



(11) *Número de Publicação:* **PT 655454 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6 )  
C07F007/18 A

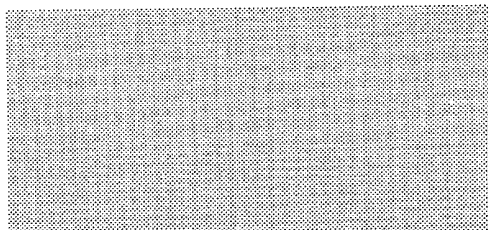
(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1994.11.29</p> <p>(30) <i>Prioridade:</i> 1993.11.30 US 160549 1994.09.16 US 307122</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1995.05.31</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.08.16</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> ELI LILLY AND COMPANY LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, IN 46285 US</p> <p>(72) <i>Inventor(es):</i> THOMAS CHARLES BRITTON US</p> <p>(74) <i>Mandatário(s):</i> ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VITOR CORDON, Nº 14 - 3ª 1200 LISBOA PT</p>
---	--

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE ACETAIS SILÍICOS DE 2,2-DIFLUOROCETENO E DE ÉSTERES DO ÁCIDO ALFA,ALFA-DIFLUORO-BETA-SILOXI-1,3-DIOXOLANO-4-PROPANÓICO

(57) *Resumo:*

PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE ACETAIS SILÍICOS DE 2,2-DIFLUOROCETENO E DE ÉSTERES DO ÁCIDO ALFA,ALFA-DIFLUORO-BETA-SILOXI-1,3-DIOXOLANO-4-PROPANÓICO



**DESCRIÇÃO**

**"PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE ACETAIS SILÍICOS DE 2,2-DIFLUOROCETENO E DE ÉSTERES DO ÁCIDO  $\alpha,\alpha$ -DIFLUORO- $\beta$ -SILOXI-1,3-DIOXOLANO-4-PROPANÓICO"**

Esta invenção pertence ao campo da química farmacêutica e proporciona um processo para preparação de acetais silílicos de 2,2-difluoroceteno úteis como intermediários farmacêuticos e um processo para emprego desses acetais na preparação de intermediários do éster do ácido  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -sililoxi-1,3-dioxolano-4-propanóico.

Os acetais silílicos de ceteno forma primeiro preparados por Petrov et al.; ver *J. Gen. Chem. (URSS)*, 29, 2896-99 (1959). H. Greuter et al., *Tetrahedron Lett.*, 29 (27), 3291-94 (1988) ensina a utilização de ésteres alílicos de ácido clorodifluoroacético em reacções de Reformatsky-Claisen induzidas em silício, nas quais os acetais silílicos de 2,2-difluoroceteno são os intermediários inferidos. M. Yamana et al., *Tetrahedron Lett.*, 24 (5), 507-10 (1983) e Y. Takeuchi et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1149-53 (1988) ensina a preparação de éteres enólicos de sililo difluorado em reacção de clorodifluorometilo cetonas com zinco em pó e cloreto de trimetilsililo.

Foram preparados acetais silílicos de 2,2-dicloroceteno a partir da reacção directa de ésteres de dibromofluoroacetato, amálgama de zinco e clorotrimetilsilano em triglima; ver J. C. Easdon, *New Synthetic Methodology for Organofluorine Compounds*, Tese de Doutoramento, Chemistry Department, Graduate College of the University of Iowa, Julho de 1987. Kobayashi et al., na

Patente Japonesa 2 067 250 e em *Tetrahedron Lett.*, 29 (15), 1803-06 (1988) descreve a preparação de acetais silílicos de 2,2-difluoroceteno por reacção de iodofluoroacetato de metilo com zinco em pó em acetonitrilo e tratando o organozinco resultante (reagente de Reformatsky) com cloreto de trialquilsililo. Revelam adicionalmente a preparação de ésteres metílicos de ácido  $\alpha,\alpha$ -difluoro-2,2-dimetil- $\beta$ -[(trialquilsilil)oxi]-1,3-dioxolano-4-propanóico a partir da reacção de 2,3-*O*-isopropilideno-D-gliceraldeído com os acetais silílicos de difluoroceteno gerados *in situ*. Os acetais silílicos de 2,2-difluoroceteno provaram ser superiores aos correspondentes reagentes de Reformatsky porque proporcionam relações eritro/teo (anti/sin) muito mais elevadas na reacção de condensação com o 2,3-*O*-isopropilideno gliceraldeído do que estes últimos reagentes.

No *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions 1*, 1988, páginas 1149-1153, Takeuchi, Y. *et al.*, revelam a utilização de um material de partida semelhante ao da presente invenção; contudo, nesta referência não é revelado nenhum solvente específico.

Matsumura *et al.*, na Patente Japonesa 2 270 841 descreve a preparação de ésteres do ácido anti- $\alpha,\alpha$ -difluoro-2,2-dimetil- $\beta$ -[(trialquilsilil)oxi]-1,3-dioxolano-4-propanóico a partir da reacção de ésteres de bromodifluoroacetato e de iododifluoroacetato com cloreto de trialquilsililo e zinco em acetonitrilo, seguido por tratamento com 2,3-*O*-isopropilideno-D-gliceraldeído e dicloreto de titanoceno. Foram relatados ésteres de ácido clorodifluoroacético por R. W. Lang e B. Schaub, *Tetrahedron Lett.*, 24, 2943-6 (1988) para sofrerem reacções de condensação do tipo Reformatsky com aldeídos em tratamento com zinco em pó activado, em dimetilformamida. Contudo, foram obtidos rendimentos baixos quando tentaram condensar aldeídos enolizáveis, alifáticos com clorodifluoroacetato nestas condições, a menos que se utilizasse

ultrasonificação. S. Mcharek *et al.*, *J. Organometallic Chem.*, 401, 211-15 (1991) relatou igualmente reacções de condensação do tipo Reformatsky de clorodifluoroacetato de metilo e de aldeídos alifáticos simples em dimetilformamida ou em misturas de cloreto de metileno e dimetilformamida, por redução electrolítica com um ânodo sacrificial de zinco em presença de um catalisador de níquel. De notar que a reacção de clorodifluoroacetato de etilo com pó de zinco e cloreto de trialquilsililo em dimetilformamida não dá o acetal silílico de 2,2-difluoroceteno correspondente, mas dá antes a amina carbinol O-sililada formalmente derivada da sua condensação com o solvente; ver R. W. Lang, *Helv. Chim. Acta*, 71, 369-73 (1988).

Adicionalmente à utilidade descrita acima, os acetais de 2,2-difluoroceteno provaram ser úteis como intermediários para a preparação de ésteres de 3-amino-2,2-difluoro como descrito por T. Taguchi *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 29, 5291-4 (1988).

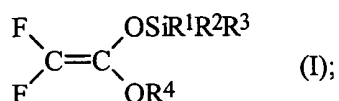
De igual modo Kitagawa *et al.*, *Chem. Lett.*, 1307-10 (1990), relataram que os acetais silílicos de 2,2-difluoroceteno sofrem facilmente uma condensação de Michael com compostos de carbonilo  $\alpha,\beta$ -não saturados ou com acetais seus derivados. Estes adutos mostraram ser úteis na preparação de derivados difluoro dos  $\alpha$ -amino ácidos, ácido glutâmico e lisina. Os próprios ésteres do ácido  $\alpha,\alpha$ -difluoro-2,2-dimetil- $\beta$ -[(trialquilsilil)oxi]-1,3-dioxolano-4-propanóico são úteis como intermediários na preparação de nucleosidos antitumorais e antivirais.

Um objecto da presente invenção é proporcionar um processo para preparação de acetais silílicos de 2,2-difluoroceteno a partir de ésteres de clorodifluoroacetato.

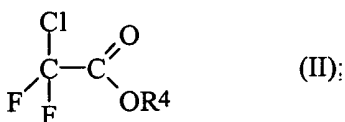
Outro objecto da presente invenção é proporcionar um processo para preparação de ésteres do ácido  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -sililoxi-1,3-dioxolano-4-propanóico utilizando os acetais silílicos de 2,2-difluoroceteno gerados *in situ*.

Outros objectos e vantagens da invenção tornar-se-ão aparentes a partir das descrições e realizações que se seguem.

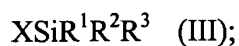
Esta invenção proporciona um processo para preparação de acetais silílicos de 2,2-difluoroceteno de fórmula



em que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  e  $\text{R}^4$  são cada um independentemente seleccionados de grupos alquilo e arilo; compreendendo o contacto de um clordifluoroacetato de fórmula

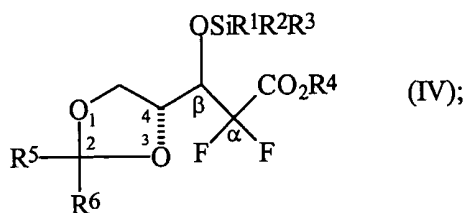


em que  $\text{R}^4$  é como definido acima, com um halossilano de fórmula

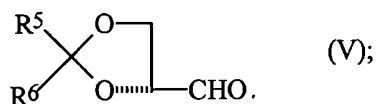


em que X é cloro ou bromo, e  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  e  $\text{R}^3$  são como definidos acima; num solvente seleccionado do grupo que consiste em tetralquil ureias cíclicas e acíclicas, suas misturas, ou uma mistura consistindo num solvente e num co-solvente seleccionado entre acetonitrilo e éteres como tetra-hidrofurano; em presença de um agente redutor.

Outro aspecto desta invenção proporciona um processo para preparação de ésteres de ácido  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -sililoxi-1,3-dioxolano-4-propanóico de fórmula



em que  $R^1$  a  $R^4$  são como definidos acima;  $R^5$  e  $R^6$  são independentemente seleccionados de hidrogénio e  $C_1$ - $C_3$  alquilo ou conjuntamente fazem parte de um anel carbocíclico que inclui uma entidade  $-(CH_2)_n-$  em que  $n$  é um inteiro de 3 a 6; em que uma mistura reaccional contendo o acetal silílico de 2,2-difluoroceteno (I), preparado como descrito acima, é tratado com um derivado gliceraldeído de fórmula



em que  $R^5$  e  $R^6$  são como definidos acima.

Ao longo deste documento, todas as temperaturas são em graus Celsius, todas as proporções, percentagens e outras semelhantes são em unidades de peso e todas as misturas são em unidades de volume, excepto quando indicado de outro modo. O termo "alquilo", só ou em combinação refere-se a grupos hidrocarbonados alifáticos de cadeia linear, cíclica ou ramificada contendo até 7 átomos de carbono e mais preferencialmente contendo até 4 átomos de carbono, tais como grupos metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo,

ciclopentilo, ciclohexilo, benzilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, 3-metilpentilo. O termo "arilo", só ou em combinação refere-se a grupos carbocíclicos aromáticos tais como fenilo, naftilo e seus derivados substituídos. O termo "substituído", só ou em combinação refere-se à substituição de um ou mais dos grupos seleccionados por ciano, halo, nitro, alcoxi e alquilo.

Os ésteres metílico e etílico de fórmula (II) estão disponíveis comercialmente. Os ésteres de fórmula (II) podem ser preparados tratando cloreto de clorodifluoroacetilo com uma quantidade equimolar de um álcool possuindo a fórmula geral R<sup>4</sup>OH num solvente inerte, como o cloreto de metileno, em presença de um ligeiro excesso (1,1 a 1,5 equivalentes molares) de uma base amina terciária, como a trietilamina, de -78 a 25 °C. A esterificação pode opcionalmente ser conduzida em presença de um catalisador de transferência de acilo como a 4-dimetilaminopiridina. O produto éster crú é depois sucessivamente lavado com NaHSO<sub>4</sub> aquoso 0,5 N e tampão fosfato 1 N pH 7, seco sobre MgSO<sub>4</sub> e isolado em forma purificada por destilação fraccionada. Exemplos de ésteres (II) preparados por este procedimento incluem: Clorodifluoroacetato de isobutilo, p.e. 59-62 °C / 68 mm Hg; <sup>1</sup>H RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 3,76 (d, 2H), 1,69 (m, 1H), 0,73 (d, 6H); Clorodifluoroacetato de isopropilo, p.e. 107 °C / 760 mm Hg; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,19 (septeto, J= 6,3 Hz, 1H), 1,38 (d, J= 6,3 Hz, 6H); Clorodifluoroacetato de *t*-butilo, p.e. 107 °C / 760 mm Hg; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,57 (s).

Os halossilanos (III) adequados para utilização na presente invenção estão disponíveis comercialmente. Uma compilação extensiva de compostos halossilano é descrita em Petrarch Systems Silanes & Silicones, Register and Review, Petrarch Systems, 1987. Os halossilanos são geralmente empregues para introduzir grupos de protecção sililo em compostos orgânicos. São também discutidos por T. W. Greene e P. G. M. Wuts em Protecting Groups

in Organic Synthesis, 2ª Ed., J. Wiley and Sons, Inc., New York (1991). Os halossilanos preferidos são seleccionados do grupo que consiste em cloro ou bromo trimetilsilano, trietilsilano, isopropildimetilsilano, *t*-butildimetilsilano, (trifenilmetil)dimetilsilano, *t*-butildifenilsilano, metildiisopropilsilano, metildi-*t*-butilsilano, tribenzilsilano, tri-*p*-xililsilano, triisopropilsilano e trifenilsilano.

Os solventes adequados para utilização no presente processo são tetraalquil ureias cíclicas e acíclicas tais como 1,3-dimetilpropileno ureia (DMPU), 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona (DMI), 1,1,3,3-tetrametilureia (TMU) e suas misturas. Também podem ser utilizadas as ureias acima com co-solventes como o acetonitrilo, ou éteres como o tetra-hidrofurano.

Os agentes redutores adequados para utilização no presente processo são descritos por A. Furstner, *Synthesis*, 571 (1989) e incluem zinco, magnésio, o par zinco/cobre, o par zinco/prata, cádmio, níquel, índio, cério e lítio. Também podem ser utilizados sais metálicos possuindo um potencial de redução favorável e são seleccionados de cloreto de crómio (III), iodeto de samário (II) e cloreto de titânio (II). Também podem ser utilizados halogenetos de cério (III), telurito disódico ou combinações de trialquilantimónio/iodo ou tributil(fenil)-estanol-lítio e cloreto de dietilalumínio. Contudo, devido ao seu baixo custo e pronta disponibilidade, o agente redutor preferido é o zinco. Apesar do agente redutor zinco empregue poder opcionalmente ser uma forma muito activada com reactividade melhorada como descrito por Erdik em *Tetrahedron*, 43 (10), 2203-12 (1987), não é necessário utilizar uma forma activada de zinco neste processo. De facto, verificámos ser muito conveniente e económico empregar o zinco em pó disponível comercialmente sem qualquer activação prévia.

Será reconhecido por qualquer um com conhecimentos vulgares da

arte que as condições óptimas para a formação de (I) por este processo será dramaticamente influenciada pelo agente redutor empregue e sua actividade. Factores adicionais que influenciarão as condições óptimas são o halossilano (III) específico, o éster clorodifluoro (II) e o solvente empregue. Por exemplo, observámos que quando o processo é conduzido com zinco em pó comercial sem qualquer activação prévia, clorotrimetilsilano e clorodifluoroacetato de metilo em 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona, a reacção é convenientemente efectuada desde cerca de 0 °C até cerca de 50 °C. O rendimento do acetal silílico de ceteno formado pode ser convenientemente monitorizado por integração de  $^{19}\text{F}$  RMN *versus* um padrão interno de  $\text{C}_6\text{F}_6$ . Estudando a reacção desta forma, observámos que o rendimento de (I) atinge tipicamente um valor máximo no tempo e depois decresce lentamente com o tempo conforme vai sendo convertido no éster  $\alpha$ -silildifluoroacetato isomérico. Determinámos que este éster  $\alpha$ -silildifluoroacetato que se forma como um produto da degradação de (I), não reage com o aldeído (V) nestas condições. Assim, de modo a conseguir-se a conversão máxima do éster clorodifluoro (II) para (IV), é importante introduzir o aldeído (V) antes ou no momento em que o rendimento do acetal silílico de difluoroceteno (I) esteja num máximo.

Quando preparado como descrito acima, pode fazer-se reagir o (I) *in situ* com o aldeído (V) para formar éster do ácido  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -sililoxi-1,3-dioxolano-4-propanoico (IV). Esta sequência reaccional constitui um processo de recipiente único para a preparação de (IV). O presente processo tem a vantagem de ser económico porque emprega o barato e facilmente disponível (IV). O processo também proporciona rendimentos mais elevados de eritro-(IV) e selectividade eritro (anti) significativamente mais elevada do que a correspondente reacção de (V) com o reagente de Reformatsky derivado de (II).

A condensação do aldeído (V) com o (I) gerado *in situ* não requer a introdução de ácido de Lewis adicional. O cloreto de zinco ( $ZnCl_2$ ) é o subproduto da reacção de formação do acetal silílico de ceteno quando é utilizado  $Zn(0)$  como agente redutor. Presumimos que o  $ZnCl_2$ , ou o complexo que ele forma com o solvente ureia, serve como um catalisador eficaz na reacção de condensação de (I) com (V).

Os aldeídos (V) adequados para utilização no processo presente são geralmente conhecidos na arte. Os métodos para preparação de tais compostos são discutidos por Jurczak *et al.* em *Tetrahedron*, 42, 447-488 (1986) e Schmid e Bradley em *Synthesis*, 1992, 587-590. Os derivados gliceraldeído *O*-protegidos tais como os gliceraldeídos 2,3-*O*-alquilideno, são particularmente úteis neste processo. Os gliceraldeídos 2,3-*O*-alquilideno especialmente preferidos são aqueles em que o grupo de protecção do alquilideno é 2-propilideno, 3-pentilideno, ciclopentilideno ou ciclohexilideno.

A temperatura preferida para a reacção do (I) gerado *in situ* com o aldeído (V) para formar os ésteres do ácido  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -sililoxi-1,3-dioxolano-4-propanoico (IV) varia desde cerca de  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  até cerca de  $70\text{ }^\circ\text{C}$  quando é empregue  $Zn(0)$  como agente redutor. Será geralmente reconhecido por qualquer um com conhecimentos vulgares na arte que as condições preferidas para a reacção serão influenciadas pela natureza do solvente, do agente redutor, e das estruturas específicas de (I) e do aldeído (V).

Os exemplos que se seguem ilustram aspectos específicos da presente invenção e não se destinam a limitar o seu alcance e não devem ser assim interpretados.

Exemplo 1

Acetal metiltrimetilsilílico de 2,2-difluoroceteno

A uma mistura de 2,9 g (44 átomos-mg, 1,2 eq) de zinco em pó e 15 mL de 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona agitada a 24°C sob azoto seco, adicionaram-se 6,2 mL (5,3 g, 48 mmol, 1,2 eq) de clorotrimetilsilano. Agitou-se a mistura a 25°C durante 45 min. e depois arrefeceu-se até 0-5 °C. Adicionaram-se hexafluorobenzeno (1 mL), um padrão de calibração da reacção, e clorodifluoroacetato de metilo (4,40 mL, 5,87 g, 40,6 mmol, 1,0 eq), removeu-se o banho de arrefecimento e deixou-se a mistura aquecer até 32 °C durante um período de 45 minutos. Após 30 minutos adicionais, tendo a exotermia terminado, aqueceu-se a mistura até 40-42 °C. Diversas vezes (após aquecimento) retiraram-se partes alíquotas (0,7 mL) da reacção *via* seringa, filtraram-se através de um filtro de seringa de 0,45 µ de Teflon (Teflon é uma marca registada de E. I. DuPont De Nemours & Company, Wilmington, Delaware, U.S.A.) sob azoto seco, diluíram-se com igual volume de C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> e ensaiaram-se por espectroscopia de RMN (Ressonância Magnética Nuclear) do <sup>19</sup>F, 282 MHz. Os rendimentos foram determinados por integração dos sinais de RMN do <sup>19</sup>F do produto acetal silílico de 2,2-difluoroceteno (quarteto AB, J<sub>FF</sub> = 107,7, centrado a 85,6 ppm para campo mais baixo em relação a C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>) por comparação com o padrão interno C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>:

<u>Parte alíquota</u>	<u>Tempo</u>		<u>Rendimentos</u>
	<u>Passado (H)</u>		
1	1,5		37
2	3,0		43
3	5,0		46
4	7,0		47
5	17,0		43

### Exemplo 2

#### Acetal metiltrimetilsilílico de 2,2-difluoroceteno

Adicionou-se a uma mistura de 3,0 g (46 átomos-mg, 1,1 eq) de zinco em pó e 15 mL de 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona, agitada a 23 °C sob azoto seco, 6,2 mL (5,3 g, 48 mmol, 1,2 eq) de clorotrimetilsilano. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 45 minutos e depois arrefecida até 5 °C. Adicionaram-se hexafluorobenzeno (0,5 mL), um padrão de calibração da reacção, e clorodifluoroacetato de metilo (5,86 g, 40,6 mmol, 1,0 eq). Removeu-se o banho de arrefecimento e deixou-se a reacção aquecer até uma temperatura máxima de 43 °C durante um período de 50 minutos. Após 20 minutos adicionais, aqueceu-se a reacção até 40 °C durante 130 minutos. Uma parte alíquota da reacção, retirada e ensaiada por espectroscopia de RMN do <sup>19</sup>F como descrito acima, deu um rendimento de 46% do composto em epígrafe.

### Exemplo 3

#### Acetal etiltrimetilsilílico de 2,2-difluoroceteno de etilo

Adicionaram-se a uma mistura de 1,46 g (22,3 átomos-mg, 1,1 eq) de zinco em pó e 7,5 mL de 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona, agitada a 23 °C sob azoto seco, 3,1 mL (2,7 g, 24 mmol, 1,2 eq) de clorotrimetilsilano. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 50 minutos e depois arrefecida até 5 °C. Adicionaram-se hexafluorobenzeno (0,25 mL), um padrão de calibração da reacção, e clorodifluoroacetato de etilo (3,26 g, 20,6 mmol, 1,0 eq). Removeu-se o banho de arrefecimento e deixou-se a reacção aquecer até uma temperatura máxima de 28 °C durante um período de 2 horas. Aqueceu-se a mistura a 40 °C

durante 3,5 horas e a 50 °C durante uma hora adicional. Uma parte alíquota da reacção, retirada e ensaiada por espectroscopia de RMN do  $^{19}\text{F}$  como descrito acima, deu um rendimento de 44% do composto em epígrafe.

#### Exemplo 4

##### Acetal isopropiltrimetilsilílico de 2,2-difluoroceteno

Adicionaram-se a uma mistura de 1,46 g (22,3 átomos-mg, 1,1 eq) de zinco em pó e 7,5 mL de 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona, agitada a 23 °C sob azoto seco, 3,1 mL (2,7 g, 24 mmol, 1,2 eq) de clorotrimetilsilano. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se hexafluorobenzeno (0,25 mL) e aqueceu-se a mistura até 40 °C. Adicionou-se clorodifluoroacetato de isopropilo (3,53 g, 20,5 mmol, 1,0 eq) ao longo de um período de 30 minutos e aqueceu-se a mistura até 40 °C durante 15 horas. Uma parte alíquota da reacção, retirada e ensaiada por espectroscopia de RMN do  $^{19}\text{F}$  como descrito acima, deu um rendimento de 54% do composto em epígrafe.

#### Exemplo 5

##### Acetal *t*-butiltrimetilsilílico 2,2-difluoroceteno

Adicionaram-se a uma mistura de 1,54 g (23,5 átomos-mg, 1,1 eq) de zinco em pó e 7,5 mL de 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona, agitada a 23 °C sob azoto seco, 3,1 mL (2,7 g, 24 mmol, 1,2 eq) de clorotrimetilsilano. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 45 minutos. Adicionou-se hexafluorobenzeno (0,25 mL) e aqueceu-se a mistura até 50 °C. Adicionou-se clorodifluoroacetato de *t*-butilo (3,80 g, 20,4 mmol, 1,0 eq) ao longo de um período de 50 minutos e aqueceu-se a mistura resultante até 50 °C durante 21 horas. Uma parte

alíquota da reacção, retirada e ensaiada por espectroscopia de RMN do  $^{19}\text{F}$  como descrito acima, deu um rendimento de 64% do composto em epígrafe.

#### Exemplo 6

##### Acetal isobutiltrimetilsilílico de 2,2-difluoroceteno

Adicionaram-se a uma mistura de 1,46 g (22,3 átomos-mg, 1,1 eq) de zinco em pó e 7,5 mL de 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona, agitada a 23 °C sob azoto seco, 3,1 mL (2,7 g, 24 mmol, 1,2 eq) de clorotrimetilsilano. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se hexafluorobenzeno (0,25 mL) e aqueceu-se a mistura até 40 °C. Adicionou-se clorodifluoroacetato de isobutilo (3,77 g, 20,2 mmol, 1,0 eq) ao longo de um período de 30 minutos e a mistura resultante foi agitada a 40 °C durante 15 horas. Uma parte alíquota da reacção, retirada e ensaiada por espectroscopia de RMN do  $^{19}\text{F}$  como descrito acima, deu um rendimento de 55% do composto em epígrafe.

#### Exemplo 7

##### Éster metílico do ácido ( $\beta\text{R},4\text{R}$ )- $\alpha,\alpha$ -difluoro-2,2-dimetil- $\beta$ -[(trimetilsilil)-oxi]-1,3-dioxolano-4-propanóico

A mistura reaccional do Exemplo 1 foi aquecida a 40 °C durante um total de 2 horas e depois arrefecida até 0-5 °C. A esta adicionaram-se 5,61 mL (5,83 g, 36,9 mmol) de (R)-2,2-dietil-1,3-dioxolano-4-carboxaldeído recém destilado. Removeu-se o banho de arrefecimento e a mistura aqueceu até um máximo de 29 °C ao longo de um período de 1 hora. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16,5 horas adicionais. Uma parte alíquota da reacção, ensaiada por espectroscopia de RMN do  $^{19}\text{F}$  (Exemplo 1), deu um

rendimento de 50% (baseado no aldeído) do composto em epígrafe como uma mistura 90:10 dos diastereoisómeros eritro e treo, respectivamente.

A mistura reaccional foi vertida em 45 mL de NaHSO<sub>4</sub> aquoso 1 N e 50 g de gelo moído, e extraída com três porções de 90 mL de acetato de etilo. Os extractos orgânicos foram combinados e lavados com 100 mL de tampão fosfato 1 N, pH 7. A fase aquosa foi re-extraída com duas porções de 90 mL de acetato de etilo. As fases de acetato de etilo foram combinadas, secas (MgSO<sub>4</sub>) e evaporadas *in vacuo*. A análise por cromatografia gasosa capilar do resíduo confirmou o rendimento obtido por integração em RMN do <sup>19</sup>F.

#### Exemplo 8

Éster metílico do ácido (βR,4R)-α,α-difluoro-2,2-dimetil-β-[(trimetilsilil)-oxi]-1,3-dioxolano-4-propanóico

A mistura reaccional do Exemplo 1 foi aquecida a 40 °C durante um total de 2 horas e depois arrefecida até 0-5 °C. A esta adicionaram-se 2,74 mL (2,89 g, 22,2 mmol) de (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxaldeído recém destilado. Removeu-se o banho de arrefecimento e a mistura aqueceu até um máximo de 31 °C ao longo de um período de 1 hora. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16,5 horas adicionais. Uma parte alíquota da reacção, ensaiada por espectroscopia de RMN do <sup>19</sup>F (Exemplo 1), deu um rendimento de 83% (baseado no aldeído) do composto em epígrafe como uma mistura 89:11 dos diastereoisómeros eritro e treo, respectivamente.

O produto foi isolado pelo procedimento descrito no Exemplo 7. A análise por cromatografia gasosa capilar dos extractos de acetato de etilo confirmaram o rendimento obtido por integração por RMN do <sup>19</sup>F.

Exemplo 9

Éster metílico do ácido ( $\beta$ R,4R)- $\alpha,\alpha$ -difluoro-2,2-dimetil- $\beta$ -[(trimetilsilil)-oxi]-1,3-dioxolano-4-propanóico

A uma mistura de 2,9 g (44 átomos-mg, 1,1 eq) de zinco em pó e 15 mL de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-1(1H)-pirimidona (DMPU), agitada a 25 °C sob azoto seco, adicionaram-se 6,2 mL (5,3 g, 48 mmol, 1,2 eq) de clorotrimetilsilano. A mistura foi agitada 25 °C durante 30 minutos e depois arrefecida até 0-5 °C. Adicionou-se clorodifluoroacetato de metilo (4,40 mL, 5,87 g, 40,6 mmol, 1,0 eq), removeu-se o banho de gelo e deixou-se a mistura aquecer até 38 °C ao longo de um período de 30 minutos. Após 30 minutos adicionais, tendo a exotermia terminado, a mistura foi aquecida até 39-41 °C durante 2 horas. A mistura foi arrefecida até 0°C e adicionaram-se 4,56 mL (4,81 g, 36,9 mmol, 0,91 eq) de (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxaldeído recém destilado. Deixou-se a mistura aquecer lentamente até 23 °C e após 24 horas o composto em epígrafe foi isolado segundo o procedimento descrito no Exemplo 7. A análise por cromatografia gasosa capilar dos extractos de acetato de etilo deu um rendimento de 40% (baseado no aldeído) do composto em epígrafe como uma mistura 88:12 dos diastereoisómeros eritro e treo, respectivamente.

Exemplo 10

Éster metílico do ácido ( $\beta$ R,4R)- $\alpha,\alpha$ -difluoro-2,2-dimetil- $\beta$ -[(trimetilsilil)-oxi]-1,3-dioxolano-4-propanóico

A uma mistura de 2,9 g (44 átomos-mg, 1,1 eq) de zinco em pó e 15 mL de 1,1,3,3-tetrametilureia, agitada a 25 °C sob azoto seco, adicionaram-se 6,2

mL (5,3 g, 48 mmol, 1,2 eq) de clorotrimetilsilano. A mistura foi agitada 25 °C durante 50 minutos e depois arrefecida até 0-5 °C. Adicionou-se clorodifluoroacetato de metilo (4,40 mL, 5,87 g, 40,6 mmol, 1,0 eq), removeu-se o banho de gelo e deixou-se a mistura aquecer até 36 °C ao longo de um período de 30 minutos. Após 30 minutos adicionais, tendo a exotermia terminado, a mistura foi aquecida até 39-41 °C durante 2 horas. A mistura foi arrefecida até 7 °C e adicionaram-se 4,56 mL (4,81 g, 36,9 mmol, 0,91 eq) de (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxaldeído recém destilado. Deixou-se a mistura aquecer lentamente até 38 °C. Após agitação durante 14 horas o composto em epígrafe foi isolado segundo o procedimento descrito no Exemplo 7. A análise por cromatografia gasosa capilar dos extractos de acetato de etilo deu um rendimento de 58% (baseado no aldeído) do composto em epígrafe como uma mistura 91:9 dos diastereoisómeros eritro e treo, respectivamente.

Os exemplos comparativos que se seguem ilustram que quando o presente processo é efectuado com solventes comerciais como o acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, tetra-hidrofurano e 1-metil-2-pirrolidinona, não são produzidas quantidades sinteticamente úteis dos acetais silícos de 2,2-difluoroceteno.

#### Exemplo 11 (Comparativo)

##### Acetal metiltrimetilsilílico 2,2-difluoroceteno

A uma suspensão de 2,9 g (44 átomos-mg, 1,1 eq) de zinco em pó em 15 mL de acetonitrilo, agitada a 23 °C sob azoto seco, adicionaram-se 6,2 mL (5,3 g, 48 mmol, 1,2 eq) de clorotrimetilsilano. A mistura resultante foi agitada a 23-26 °C durante 50 minutos e depois arrefecida até 0-5 °C. Adicionou-se clorodifluoroacetato de metilo (4,4 mL, 40,6 mmol, 1,0 eq) e hexafluorobenzeno

(0,50 mL), um padrão de calibração da reacção, e aqueceu-se a mistura reaccional até 40 °C. Retiraram-se aliquotas da reacção (0,30 mL) nos tempos indicados e ensaiaram-se por espectroscopia de RMN do  $^{19}\text{F}$  para dar os rendimentos seguintes do composto em epígrafe:

<u>Parte alíquota</u>	<u>Tempo</u>	
	<u>Passado (H)</u>	<u>Rendimentos</u>
1	1,75	0,8
2	3,25	1,2

Depois de aquecimento a 40°C durante 4 horas, a mistura de reacção foi submetida a refluxo durante mais 16,5 horas. A análise duma alíquota da mistura resultante por espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$  (*vide supra*) deu origem a um rendimento de 1,3% do composto em epígrafe e recuperação de 88% de clorodifluoroacetato de metilo.

#### Exemplo 12 (Comparativo)

##### Acetal metiltrimetilsilílico de 2,2-difluoroceteno

A uma mistura de 2,9 g (44 átomos-mg, 1,1 eq) de zinco em pó e de N,N-dimetilformamida (15 mL), agitada a 24 °C sob azoto seco, adicionaram-se 290  $\mu\text{L}$  (240 mg, 2,2 mmol, 0,05 eq) de clorotrimetilsilano. A mistura foi agitada a 25 °C durante 30 minutos e depois arrefecida até 0 °C. Adicionou-se clorodifluoroacetato de metilo (4,40 mL, 5,87 g, 40,6 mmol, 1,0 eq) seguido por adição lenta, gota a gota, a 0-5 °C, de clorotrimetilsilano (7,89 mL, 6,75 g; 60,9 mmol; 1,5 equiv). A mistura foi agitada a 0-5 °C durante 1,5 horas e a 22-32 °C durante 65 minutos. A mistura resultante foi ensaiada quanto à presença do

composto em epígrafe por adição de 4,56 mL (4,81 g, 36,9 mmol) de (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxaldeído recém destilado, como descrito no Exemplo 8, e medindo o produto de condensação do éster metílico do ácido ( $\beta$ R,4R)- $\alpha,\alpha$ -difluoro-2,2-dimetil- $\beta$ -[(trimetilsilil)-oxi]-1,3-dioxolano-4-propanóico. Não foi detectado o composto em epígrafe.

#### Exemplo 13 (Comparativo)

##### Acetal metiltrimetilsilílico de 2,2-difluoroceteno

A uma mistura de 2,9 g (44 átomos-mg, 1,1 eq) de zinco em pó e de tetra-hidrofurano (15 mL) agitada a 23 °C sob azoto seco, adicionaram-se 6,2 mL (5,3 g, 48 mmol, 1,2 eq) de clorotrimetilsilano. A mistura foi agitada 25 °C durante 45 minutos e depois arrefecida até 0-5 °C. Adicionaram-se hexafluorobenzeno (0,500 mL), um padrão de calibração da reacção, e clorodifluoroacetato de metilo (4,40 mL, 5,87 g, 40,6 mmol, 1,0 eq), removeu-se o banho de arrefecimento e deixou-se a mistura aquecer até 25 °C ao longo de um período de 1 hora. A mistura foi depois aquecida até 40-42 °C. Foram retiradas aliquotas da reacção 1,5 e 3,0 horas após o aquecimento, que foram ensaiadas por espectroscopia de RMN do  $^{19}\text{F}$  como descrito no Exemplo 1. Verificou-se que essas aliquotas não continham o composto em epígrafe. A mistura reaccional foi depois aquecida em refluxo durante 17 horas. Uma aliquota da reacção retirada e ensaiada por espectroscopia de RMN do  $^{19}\text{F}$  como descrito acima não continha o composto em epígrafe.


#### Exemplo 14 (Comparativo)

##### Acetal metiltrimetilsilílico de 2,2-difluoroceteno

A uma mistura de 2,9 g (44 átomos-mg, 1,1 eq) de zinco em pó e 15 mL de 1-metil-2-pirrolidinona, agitada a 25 °C sob azoto seco, adicionaram-se 6,2 mL (5,3 g, 48 mmol, 1,2 eq) de clorotrimetilsilano. A mistura aqueceu rapidamente até 37 °C, altura em que foi aplicado um banho de gelo para arrefeceu a mistura até 30 °C. Após ter terminado a exotermia, a mistura foi arrefecida até 0-5 °C. Adicionaram-se hexafluorobenzeno (0,500 mL), um padrão de calibração da reacção, e clorodifluoroacetato de metilo (4,40 mL, 5,87 g, 40,6 mmol, 1,0 eq), e deixou-se a mistura aquecer até 41 °C ao longo de um período de 45 minutos. Aplicou-se um banho de gelo para manter a temperatura da reacção entre 30-33 °C. Após ter terminado a exotermia (30 minutos) a mistura foi aquecida até 40 °C. Retiraram-se aliquotas da reacção nos tempos indicados após o aquecimento, e ensaiaram-se por espectroscopia de RMN do <sup>19</sup>F como descrito no Exemplo 1. O rendimento em percentagem do composto em epígrafe e a percentagem de recuperação do éster cloro em cada aliquota são indicadas abaixo:

<u>Parte alíquota</u>	<u>Tempo</u>		<u>% de rendimento</u>	<u>% de Recuperação</u>
	<u>Passado (H)</u>			
1	2,0		6	44
2	3,5		4	35
3	25,0		0	6

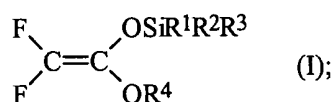
Lisboa, 14 de Setembro de 2001



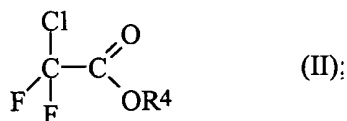
ALBERTO CANELAS  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 14  
1200 LISBOA

### REIVINDICAÇÕES

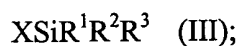
1. Processo para preparação de acetais silícos de 2,2-difluoroaceteno de fórmula



em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são cada um independentemente seleccionados de grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) alquilo e arilo; compreendendo o contacto de um clorodifluoroacetato de fórmula



em que R<sup>4</sup> é como definido acima; com um halossilano de fórmula



em que X é cloro ou bromo, e R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são como definidos acima; num solvente seleccionado do grupo que consiste em tetralquil ureias cíclicas e acíclicas, suas misturas, ou uma mistura consistindo num solvente e num co-solvente seleccionado entre acetonitrilo e éteres como o tetra-hidrofurano; em presença de um agente redutor.

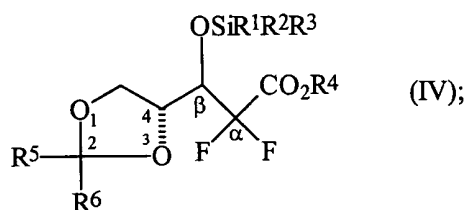
2. Processo da Reivindicação 1 em que o halossilano é seleccionado do grupo que consiste em cloro ou bromotrimetilsilano, trietilsilano, isopropildimetilsilano, *t*-butildimetilsilano, (trifenilmetil)dimetilsilano, *t*-butil-

difenilsilano, metildiisopropilsilano, metildi-*t*-butilsilano, tribenzilsilano, tri-*p*-xililsilano, trisopropilsilano e trifenilsilano.

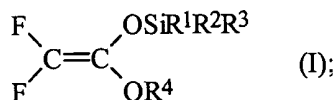
3. Processo da Reivindicação 1 em que o solvente é seleccionado do grupo que consiste em 1,3-dimetilpropilenourea, 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona, tetrametilureia e suas misturas.

4. Processo da Reivindicação 1 em que o agente redutor é zinco.

5. Processo para preparação de ésteres de ácido  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -sililoxi-1,3-dioxolano-4-propanóico de fórmula

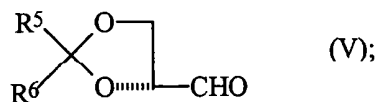


em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^4$  são cada um independentemente seleccionados de grupos ( $C_1$ - $C_7$ ) alquilo e arilo e  $R^5$  e  $R^6$  são independentemente seleccionados de grupos hidrogénio e  $C_1$ - $C_3$  alquilo ou conjuntamente fazem parte de um anel carbocíclico que inclui uma entidade  $-(CH_2)_n-$  em que  $n$  é um inteiro de 3 a 6; compreendendo o contacto de um acetal silílico de 2,2-difluoroceteno de fórmula



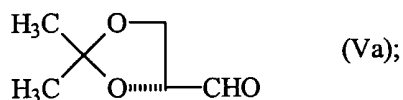
em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^4$  são cada um independentemente seleccionados de grupos

alquilo e arilo, preparado de acordo com a Reivindicação 1;  
com um derivado gliceraldeído de fórmula

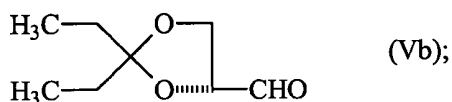


em que R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são como definidos acima.

6. Processo da Reivindicação 5 em que o derivado gliceraldeído possui a fórmula



7. Processo da Reivindicação 5 em que o derivado gliceraldeído possui a fórmula



8. Processo da Reivindicação 1 em que o éter é tetra-hidro-furano.

Lisboa, 14 de Setembro de 2001

ALBERTO CANELAS  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 14  
1200 LISBOA