



(19) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) Número de Publicação: PT 934246 E

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6 )  
C07C067/31 A C07C069/734 B  
C07C051/09 B C07C059/64 B  
C07C067/343 B


(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1997.10.09	(73) Titular(es): BAYER AG - 51368 LEVERKUSEN DE
(30) Prioridade: 1996.10.22 DE 19643592	
(43) Data de publicação do pedido: 1999.08.11	(72) Inventor(es): ALBRECHT MARHOLD NORBERT LUI DE DE
(45) Data e BPI da concessão: 2001.05.16	(74) Mandatário(s): MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO 50, 5º AND. 1269-163 LISBOA PT

(54) Epígrafe: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÉSTERES DE ÁCIDOS ALFA-ALCOXI-ALFA-TRIFLUORMETIL-ARIL-ACÉTICOS E DOS RESPECTIVOS ÁCIDOS

(57) Resumo:

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÉSTERES DE ÁCIDOS ALFA-ALCOXI-ALFA-TRIFLUORMETIL-ARIL-ACÉTICOS E DOS RESPECTIVOS ÁCIDOS



## DESCRIÇÃO

### "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÉSTERES DE ÁCIDOS ALFA-ALCOXI-ALFA-TRIFLUORMETIL-ARIL-ACÉTICOS E DOS RESPECTIVOS ÁCIDOS"

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de ésteres de ácidos  $\alpha$ -alcoxi- $\alpha$ -trifluormetil-aril-acéticos e dos respectivos ácidos a partir aril-cetoésteres. Os ácidos  $\alpha$ -alcoxi- $\alpha$ -trifluormetil-aril-acéticos, por exemplo, o ácido  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluormetil-fenil-acético, o chamado ácido de Mosher, são reagentes importantes para a determinação da pureza óptica de amins quirálicas (ver Synlett 1991, 643).

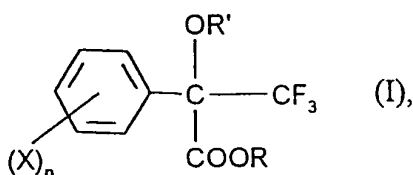
São conhecidos processos para a preparação do ácido  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluormetil-fenil-acético, no entanto, os processos conhecidos são insatisfatórios.

Assim, de acordo com J. Org. Chem. 34, 2543 (1969), faz-se reagir cianeto de sódio com  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoracetofenona em 1,2-dimetoxietano, em seguida alquila-se com sulfato de dimetilo, saponifica-se depois o nitrilo à amida e, por fim, saponifica-se a amida ao ácido. Numa variante deste processo, em vez do metoxietano é utilizado t-butanol e a saponificação é realizada com solução alcalina de peróxido de hidrogénio (Tetrahedron 42, 547 (1986)). É um inconveniente, em ambos os casos, a dificuldade de obtenção da trifluoracetofenona, em cuja preparação tem que ser manuseado o cloreto de trifluoracetilo gasoso (ponto de ebulição: +2°C), e o facto de a trifluoracetofenona ser obtida apenas com um rendimento moderado. Além disso, tem que ser manuseado o cianeto de sódio tóxico, o que significa um custo adicional, e igualmente para a sua eliminação. Por fim, nas saponificações forma-se como componente secundário o ácido benzóico, o qual, devido à sua tendência para sublimação, é muito difícil de isolar, pelo que, por esta via, em geral só podem ser obtidos produtos que contêm ácido benzóico.

Um outro processo para a preparação do ácido  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluormetil-fenil-acético (J. Org. Chem. 57, 3731 (1992)) parte de trifluoroacetato de trimetilsililo e de  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoroacetofenona, que são levados a reagir na presença do éter de coroa 18-coroa-6. Em seguida o grupo triclorometilo é saponificado com hidróxido de potássio/metanol, formando-se, mais uma vez, ácido benzóico como produto secundário. Além dos inconvenientes acima descritos, que são causados pela utilização da  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoroacetofenona e pelo ácido benzóico formado como componente secundário, neste caso é, além disso, utilizado um éter de coroa oneroso, que também dá origem a problemas na sua eliminação.

Por fim, Synlett (loc. cit.) descreve a reacção de  $\alpha$ -cetoésteres com trifluormetil-trimetilsilano e a saponificação do éter trifluormetil-trimetil-silílico formado com ácido clorídrico aquoso ao correspondente composto de trifluormetil-hidroxi. Se forem utilizados ésteres benzílicos, é então necessário, até à obtenção do composto de hidroxi, um tempo de reacção de 69 horas (loc. cit., quadro 1, 4.<sup>a</sup> linha), que são quase três dias inteiros. No caso de formiatos de benzoilo (= compostos de benzoil-alcoxi) é indicado que a hidrólise dos ésteres silílicos oferece dificuldades. Por conseguinte, não pode ser realizada uma síntese útil dos ácidos  $\alpha$ -alcoxi- $\alpha$ -trifluormetil-aril-acéticos.

Descobriu-se agora um processo para a preparação dos ésteres de ácidos  $\alpha$ -alcoxi- $\alpha$ -trifluormetil-aril-acéticos, de fórmula (I)



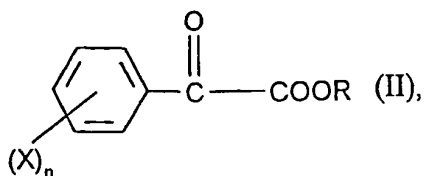
na qual

- R representa  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alquilo,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -alcenilo,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -cicloalquilo,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -arilo ou  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -halogenoalquilo,
- R' representa  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alquilo,
- X representa substituintes iguais ou diferentes do grupo halogéneo,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alquilo,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ -alcenilo,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -arilo ou  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alcoxi e nitro,

e

n representa zero ou um número inteiro de 1 a 3,

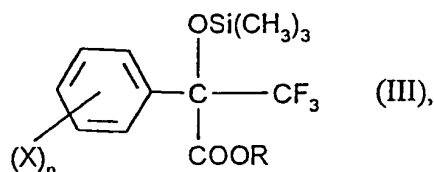
o qual é caracterizado pelo facto de se fazer reagir um cetoéster de fórmula



na qual

R, X e n têm os significados indicados para a fórmula (I),

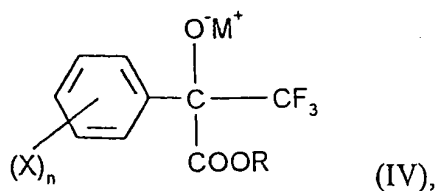
na presença de um dissolvente e de um fluoreto pelo menos solúvel em pequena quantidade na mistura reactiva, como catalisador, com trifluormetil-trimetilsilano, de modo a obter-se um éter trimetil-silílico de fórmula (III)



na qual

R, X e n têm os significados indicados para a fórmula (I),

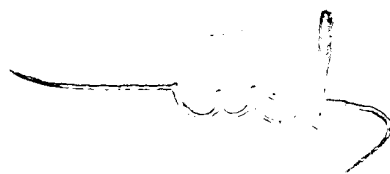
se fazer reagir este éter com um alcoolato ou com um álcool alcalinizado, de modo a obter-se o sal de um composto de hidroxí, de fórmula (IV)



na qual

R, X e n têm os significados indicados para a fórmula (I) e  $\text{M}^+$  representa o ião de um metal alcalino,

e se fazer reagir este sal com agente de alquilação que transforme o grupo  $\text{O}^- \text{M}^+$  num grupo  $\text{OR}'$ .



Sempre que R represente  $C_1$ - $C_6$ -halogenoalquilo, pode tratar-se, por exemplo, de grupos alquilo que têm cadeia linear ou ramificada e que contêm 1 a 5 substituintes iguais ou diferentes do grupo flúor, cloro e bromo.

R representa, de preferência,  $C_1$ - $C_4$ -alquilo de cadeia linear ou ramificada,  $C_2$ - $C_4$ -alcenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo ou  $C_1$ - $C_4$ -halogenoalquilo, o qual contém 1 a 5 átomos de flúor e/ou cloro. R representa especialmente de preferência metilo ou etilo.

R' pode ter cadeia linear ou ramificada e representar, por exemplo, metilo, etilo ou isopropilo. Representa de preferência metilo.

X representa de preferência substituintes iguais ou diferentes do grupo metilo, cloro, bromo, etenilo, fenilo e nitro.

n representa de preferência zero, 1 ou 2, em especial zero.

Os cetoésteres de fórmula (II), utilizáveis no processo de acordo com a invenção, são susceptíveis de obtenção, por exemplo, no comércio, ou podem ser preparados de acordo com processos conhecidos ou por analogia com os mesmos.

O trifluormetil-trimetilsilano existe no comércio.

A relação molar do cetoéster de fórmula (II) para o trifluormetil-trimetilsilano pode ser, por exemplo, de 1:1 até 1:2. Está de preferência compreendida desde 1:1 até 1:1,5.

Como dissolventes para esta reacção interessam, por exemplo, dissolventes apróticos, como éteres, cloretos de alquilo, amidas (também cíclicas), nitrilos e hidrocarbonetos aromáticos. São preferidos tetrahydro-furano, poliéteres de fórmula  $CH_3O-(CH_2-CH_2-O)_m-CH_3$  com  $m = 1$  até 4, cloreto de metileno, clorofórmio, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, acetonitrilo e tolueno.

A reacção é realizada de preferência com dissolventes e reagentes essencialmente anidros.

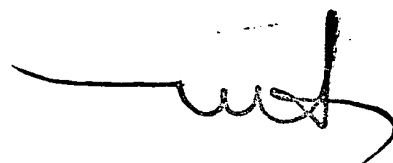
Como fluoretos pelo menos solúveis em pequena quantidade na mistura reactiva, apropriados como catalisadores, são utilizáveis, por exemplo, fluoretos alcalinos, bifluoretos alcalinos, fluoretos de catiões "ónio" quaternários, fluoretos quirálicos e difluor-trimetilsilicato de tris-(dimetil-amino)-sulfónio. Citam-se como outros compostos individuais: fluoreto de potássio, fluoreto de cézio, hidrogenobifluoreto de potássio, fluoreto de tetrabutilamónio, hidrogenobifluoreto de tetrabutilamónio, dihidrogeno-trifluoreto de tetrabutilamónio, fluoretos de tetrametilamónio e de tetraetilamónio, fluoretos de tetraalquilfosfónio e de tetrafenilfosfónio, e cloreto de N-benzil-cinchónio. O catalisador de fluoreto, sempre que se trate de fluoretos orgânicos, pode eventualmente conter água de hidratação.

Podem eventualmente ser utilizados adicionalmente éteres de coroa, por exemplo, 18-coroa-6 ou os seus produtos de adição com fluoreto de potássio. A quantidade dos éteres de coroa pode ascender, por exemplo, de 1 até 20% molar, referido ao catalisador de fluoreto. No caso da utilização de fluoretos que contêm grupos orgânicos, a utilização dos éteres de coroa em geral não traz qualquer vantagem.

Utilizam-se, de preferência, o fluoreto de potássio, fluoreto de cézio ou o fluoreto de tetrabutilamónio, hidrogenofluoreto de tetrabutilamónio ou dihidrogenotrifluoreto de tetrabutilamónio.

Sempre que o catalisador de fluoreto seja solúvel num dissolvente apropriado para a reacção, pode ser igualmente utilizado na forma dissolvida, por exemplo, uma solução de fluoreto de tetrabutilamónio x 3H<sub>2</sub>O em tetrahydrofurano.

A quantidade do catalisador de fluoreto pode ascender, por exemplo, a 0,05 até 30% molar, de preferência a 0,1 até 20% molar, referido ao cetoéster de fórmula (II).



A reacção do cetoéster de fórmula (II) com o trifluormetil-trimetilsilano pode ser realizada, por exemplo, de -40 até 120°C, de preferência de 0 até 80°C. A pressão não é crítica. Pode trabalhar-se à pressão normal, a uma pressão mais alta ou a uma pressão mais baixa. Trabalha-se de preferência à pressão normal ou, num recipiente fechado, à pressão que se estabelece por si própria à temperatura da reacção.

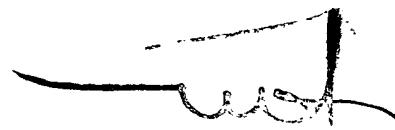
A reacção do cetoéster de fórmula (II) com o trifluormetil-trimetilsilano pode ser realizada, por exemplo, de tal modo que o dissolvente, o cetoéster e o catalisador sejam introduzidos primeiro e o silano seja adicionado àqueles, ou de forma que o dissolvente, o cetoéster e o silano sejam introduzidos primeiro e o catalisador seja adicionado àqueles. Também são possíveis outras possibilidades de realização desta reacção.

Depois do termo da reacção o dissolvente pode, se desejado, ser eliminado, por exemplo, por destilação. No entanto é preferido fazer reagir o éter trimetil-silílico de fórmula (III) obtido, na forma da mistura reactiva já reagida, com um alcoolato ou com um álcool alcalinizado.

Como alcoolatos interessam, por exemplo, alcoolatos alifáticos de metais alcalinos, em C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, como metilato de sódio, etilato de sódio e *t*-butilato de potássio. Utiliza-se de preferência o alcoolato dissolvido no correspondente álcool, portanto, por exemplo, metilato de sódio dissolvido em metanol.

Como álcoois alcalinizados interessam, por exemplo, álcoois alifáticos em C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que tenham sido alcalinizados com hidróxidos alcalinos e/ou carbonatos alcalinos. Citam-se como exemplos: misturas de hidróxido de sódio e metanol, assim como misturas de carbonato de potássio e etanol.

Os alcoolatos e os álcoois alcalinizados são utilizados de preferência numa forma o mais anidra possível. É utilizado de preferência um alcoolato alcalino no qual o radical alcoolato é idêntico ao grupo OR' do cetoéster de fórmula (II) utilizado.



As quantidades de alcoolatos ou de álcoois alcalinizados podem, por exemplo, ser escolhidas de tal modo que, referidas ao éter trimetilsilílico de fórmula (III), sejam utilizados 1 a 5% em equivalentes do alcoolato ou % em equivalentes alcalinos do álcool alcalinado. Esta quantidade situa-se de preferência de 1 a 1,5 % em equivalentes ou % em equivalentes alcalinos.

Sempre que, conjuntamente com o alcoolato, ou na forma do álcool alcalinado, não seja incorporado álcool suficiente na mistura reactiva, ou não exista dissolvente suficiente proveniente dos passos de reacção anteriores, é vantajoso utilizar mais álcool como dissolvente, para se obter uma mistura reactiva fácil de trabalhar. Toma-se de preferência um álcool cujo grupo OR' corresponda ao do cetoéster de fórmula (II) utilizado.

A reacção com o alcoolato ou com o álcool alcalinado pode ser realizada, por exemplo, a temperaturas no intervalo de  $-20^{\circ}\text{C}$  até  $+120^{\circ}\text{C}$ , de preferência no intervalo de 0 até  $80^{\circ}\text{C}$ . A pressão, neste caso, também não é crítica. Pode trabalhar-se à pressão normal, a uma pressão mais alta ou a pressão reduzida. Trabalha-se de preferência à pressão normal ou, num recipiente fechado, à pressão que se estabelece por si própria à temperatura da reacção.

A reacção com o alcoolato ou com o álcool alcalinado pode ser realizada, com vantagem, de modo que seja adicionado na quantidade certa o alcoolato como solução no álcool, ou o álcool alcalinado, à mistura reactiva já reagida proveniente dos passos anteriores. Também são possíveis outras formas de realização desta reacção.

Depois do termo da reacção é preferível eliminar-se o dissolvente existente, por exemplo, por extracção em vácuo. No entanto, a mistura reactiva total também pode ser utilizada para outras reacções.

Para a reacção do sal de um composto de hidróxi de fórmula (IV), assim obtido, com um agente de alquilação podem ser utilizados, por exemplo, agentes de alquilação

conhecidos por si, como por exemplo, agentes de metilação, como sulfato de dimetilo, iodeto de metilo, brometo de metilo, cloreto de metilo, ou ésteres metílicos do ácido toluenossulfónico, ou agentes de etilação, tais como, iodeto de etilo ou ésteres etílicos do ácido toluenossulfónico. Referido ao composto de hidroxí de fórmula (IV) utilizado pode-se utilizar, por exemplo, 1 a 5 equivalentes de um agente de alquilação. Esta quantidade situa-se de preferência em 1 a 2 equivalentes.

Na reacção a temperatura pode situar-se, por exemplo, entre 0 e 100°C, mas está de preferência compreendida entre 5 e 80°C. Quando são utilizados agentes de alquilação que são gasosos à temperatura da reacção, é necessário trabalhar-se sob pressão, por exemplo, a pressões até 10 bar. De resto, a pressão não é crítica. Pode-se, pois, trabalhar à pressão normal, a uma pressão reduzida ou a uma pressão elevada. Com especial preferência utiliza-se como agente de alquilação o sulfato de dimetilo e trabalha-se à pressão normal.

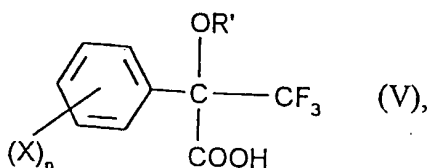
Na alquilação não é absolutamente necessária a adição de um dissolvente, em especial quando já se tiver presente um proveniente dos passos de reacção anteriores. Se desejado, pode ser adicionado um dissolvente inerte, por exemplo, um éter, como o éter metil-t-butílico, ou um hidrocarboneto, como tolueno ou hexano.

A reacção pode ser realizada, por exemplo, introduzindo-se o sal do composto de hidroxí de fórmula (IV), eventualmente na forma da mistura reactiva já reagida resultante da sua preparação, e eventualmente o dissolvente, e adicionando-se o agente de alquilação na quantidade exacta. São igualmente possíveis outras formas de realização desta reacção. O preparado reactivo do sal do composto de hidroxí de fórmula (IV) pode eventualmente ser complementado, adicionando-se a quantidade de base. São apropriados para este efeito, por exemplo, os alcoolatos e as soluções aquosas de hidróxidos alcalinos, já descritos acima.

O tratamento final da mistura reactiva e o isolamento do éster de ácido  $\alpha$ -alcoxi- $\alpha$ -trifluormetil-aril-acético de fórmula (I), assim preparado, podem ser realizados por

destilação. Também se pode verter a mistura reactiva em água, se necessário neutralizar com um ácido (por exemplo, até um pH na gama de 6 a 8), extrair o composto de fórmula (I) com um agente de extracção apropriado, por exemplo, éter metil-t-metílico, e isolar o produto por remoção do agente de extracção. O produto de fórmula (I) isolado pode ainda ser purificado subseqüentemente de forma simples, por exemplo, por destilação. Nestas condições, e ao contrário do estado da técnica, não podem ocorrer quaisquer problemas com ácido benzóico formado como produto secundário. No processo de acordo com a invenção podem, de resto, formar-se benzoatos como componentes secundários e estes, ao contrário do ácido benzóico, podem ser facilmente separados por destilação, visto que não têm qualquer tendência para sublimação.

De acordo com a invenção podem também ser preparados ácidos  $\alpha$ -alcoxi- $\alpha$ -trifluormetil-aril-acéticos, de fórmula (V)



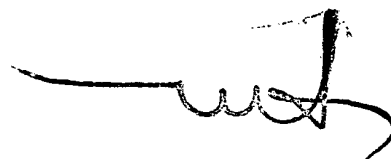
na qual

R', X e n têm os significados indicados para a fórmula (I). Para o efeito prepara-se primeiro, como foi descrito acima, o éster do ácido  $\alpha$ -alcoxi- $\alpha$ -trifluormetil-aril-acético de fórmula (I), e transforma-se este num ácido de fórmula (V), por hidrólise ou dissociação com um ácido.

Para a hidrólise podem ser utilizadas soluções aquosas alcalinas ou ácidas, por exemplo, soluções aquosas de hidróxidos alcalinos ou de ácidos minerais. Pode-se trabalhar, nestes casos, de acordo com métodos comuns de saponificação de ésteres.

Pode eventualmente trabalhar-se na presença de um diluente, por exemplo, de um álcool, como metanol.

A dissociação com um ácido pode ser realizada, por exemplo, com ácido fórmico, de acordo com o método descrito em Org. Synth. Coll. Vol. III, 33 (1955).



É preparado de preferência, pela via de acordo com a invenção, o chamado ácido de Mosher (fórmula (V);  $R' = \text{CH}_3$ ,  $n = 0$ ).

O processo de acordo com a invenção permite efectuar a preparação dos ésteres de ácidos  $\alpha$ -alcoxi- $\alpha$ -trifluormetil-aril-acéticos e dos ácidos  $\alpha$ -alcoxi- $\alpha$ -trifluormetil-aril-acéticos de forma muito favorável. Assim, os tempos de reacção são curtos, os reagentes necessários são de fácil obtenção, não é necessário lidar-se com o cianeto de sódio tóxico, não se pode formar o componente secundário ácido benzóico, que só dificilmente se consegue separar, e os rendimentos e purezas dos produtos são melhorados acentuadamente. Os ésteres de fórmula (I) podem ser obtidos a partir dos cetoésteres de fórmula (II), por exemplo, com rendimentos muito superiores a 85% do valor teórico, e os ácidos de fórmula (V) a partir dos ésteres de fórmula (I), por exemplo, com rendimentos bastante superiores a 90% do valor teórico. Acresce que se podem preparar os ésteres de fórmula (I) sem isolamento intermédio dos compostos de fórmulas (III) e (IV), num processo conjunto, o que significa só um reduzido custo de equipamento.

Em relação ao estado da técnica anteriormente apresentado, os efeitos positivos que se conseguem alcançar com o processo de acordo com a invenção são extraordinariamente surpreendentes.

### Exemplos

#### Exemplo 1

164 g de fenilglioxilato de metilo ((fórmula (II);  $R = \text{CH}_3$ ,  $n = 0$ ) e 156 g de trifluormetil-trimetilsilano dissolvido em 400 ml de tetrahydrofurano foram introduzidos à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto e em seguida adicionou-se-lhes gota a gota uma solução de 1 g de fluoreto de tetrabutyl-amónio  $\times 3\text{H}_2\text{O}$  em 50 ml de tetrahydrofurano. Passadas 3 horas foram adicionados gota a gota à mistura reactiva então presente 216 g de solução a 30% em peso de metilato de sódio em metanol, e agitou-se depois 1 hora à temperatura ambiente. Precipitou um sólido incolor. Os dissolventes existentes foram eliminados em vácuo e adicionaram-se gota a gota, a

25°C, ao sólido obtido como resíduo, de início 500 ml de éter metil-t-butílico e depois 170 g de sulfato de dimetilo. Em seguida foram adicionados 25 ml de solução aquosa de hidróxido de sódio a 20% em peso. Passadas 3 horas foram adicionados 500 ml de água, separou-se a fase orgânica, a fase aquosa foi extraída com éter metil-t-butílico, foi seca com sulfato de sódio e destilada. Foram isolados 211 g de  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluormetil-fenil-acetato de metilo (90% do rendimento teórico). (por exemplo: 62°C/0,03 mm).

### Exemplo 2

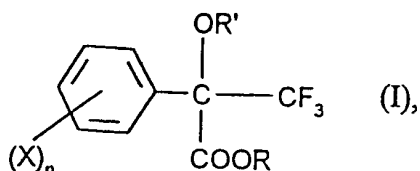
210 g de  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluormetil-fenil-acetato de metilo (obtidos de acordo com o exemplo 1) foram introduzidos em 600 ml de metanol a 25°C e adicionaram-se-lhes, gota a gota e lentamente, 860 ml de soda cáustica aquosa 1N. Agitou-se durante 5 horas à temperatura ambiente. Em seguida ajustou-se o pH ao valor 1 com ácido clorídrico aquoso diluído, extraiu-se duas vezes com 200 ml de cloreto de metileno de cada vez, secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio e em seguida o dissolvente foi eliminado. Foi assim obtido, com um rendimento de 96%, o ácido  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluormetil-fenil-acético (= 190 g).

Lisboa, 13 JUL. 2001

Dra. Maria Silvina Ferreira  
Agente Oficial de Propriedade Industrial  
R. Castilho, 50 - 5.º - 1600 - 163 LISBOA  
Telefs. 213 851339 - 213815050

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação dos ésteres de ácidos  $\alpha$ -alcoxi- $\alpha$ -trifluormetil-aril-acéticos, de fórmula (I)



na qual

R representa  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alquilo,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -alcenilo,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -cicloalquilo,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -arilo ou  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -halogenoalquilo,

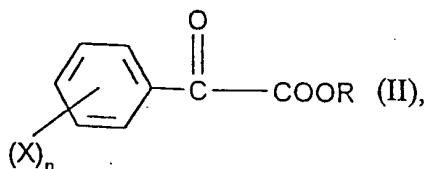
R' representa  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alquilo,

X representa substituintes iguais ou diferentes do grupo halogéneo,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alquilo,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ -alcenilo,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -arilo ou  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alcoxi e nitro,

e

n representa zero ou um número inteiro de 1 a 3,

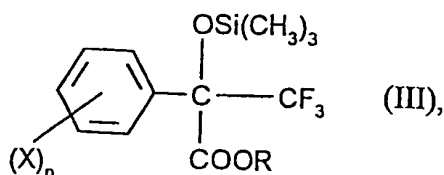
caracterizado por se fazer reagir um cetoéster de fórmula (II)



na qual

R, X e n têm os significados indicados para a fórmula (I),

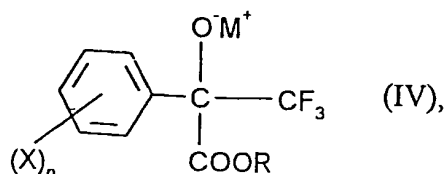
na presença de um dissolvente e de um fluoreto pelo menos solúvel em pequena quantidade na mistura reactiva, como catalisador, com trifluormetil-trimetilsilano, de modo a obter-se um éter trimetil-silílico de fórmula (III)



na qual

R, X e n têm os significados indicados para a fórmula (I),

se fazer reagir este éter com um alcoolato ou com um álcool alcalinizado, de modo a obter-se um correspondente composto de hidróxi, de fórmula (IV)



na qual

R, X e n têm os significados indicados para a fórmula (I) e  $\text{M}^{\oplus}$  representa o ião de um metal alcalino,

e se fazer reagir este composto com um agente de alquilação que transforme o grupo OH num grupo OR'.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por, nas fórmulas

R representar  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alquilo de cadeia linear ou ramificada,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ -alquileno, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo ou  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -halogenoalquilo com 1 a 5 átomos de flúor e/ou cloro,

R' representar metilo, etilo ou isopropilo,

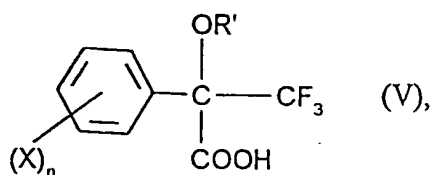
X representar substituintes iguais ou diferentes do grupo metilo, cloro, bromo, etenilo, fenilo e nitro,

n representar zero, 1 ou 2.

3. Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado por a relação molar do composto de ceto de fórmula (II) para o trifluormetil-trimetilsilano ser de 1:1 até 1:2, por se utilizar como dissolvente para a reacção do composto de ceto de fórmula (II) com o trifluormetil-trimetilsilano um dissolvente aprótico, como catalisador de fluoreto 0,05 a 30% molar, referido ao cetoéster de fórmula (II), de fluoretos alcalinos, bifluoretos alcalinos, fluoretos de catiões "ónio" quaternários, fluoretos quirálicos ou difluor-trimetilsilicato de tris-(dimetilamino)-sulfónio, e

por a reacção do cetoéster de fórmula (II) com o trifluormetil-trimetilsilano ser realizada a  $-40$  até  $+120^{\circ}\text{C}$ .

4. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizado por se utilizar como alcoolato alifático alcoolatos em  $\text{C}_1\text{-C}_4$  de metais alcalinos, ou como álcoois alcalinizados álcoois alifáticos em  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , que tenham sido alcalinizados com hidróxidos alcalinos e/ou carbonatos alcalinos, por se utilizarem os alcoolatos ou os álcoois alcalinizados numa quantidade de 1 a 5% em equivalentes, referido ao éter trimetilsilílico de fórmula (II), e por a reacção com o alcoolato ou com o álcool alcalinizado ser realizada a 0 até  $80^{\circ}\text{C}$ .
5. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracterizado por se utilizar como agente de alquilação agentes de metilação ou agentes de etilação conhecidos por si, numa quantidade de 1 a 5 equivalentes, referida ao sal de um composto de hidroxi de fórmula (IV), e por a alquilação ser realizada a temperaturas entre 0 e  $100^{\circ}\text{C}$ .
6. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 5, caracterizado por, para a obtenção do éster de ácido  $\alpha$ -alcoxi- $\alpha$ -trifluormetil-aril-acético de fórmula (I) preparado, a mistura reactiva existente depois da alquilação ser isolada por destilação ou por repartição com água, neutralização com um ácido, extracção com um dissolvente apropriado e eliminação do agente de extracção.
7. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 6, caracterizado por se purificar subsequentemente por destilação o éster de ácido  $\alpha$ -alcoxi- $\alpha$ -trifluormetil-aril-acético de fórmula (I) isolado da mistura reactiva da alquilação.
8. Processo para a preparação de ácidos  $\alpha$ -alcoxi- $\alpha$ -trifluormetil-aril-acéticos, de fórmula (V)





na qual

R', X e n têm os significados indicados para a fórmula (I) na reivindicação 1, caracterizado por se preparar primeiro, de acordo com as reivindicações 1 a 8, o éster do ácido  $\alpha$ -alcoxi- $\alpha$ -trifluormetil-aril-acético de fórmula (I), e se transformar este éster num ácido  $\alpha$ -alcoxi- $\alpha$ -trifluormetil-aril-acético de fórmula (V), por hidrólise ou dissociação com um ácido.

Lisboa, 13 JUL. 2001



Dra. Maria Silvana Ferreira  
Agente Oficial de Propriedade Industrial  
R. Castilho, 50 - 5.º - 1269 - 163 LISBOA  
Telefs. 213 851 339 - 2138150 50