 es un alquilo de C_1-C_4 y R^4 es un grupo ácidoscindible seleccionado de alilo, bencilo o un grupo alilo o bencilo sustituido, se coloca en un solvente y después tratado a temperatura ambiente con el ácido de Lewis, seguido inmediatamente por la adición de furano. Los solventes adecuados para uso en esta
15 reacción incluyen éter dietílico, éter metil-t-butilo, 2-metil furano, dioxano, y similares. Ácidos de Lewis adecuados incluyen eterato de trifluoruro de boro, tricloruro de aluminio, tetracloruro de estaño, y similares. Con relación al compuesto G, de aproximadamente 1.0–2.0, preferiblemente de aproximadamente 1.2–1.7, equivalentes molares del
20 ácido de Lewis y de aproximadamente 2.0–6.0, preferiblemente de aproximadamente 3.0–5.0, equivalentes molares de furano se utilizan normalmente en esta reacción de acoplamiento. La reacción se lleva a cabo típicamente durante aproximadamente 10 horas a aproximadamente
48 horas, preferiblemente durante aproximadamente 18 a
25 aproximadamente 32 horas a temperatura ambiente. Después de que la

reacción es completa, el furano 2-sustituido de Formula H se recupera mediante el empleo de técnicas de aislamiento y purificación estándar.

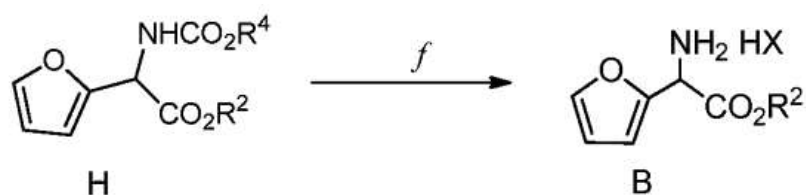


El compuesto de Fórmula H se convierte en el compuesto de Fórmula B mediante tratamiento con un ácido fuerte, tal como, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico, a temperatura ambiente en un solvente polar, solvente de ácido carboxílico tal como ácido acético, ácido propiónico, y similares. De aproximadamente 2.0 a aproximadamente 7.0, preferiblemente de aproximadamente 4.0 a aproximadamente 6.0 equivalentes molares de ácido fuerte se pueden utilizar. La reacción se lleva a cabo por alrededor de 0.25 a aproximadamente 5.0 horas, preferiblemente durante aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente. Después de que la reacción se completa, el furano 2-sustituido de Fórmula B se recupera mediante el empleo de técnicas de aislamiento y purificación estándar.

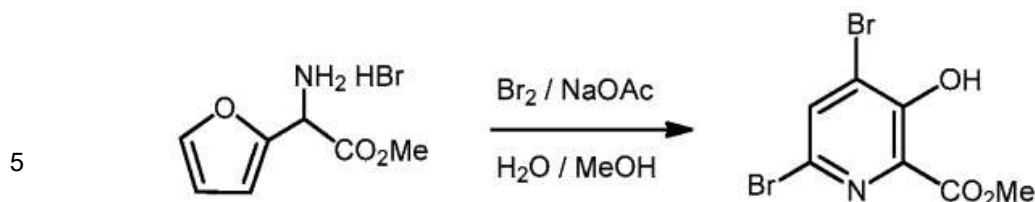
10

15

20

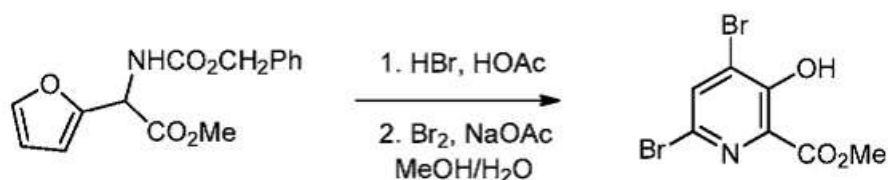


Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar la divulgación.

EjemplosEjemplo 1a. Metil 4,6-dibromo-3-hidroxipicolinato

A una solución agitada magnéticamente de bromhidrato 2-amino-2-(furan-2-il)acetatode metilo(0.84 g, 3.56 mmol) y acetato de sodio (1.255 g, 15.30 mmol) en 40 mL de agua a 0°C se añadieron gota a gota a una
 10 solución de bromo (0.788 ml, 15.30 mmol) en 10 mL de MeOH durante 30 min. Después de mantener a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo filtrante con placa porosa y el sólido blanco se lavó con agua. La eliminación del solvente dio metil 4,6-dibromo-3-hidroxipicolinato (577 mg, 1.837 mmol, 51.6% de
 15 rendimiento) como un sólido blanco; Pf 180-181°C (recristalizado en heptano). ^1H RMN (600 MHz, cloroformo-d) δ 11.35 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.07 (s, 3H); ^{13}C RMN (151 MHz, cloroformo-d) δ 168.74, 156.02, 136.85, 130.14, 129.92, 124.67, 53.84. HRMS-ESI (m/z) calculado para $[\text{C}_7\text{H}_5\text{Br}_2\text{NO}_3]^+$, 308.8636; encontrado, 308.8638.

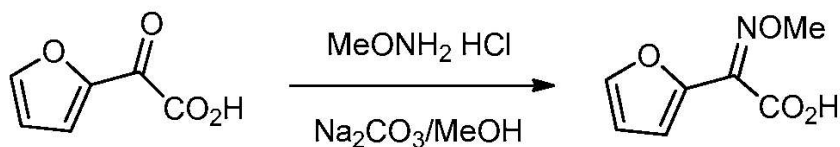
20

Ejemplo 1b. Metil 4,6-dibromo-3-hidroxipicolinato

Agitando magnéticamente bromuro de hidrógeno al 33 % en peso (10.00 ml, 55.2 mmol) de en ácido acético fue adicionado 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(furan-2-il)acetato de metilo (2.89 g, 10 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hr, se
 5 adicionarón 150 mL de éter anhidro para dar 2.34 g de un sólido gris. A una solución agitada magnéticamente de este sólido gris y acetato de sodio (3.53 g, 43.0 mmol) en 100 mL de agua a 0°C se adiciono gota a gota de una solución de bromo (2.215 ml, 43.0 mmol) en 20 mL de MeOH durante 30 min. Después de agitar a temperatura ambiente, la mezcla de
 10 reacción se filtró a través de un embudo filtrante con placa porosa. El sólido blanquecino se disolvió en 75 mL de CH₂Cl₂, se lavo con 5 mL de una solución saturada acuosa de Na₂S₂O₃ y 5 mL de una solución acuosa saturada de NaCl, y se secó (MgSO₄). La eliminación del solvente dio metil 4,6-dibromo-3-hidroxipicolinato (1.43 g, 4.32 mmol, 43.2% de
 15 rendimiento) como un sólido blanquecino; Pf 179-180°C (recristalizado de heptano). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 11.36 (d, J=0.4 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 4.07 (s, 3H).

Ejemplo 2a. Ácido 2-(furan-2-il)-2-(metoxiimino) acético

20



Una mezcla agitada magnéticamente de ácido 2-(furan-2-il)-2-oxoacético (5.0 g, 35.7 mmol), hidrocloreuro de O-metilhidroxilamina (5.96
 25 g, 71.4 mmol) y Na₂CO₃ (15.13 g, 143 mmol) en 100 mL de MeOH

estuvo en reflujo durante 2 hr. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adiciono lentamente HCl concentrado hasta un pH de 2–3. La mayor parte del solvente fue eliminado en el evaporador rotatorio y el residuo fue diluido con 50 mL de agua y 100 mL de éter. Se
 5 añadió de nuevo HCl concentrado para dar un pH de 2 a 3. La capa acuosa se extrajo con 2x50 mL de éter. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con 50 mL de una solución saturada de NaCl, se secó (MgSO_4) y el solvente se eliminó para dar 6.58 g de ácido 2-(furan-2-il)-2-(metoxiimino)acético crudo como un aceite viscoso (cristales formados al
 10 dejarlos reposar)

Ejemplo 2b. 2-(furan-2-il)-2-(metoxiimino) acetato de metilo

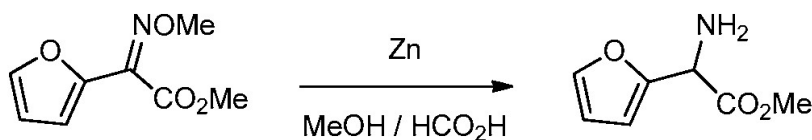


El ácido 2-(furan-2-il)-2-(metoxiimino)acético bruto (Ejemplo 2a) se disolvió en 100 mL de MeOH y se adiciono a una solución de cloruro de acetilo (3.82 mL, 53.5 mmol) en 50 mL de MeOH. Después estuvo en reflujo durante 16 h, el solvente se eliminó en el evaporador rotatorio y
 20 el producto bruto se añadió a 100 mL de EtOAc y 20 mL de agua. La capa orgánica se lavó con 20 mL, de una solución saturada de NaCl, se secó (MgSO_4) y se removió el solvente para dar 2-(furan-2-il)-2-(metoxiimino) acetato de metilo (6.35 g, 32.9 mmol, 92% de rendimiento) como un aceite amarillo. El producto es una mezcla 4:1 de isómeros por
 25 ^1H RMA, Isómero Principal: ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.53 (dd,

$J=1.7, 0.6 \text{ Hz, 1H}$), $7.31 \text{ (dd, } J=3.5, 0.6 \text{ Hz, 1H)}$, $6.54 \text{ (dd, } J=3.5, 1.8 \text{ Hz, 1H)}$, 4.15 (s, 3H) , 3.94 (s, 3H) ; $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, cloroformo- d) δ 162.77, 144.82, 143.80, 142.47, 119.34, 111.78, 63.95, 53.10. HRMS-ESI (m/z) calculado para $[\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_4]^+$, 183.0532; encontrado, 183.0539.

5

Ejemplo 2c. 2-amino-2-(furan-2-il)acetato de metilo

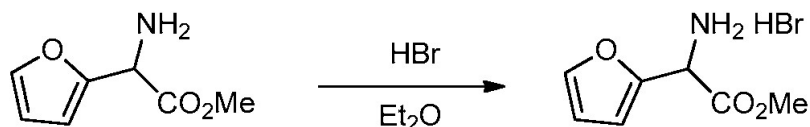


10

A una solución agitada magnéticamente de 2-(furan-2-il)-2-(metoxiimino) acetato de metilo (17.50 g, 96 mmol) en 300 mL de MeOH se adicionaron 200 mL de una solución de ácido fórmico al 50% en agua. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C (baño de hielo) y se añadió polvo
 15 de zinc (18.74 g, 287 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celita y el tapón se lavó con MeOH. Se eliminó el solvente en el evaporador rotativo y el residuo amarillo se disolvió en 50 mL de agua, se basificó a pH 10 con una solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo
 20 con $3 \times 100 \text{ mL}$ de EtOAc. Después de secar (MgSO_4) los extractos orgánicos, la eliminación del solvente dio 10.2 g de 2-amino-2-(furan-2-il)acetato de metilo como un líquido de color naranja.

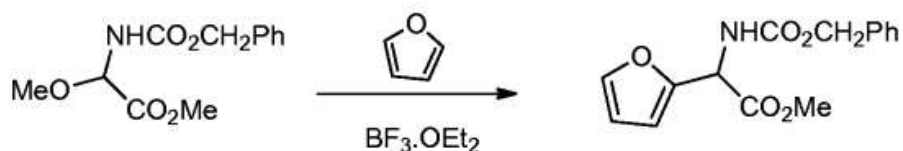
Ejemplo 2d. Bromhidrato de 2-amino-2-(furan-2-il) acetato de metilo

25



El 2-amino-2-(furan-2-il) acetato de metilo (Ejemplo 2c) se disolvió en 350 mL de éter anhidro y con agitación magnética rápida, 10 mL de HBr al 33% en peso en ácido acético fue adicionado lentamente mediante una jeringa. Después de agitar durante 30 min, la filtración seguida de secado al aire dio bromhidrato de 2-amino-2-(furan-2-il)acetato de metilo (12.35 g, 51.8 mmol, 54.2% de rendimiento) como un sólido blanquecino: Pf 141-142°C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 2H), 7.81 (dd, $J=1.8, 0.7$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J=3.3, 1.9$ Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.77 (s, 3H); ^{13}C RMN (151 MHz, DMSO- d_6) δ 167.44, 145.49, 145.06, 112.14, 111.70, 53.98, 49.73.

15 Ejemplo 2e. 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(furan-2-il) acetato de metilo

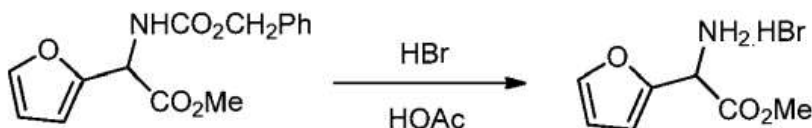


A una solución agitada magnéticamente de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-metoxiacetato de metilo (10.89 g, 43 mmol) en 100 mL de éter anhidro a temperatura ambiente bajo nitrógeno fue adicionado éterato de trifluoruro de boro (8.72 mL, 68.8 mmol) seguido de la adición gota a gota de furano (12.51 mL, 172 mmol) durante 2 min. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se adicionó lentamente a 100 mL de una solución acuosa, fría, saturada de NaHCO_3 .

La mezcla se extrajo con 3x50 mL de EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secó (MgSO₄) y el disolvente se separó para dar 12.7 g de un aceite incoloro. La cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20%/hexano dio 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(furan-2-il) acetato de metilo (9.75 g, 33.0 mmol, 77% de rendimiento) como un sólido blanco; Pf 80-81°C. ¹H RMN (600 MHz, cloroformo-d) δ 7.35 (m, 6H), 6.35 (m, 2H), 5.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H); ¹³C RMN (151 MHz, cloroformo-d) δ 169.30, 155.43, 148.62, 142.92, 136.03, 128.54, 128.25, 128.16, 110.69, 108.64, 67.28, 53.08, 51.97. HRMS-ESI (m/z) calculado para [C₁₅H₁₅NO₅]⁺, 289.0950; encontrado, 289.0942.

Ejemplo 2f. Bromhidrato de 2-amino-2-(furan-2-il) acetato de metilo

15



A bromuro de hidrógeno al 33% en peso (2.00 mL, 11.04 mmol) en ácido acético, agitado magnéticamente, se añadió 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(furan-2-il) acetato de metilo (579 mg, 2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadieron 25 mL de éter anhidro para dar bromhidrato 2-amino-2-(furan-2-il) acetato de metilo (468 mg, 1.983 mmol, 99% de rendimiento) como un sólido gris. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (s, 2H), 7.81 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.57 (dd, J = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.78 (s, 3H)